



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

BT

OK
RGF

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-136216

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "DERIVADOS DE PIRIDAZINA" _____

53. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 237/26 _____

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG _____

DOMICILIO BASEL A SUIZA _____

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE _____

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 26 DIC 2007 _____

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136216- -00000-0000

Fecha: 2007-12-26 16:38:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 203

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

05 Feb. 2008

① SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
② SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: AMREIN, Kurt; HUNZIKER, Daniel; KUHN, Bernd; MAYWEG, Alexander, V. y NEIDHART, Werner. Dirección: Lettenweg 8, CH-4452 Itingen; Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin; Hinterlindenweg 26a, CH-4153 Reinach BL; Martinsgasse 8, CH-4051 Basel y 9 Rue du Steinler, F-68220 Hagenthal le Bas. Nacionalidad o Domicilio: Suiza, Alemania y Francia.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2006/063533</u> Fecha: <u>26/06/06</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/003521 A2</u> Fecha: <u>11/01/07</u>			
⑥ Título (54) "DERIVADOS DE PIRIDAZINA"			
⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 237/26			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 05/07/05	(31) Número de Solicitud 05106098.6
⑨ Comprobante de Pago No. <u>07-100,736</u> Fecha: <u>11 de Diciembre de 2007</u>			

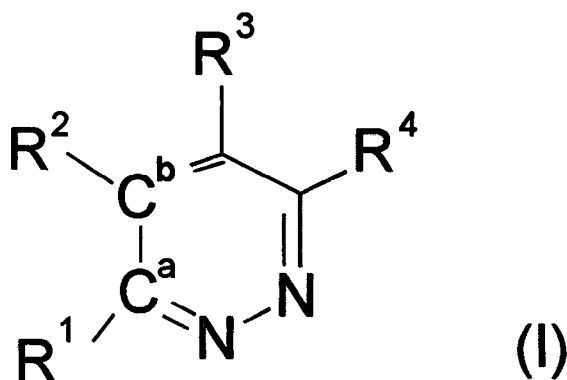
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional con su traducción y publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136216- -00000-0000

Fecha: 2007-12-26 16:38:02
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 203

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 100,736
FECHA : DICIEMBRE 11 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72074916	11/12/2007	5,225,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

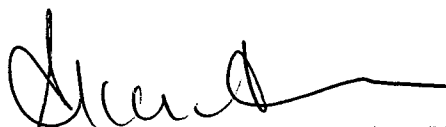
SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

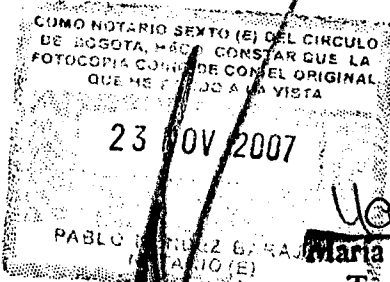
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET - 3 P 12:12

258651

Planeta Unicochecha

UCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
QUE ESTE EN LA VISTA

27 NOV 2007

PAEL... EBARAJAS
... (E)

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al párrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

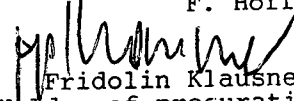
Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

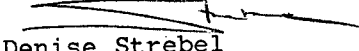
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE SE ENCONTRÓ A LA VISTA

23 NOV 2007

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

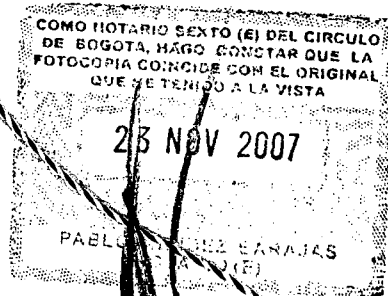
Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



Allg. Prot.

No. 20



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
This official document

2. is signed by *P. Kusch*

3. in his/her function as *Att. Notar*

4. and certified by the seal of the *Gundel*

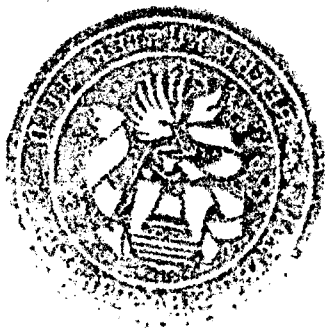
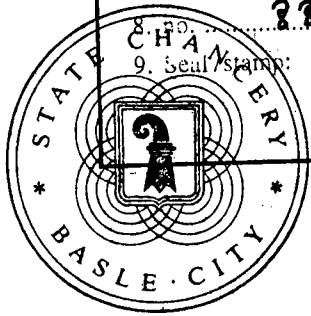
5. in Basel (Bâle) 6. on **18. Aug. 2004**

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **3335 / 10 226**

9. Seal/stamp: 10. Signature: *[Signature]*

..... *Hubert Eggen*

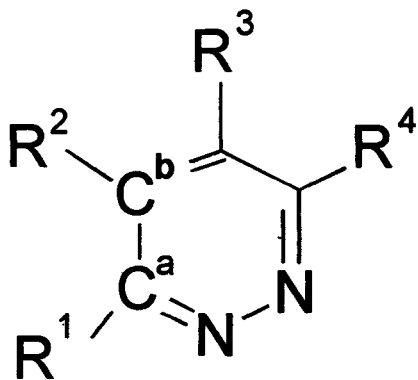


COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

23 NOV 2007

[Signature]

PAULO W. ...



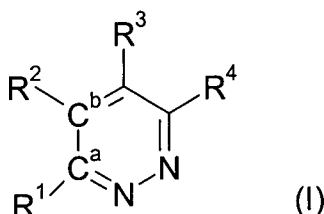
(I)

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 237/26	
(22) Fecha de solicitud: 26-12-07				(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 05106098.6	(32) Fecha 05-07-05	(33) País EP	(72) Inventor(es): AMREIN, Kurt; HUNZIKER, Daniel; KUHN, Bernd; MAYWEG, Alexander, V. y NEIDHART, Werner.	
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 05-02-08			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 11-01-07	
	Fecha de presentación de la solicitud: 26-06-06			N° publicación: WO 2007/003521 A2	
	No. de solicitud: PCT/EP2006/063533				
(54) Título: DERIVADOS DE PIRIDAZINA					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Compuestos de la fórmula

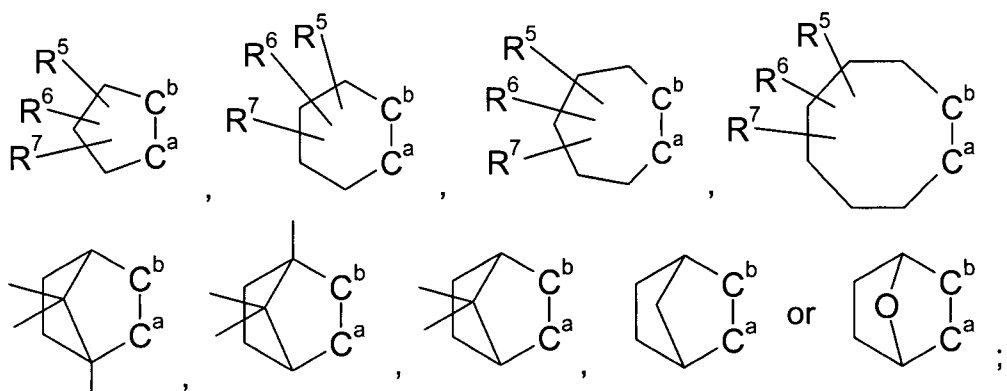


en la que

R¹ es cicloalquilo, arilalquilo o ariloxialquilo;

R² es cicloalquilo, arilalquilo o ariloxialquilo; o

R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



R³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o trifluorometilo;

R⁴ 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;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

R⁶ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

R⁷ 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-cinolina y de que en el caso de que R⁴ sea fenilo sin sustituir, por lo menos uno de los restos R⁵, R⁶ y R⁷ no sea hidrógeno ni metilo.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/063533

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

INV. C07D237/28 C07D237/08 C07D237/26 A61K31/502 C07D403/04
C07D417/04 A61K31/50 A61K31/501 A61K31/504 A61P3/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)
C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)
EPO-Internacional, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato, WPI Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	BAUMGARTEN, HENRY F. Y COL: "Cinolinas V. bz-tetrahidrocinolinas y quinazolinas" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 80, 6609-12 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1958, XP002395207 compuesto IXa, página 6610 ----- -/--	1-3, 5, 6, 9, 12, 17, 23, 26

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.
° Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 18 de Agosto de 2006	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 15/09/2006
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Europea, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Sahagun Krause, H

MA

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/063533

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	ALTOMARE CASIMO Y COL: "Inhibición de oxidasa -B monoamina por piridazinas y pirimidinas condensadas: efectos de lipofilicidad y relaciones estructura-actividad" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, no. 20, 1998, páginas 3812-3820, XP002976308 ISSN: 0022-2623 compuesto 26, página 3813	1-3, 5, 6, 9, 12, 17, 23, 26
X	SOUTH M S Y COL: "Síntesis y reacciones de haloazodienos. Una síntesis nueva y general de piridazinas sustituidas" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 61, 1996, páginas 8921-8934, XP002257942 ISSN: 0022-3263 compuesto 6, página 8922	1-3, 5, 6, 9, 12, 23, 26
X	SOUTH M S Y COL: "Síntesis y reacciones de cloroazodienos. Una síntesis nueva y general de piridazinas" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 36, no. 32, 7 de Agosto de 1995 (1995-08-07), páginas 5703-5706, XP004027583 ISSN: 0040-4039 compuesto 2C, Tabla 1, página 5704	1-3, 5, 6, 9, 12, 23, 26
X	NAGARAJAN K Y COL: "Síntesis y reacciones de 4,6,7,8-tetrahidro-5(1H)cinolinonas" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC, INCL. MEDICINAL, PUBLICATIONS & INFORMATIONS DIRECTORATE, NEW DELHI, IN, vol. 25B, no. 7, Julio de 1986 (1986-07), páginas 697-708, XP002976309 ISSN: 0019-5103 compuesto 32, página 702	1-3, 5, 6, 9, 23, 26
A	STETTER H Y COL: "Síntesis y reacciones de 1,4-dicetocetales, 1,4,8-tricetonas y 1,4,9 tricetonas" CHEM. BER., vol. 114, 1981, páginas 2479-2490, XP009071199 compuesto 31, página 2481	1-3, 5, 6, 9, 23, 26

12

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2006/063533

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 2004/089380 A (NOVO NORDISK A/S; ANDERSEN, HENRIK, SUNE; KAMPEN, GITA, CAMILLA, TEJLG) 21 de Octubre de 2004 (2004-10-21) Reivindicaciones 1-3 y Ejemplos 1 (página 37) y 1h (página 40) -----	1-26
A	WO 2004/065351 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; COPPOLA, GARY, MARK; DAMON, ROBERT) 5 de Agosto de 2004 (2004-08-05) reivindicación 1 -----	1-26
X	SPRIO V Y COL: "Nueva síntesis de un derivado de hidropiridacina condensado. Nota II" ANNALI DI CHIMICA, vol. 61, no. 6, 1971, páginas 391-398, XP009071222 compuesto VIII, página 393. Compuestos XV y XVII, página 394 -----	1-3, 5, 6, 9, 12, 23, 26
X	COCCO MT Y COL: "Reacción de enaminas de metilciclohexanona con gama-bromoacetofenona semicarbazona" GAZZETA CHIMICA ITALIANA, vol. 114, 1984, páginas 521-524, XP009071196 Compuestos 14-16 página 521 -----	1-3, 5, 6, 9, 23, 26

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/063533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D237/28 C07D237/08 C07D237/26 A61K31/502 C07D403/04
 C07D417/04 A61K31/50 A61K31/501 A61K31/504 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BAUMGARTEN, HENRY F. ET AL: "Cinnolines. V. bz-Tetrahydrocinnolines and -quinazolines" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 80, 6609-12 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1958, XP002395207 compound IXa, page 6610 ----- -/--	1-3,5,6, 9,12,17, 23,26



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 August 2006

Date of mailing of the international search report

15/09/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sahagun Krause, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/063533

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ALTOMARE CASIMO ET AL: "Inhibition of monoamine oxidase-B by condensed pyridazines and pyrimidines: Effects of lipophilicity and structure-activity relationships" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, no. 20, 1998, pages 3812-3820, XP002976308 ISSN: 0022-2623 compound 26, page 3813 -----	1-3,5,6, 9,12,17, 23,26
X	SOUTH M S ET AL: "Synthesis and Reactions of Haloazodienes. A New and General Synthesis of Substituted Pyridazines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 61, 1996, pages 8921-8934, XP002257942 ISSN: 0022-3263 compound 6, page 8922 -----	1-3,5,6, 9,12,23, 26
X	SOUTH M S ET AL: "Synthesis and Reactions of Chloroazodienes. A New and General Synthesis of Pyridazines" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 36, no. 32, 7 August 1995 (1995-08-07), pages 5703-5706, XP004027583 ISSN: 0040-4039 compound 2C, Table 1, page 5704 -----	1-3,5,6, 9,12,23, 26
X	NAGARAJAN K ET AL: "Synthesis and reactions of 4,6,7,8-tetrahydro-5(1H)-cinnolinones" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC, INCL. MEDICINAL, PUBLICATIONS & INFORMATIONS DIRECTORATE, NEW DELHI, IN, vol. 25B, no. 7, July 1986 (1986-07), pages 697-708, XP002976309 ISSN: 0019-5103 compound 32, page 702 -----	1-3,5,6, 9,23,26
A	STETTER H ET AL.: "Synthesen und Reaktionen von 1,4-Diketoketalen, 1,4,8-Triketonen und 1,4,9-Triketonen" CHEM. BER., vol. 114, 1981, pages 2479-2490, XP009071199 compound 31, page 2481 ----- -/--	1-3,5,6, 9,23,26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/063533

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/089380 A (NOVO NORDISK A/S; ANDERSEN, HENRIK, SUNE; KAMPEN, GITA, CAMILLA, TEJLG) 21 October 2004 (2004-10-21) Claims 1-3 and Examples 1 (page 37) and 1h (page 40) -----	1-26
A	WO 2004/065351 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; COPPOLA, GARY, MARK; DAMON, ROBERT,) 5 August 2004 (2004-08-05) claim 1 -----	1-26
X	SPRIO V ET AL.: "Nuova sintesi di derivati idropiridazinici condensati. Nota II" ANNALI DI CHIMICA, vol. 61, no. 6, 1971, pages 391-398, XP009071222 compound VIII, page 393. Compounds XV and XVII, page 394 -----	1-3,5,6, 9,12,23, 26
X	COCCO MT ET AL.: "Reaction of methylcyclohexanone enamines with gamma-bromoacetophenone semicarbazone" GAZZETA CHIMICA ITALIANA, vol. 114, 1984, pages 521-524, XP009071196 Compounds 14-16 page 521 -----	1-3,5,6, 9,23,26

A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/063533

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004089380	A		21-10-2004	EP	1615647 A2	18-01-2006
WO 2004065351	A		05-08-2004	BR	PI0406938 A	03-01-2006
				CA	2513349 A1	05-08-2004
				CN	1741986 A	01-03-2006
				EP	1590319 A1	02-11-2005

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
11 de Enero de 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/003521 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 237/28 (2006.01) **C07D 237/26** (2006.01)
C07D 237/08 (2006.01) **A61K 31/502** (2006.01)

(74) Agente: **WASCHBUESCH, Klaus**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2006/063533

(22) Fecha de Registro Internacional:
26 de Junio de 2006 (26.06.2006)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
05106098.6 5 de Julio de 2005 (05.07.2005) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): **AMREIN, Kurt** [CH/CH]; Lettenweg 8, CH-4452 Itingen (CH). **HUNZIKER, Daniel** [CH/CH]; Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin (CH). **KUHN, Bernd** [DE/CH]; Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal (CH). **MAYWEG, Alexander, V.** [DE/DE]; Hangstrasse 34, 79539 Loerrach (DE). **NEIDHART, Werner** [DE/FR]; 9 rue du Steinler, F-68220 Hagenthal le Bas (FR).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

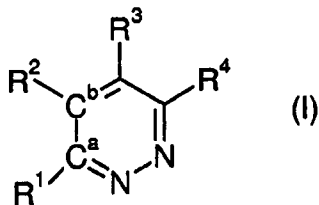
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado sobre recibo de ese reporte

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIDAZINA



(57) Resumen: Compuestos de la fórmula (I) así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que de R¹ a R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, pueden utilizarse en forma de composiciones farmacéuticas.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 January 2007 (11.01.2007)

(10) International Publication Number
WO 2007/003521 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 237/28 (2006.01) C07D 237/26 (2006.01)
C07D 237/08 (2006.01) A61K 31/502 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/063533

(22) International Filing Date: 26 June 2006 (26.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

05106098.6 5 July 2005 (05.07.2005) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **AMREIN, Kurt** [CH/CH]; Lettenweg 8, CH-4452 Itingen (CH). **HUNZIKER, Daniel** [CH/CH]; Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin (CH). **KUHN, Bernd** [DE/CH]; Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal (CH). **MAYWEG, Alexander, V.** [DE/DE]; Hangstrasse 34, 79539 Loerrach (DE). **NEIDHART, Werner** [DE/FR]; 9 rue du Steinler, F-68220 Hagenthal le Bas (FR).

(74) Agent: **WASCHBUESCH, Klaus**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

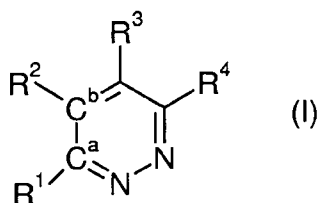
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRIDAZINE DERIVATIVES



(57) Abstract: Compounds of formula (I) as well as pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein R¹ to R⁴ have the significance given in claim 1 can be used in the form of pharmaceutical compositions.

WO 2007/003521 A2

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 23104	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																	
Solicitud internacional No. PCT/EP2006/063533	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26.06.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 05.07.2005																
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D237/28																		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>7</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0" style="width: 100%;"><tr><td>☒ Casilla No. I</td><td>Bases del reporte</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☒ Casilla No. III</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. IV</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>☒ Casilla No. V</td><td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td></tr><tr><td>☒ Casilla No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☒ Casilla No. VIII</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table>			☒ Casilla No. I	Bases del reporte	☐ Casilla No. II	Prioridad	☒ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒ Casilla No. I	Bases del reporte																	
☐ Casilla No. II	Prioridad																	
☒ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																	
☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																	
☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																	
☒ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																	
☐ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																	
☒ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																	
Fecha de presentación de la demanda 2007-01-29	Fecha de terminación de este reporte 24.05.2007																	
Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado SAHAGUN KRAUSE, H Teléfono No. +49 89 2399-0																	

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte está basado en

☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es el idioma de una traducción
suministrada para los propósitos de:

☐ búsqueda internacional (según las Reglas 12.3(a) y 23.1(b))

☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))

☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

2. Respecto a los **elementos*** de la solicitud internacional, este reporte se basó en (*hojas reemplazadas las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte*):

Descripción, Páginas

1-90 _____ como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-26 _____ como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s) - ver Casilla Suplementaria en Relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ el listado de secuencia (*especificar*):

☐ cualquier tabla(s) relacionada al listado de secuencia (*especificar*):

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos modificados a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ el listado de secuencia (*especificar*):

☐ alguna tabla(s) relacionada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas de estas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

Casilla No. III No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 24-25 (AI), 26 (en parte)

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 24-25 (AI) se refieren a la siguiente materia objeto el cual no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*).
- ☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 26
- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:
- ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b) y 13ter.2.
- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	<u>4, 7-8, 10-11, 13-16, 18-22, 24-25</u>
	No: Reivindicaciones	<u>1-3, 5-6, 9, 12, 17, 23, 26</u>
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	<u>4, 7-8, 10-11, 13-16, 18-22, 24-25</u>
	No: Reivindicaciones	<u>1-3, 5-6, 9, 12, 17, 23, 26</u>
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	<u>1-23, 26</u>
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la pregunta sea que las reivindicaciones estén totalmente soportadas por la descripción, son hechas:

ver hoja separada

Re Ítem III.

Las Reivindicaciones 24-25 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por la disposición de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

El objeto de la Reivindicación 26 ha sido buscado sólo parcialmente, es decir según se reivindicó en las Reivindicaciones 1-25.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: BAUMGARTEN, HENRY F. ET AL: "Quinolinas. V. Bz- Tetrahydroquinolinas y -quinazolinás" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 80, 6609-12 CODEN: JACSAT; ISSN: 002-7863, 1958, XP002395207
- D2: ALTOMARE CASIMO ET AL: "Inhibición de oxidasa-B de monoamina por piridazinas y pirimidinas condensadas. Efectos de lipofilicidad y relaciones de la actividad de la estructura" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, no. 20, 1998, páginas 3812-3820, XP002976308 ISSN: 0022-2623
- D3: SOUTH M S ET AL: "Síntesis y Reacciones de Haloazodienos. Una Síntesis Nueva y General de Piridazinas Sustituidas" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, vol. 61, 1996, páginas 8921-8934, XP002257942 ISSN: 0022-3263
- D4: SOUTH M S ET AL: "Síntesis y Reacciones de Cloroazodienos. Una Síntesis Nueva y General de Piridazinas" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, ÁMSTERDAM, NL, vol. 36, no. 32, 7 de Agosto de 1995 (1995-08-07), páginas 5703-5706, XP004027583 ISSN: 0040-4039
- D5: NAGARAJAN K ET AL: "Síntesis y reacciones de 4,6,7,8-tetrahidro-5(1H)-quinolinonas" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC, INCL. MEDICINAL, PUBLICATIONS & INFORMATIONS DIRECTORATE, NEW DELHI, IN, vol. 25B, no. 7, Julio de 1986 (1986-07), páginas 697-708, XP002976309 ISSN: 0019-5103
- D6: STETTER H ET AL: "Synthesen und Reaktionen von 1,4-Diketoketalen, 1,4,8-Triketonen und 1,4,9-Triketonen" CHEM, BER., vol. 114, 1981, páginas 2479-2490, XP009071199
- D7: WO 2004/089380 A (NOVO NORDISK A/S; ANDERSEN, HENRIK, SUNE; KAMPEN, GITA, CAMILLA, TEJLG) 21 de Octubre de 2004 (2004-10-21)
- D8: WO 2004/065351 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; COPPOLA, GARY, MARK; DAMON, ROBERT) 5 de Agosto de 2004 (2004-08-05)

- D9: SPRIO V ET AL: "Nuova sintesi di derivati idropiridazini condensati. Nota II" ANNALI DI CHIMICA, vol. 61, no. 6, 1971, páginas 391-398, XP009071222
- D10: COCCO MT ET AL: "Reacción de enaminas de metilciclohexanona con semicarbazona de gama-bromoacetofenona" GAZZETA CHIMICA ITALIANA, vol. 114, 1984, páginas 521-524, XP009071196

Re Ítem V.

V-1. Novedad (Artículo 33(2) PCT):

D1-D6 y D9-D10 revelan compuestos que caen en la presente Reivindicación 1 (para referencias específicas ver el Reporte de Búsqueda) que hace que las Reivindicaciones 1-3, 5-6, 9, 12, 17, 23 y 26 no sean novedosas. Por ejemplo, D9 revela compuestos VIII, XV y XVII en las páginas 393-394 que caen en la presente Reivindicación 1.

La Reivindicación 23 relacionada con los compuestos en las Reivindicaciones 1-16, cuando se fabrican de conformidad con un proceso de la Reivindicación 17, no agrega nada a la materia objeto reivindicada. Un compuesto no es considerado novedoso simplemente por el hecho de que es producido por medio de un nuevo proceso.

La materia objeto de la presente solicitud no puede considerarse novedosa en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

Para otros documentos citados, los compuestos en D7 difieren de los presente compuestos al menos en la presencia de un anillo de triazolo en lugar de la piridazina (ver las Reivindicaciones 1-3), y los compuestos en D8 difieren por cuenta de las sustituciones en el anillo de piridazina (amida y W en la Reivindicación 1).

V-2. Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT):

D7 que puede considerarse como la técnica anterior más cercana revela 1,2,4-triazolos fusionados para modulación o inhibición de 11beta HSD1 (ver las Reivindicaciones 1-3), donde el anillo fusionado es saturado (ver el Ejemplo 1) y también pueden estar unidos (ver el Ejemplo 1-h). La diferencia con los presentes compuestos yace en la naturaleza del anillo heterocíclico que en la presente solicitud es una piridazina. El problema que hay que resolver por lo tanto puede considerarse como el suministro a provisión de compuestos adicionales que inhiben a 11betaHSD1. La solución proporcionada por el Solicitante, usando piridazina y anillos de piridazina fusionados para obtener compuestos que inhiben efectivamente a 11betaHSD1 (ensayo celular en la página 37), no fue indicado en D7 ni en ningún otro documento de la técnica anterior. Aunque D8 comprende compuestos con anillos de piridazina como inhibidores de 11betaHSD1, las sustituciones sobre el anillo difieren de los presentes compuestos en la naturaleza de la sustitución en dicho anillo, y por lo tanto la materia objeto de la presente solicitud puede considerarse que comprende un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

V-3. Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT):

Para la evaluación de las presentes Reivindicaciones 24-25 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Las Reivindicaciones 1-23 y 25 cumplen con los requerimientos del Artículo 33(4) PCT respecto a su aplicabilidad industrial.

Re Ítem VIII.

VIII-1. La Reivindicación 23 no es permisible bajo el Art. 6 PCT porque la materia objeto debe definirse en términos concretos, en este caso estructuras.

La Reivindicación 26 no es permisible bajo el Art. 6 PCT porque no puede identificarse una categoría para la reivindicación.

Las Reivindicaciones 24 y 25 contienen la redacción "... hipertensión, método que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto según se define..." no son permisibles en todos los países de los Estados Contratantes del PCT porque podrían interpretarse como un método de tratamiento y por lo tanto deben omitirse o remplazarse por "... hipertensión, una cantidad efectiva de un compuesto para ser administrado como se define..."

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference case 23104	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2006/063533	International filing date (<i>day/month/year</i>) 26.06.2006	Priority date (<i>day/month/year</i>) 05.07.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D237/28			
Applicant F. HOFFMANN - LA ROCHE AG			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ <i>sent to the applicant and to the International Bureau</i>) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (<i>sent to the International Bureau only</i>) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2007-01-29		Date of completion of this report 24.05.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer SAHAGUN KRAUSE, H Telephone No. +49 89 2399-0	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/063533

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-90 as originally filed

Claims, Numbers

1-26 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/063533

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 24-25 (IA), 26 (part)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 24-25 (IA) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 26
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/063533

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>4, 7-8, 10-11, 13-16, 18-22, 24-25</u>
	No: Claims	<u>1-3, 5-6, 9, 12, 17, 23, 26</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>4, 7-8, 10-11, 13-16, 18-22, 24-25</u>
	No: Claims	<u>1-3, 5-6, 9, 12, 17, 23, 26</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-23, 26</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III.

Claims 24-25 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

The object of Claim 26 has been searched only partly, i.e. as claimed in Claims 1-25.

Reference is made to the following documents:

- D1: BAUMGARTEN, HENRY F. ET AL: "Cinnolines. V. bz-Tetrahydrocinnolines and -quinazolines" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 80, 6609-12 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1958, XP002395207
- D2: ALTOMARE CASIMO ET AL: "Inhibition of monoamine oxidase-B by condensed pyridazines and pyrimidines: Effects of lipophilicity and structure-activity relationships" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, no. 20, 1998, pages 3812-3820, XP002976308 ISSN: 0022-2623
- D3: SOUTH M S ET AL: "Synthesis and Reactions of Haloazodienes. A New and General Synthesis of Substituted Pyridazines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 61, 1996, pages 8921-8934, XP002257942 ISSN: 0022-3263
- D4: SOUTH M S ET AL: "Synthesis and Reactions of Chloroazodienes. A New and General Synthesis of Pyridazines" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 36, no. 32, 7 August 1995 (1995-08-07), pages 5703-5706, XP004027583 ISSN: 0040-4039
- D5: NAGARAJAN K ET AL: "Synthesis and reactions of 4,6,7,8-tetrahydro-5(1H)-cinnolinones" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC, INCL. MEDICINAL, PUBLICATIONS & INFORMATIONS DIRECTORATE, NEW DELHI, IN, vol. 25B, no. 7, July 1986 (1986-07), pages 697-708, XP002976309 ISSN: 0019-5103
- D6: STETTER H ET AL.: "Synthesen und Reaktionen von 1,4-Diketoketalen, 1,4,8-Triketonen und 1,4,9-Triketonen" CHEM. BER., vol. 114, 1981, pages 2479-2490, XP009071199
- D7: WO 2004/089380 A (NOVO NORDISK A/S; ANDERSEN, HENRIK, SUNE; KAMPEN, GITA, CAMILLA, TEJLG) 21 October 2004 (2004-10-21)
- D8: WO 2004/065351 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH;

- COPPOLA, GARY, MARK; DAMON, ROBERT,) 5 August 2004 (2004-08-05)
- D9: SPRIO V ET AL.: "Nuova sintesi di derivati idropiridazinici condensati. Nota II" ANNALI DI CHIMICA, vol. 61, no. 6, 1971, pages 391-398, XP009071222
- D10: COCCO MT ET AL.: "Reaction of methylcyclohexanone enamines with gamma-bromoacetophenone semicarbazone" GAZZETA CHIMICA ITALIANA, vol. 114, 1984, pages 521-524, XP009071196

Re Item V.

V-1. Novelty (Article 33(2) PCT):

D1-D6 and D9-D10 disclose compounds falling into present Claim 1 (for specific references see Search Report) which render claims 1-3, 5-6, 9, 12, 17, 23 and 26 not novel. For example, D9 discloses compounds VIII, XV and XVII in pages 393-394 falling into present Claim 1.

Claim 23 related to the compounds in claims 1-16, when manufacture according to a process of claim 17, does not add anything to the claimed subject-matter. A compound is not render novel merely by the fact that it is produced by means of a new process.

The subject-matter of the present application cannot be considered novel in the sense of Article 33(2) PCT.

For other documents cited, compounds in D7 differ from the present compounds at least in the presence of a triazole ring instead of the pyridazine (see claims 1 -3), and compounds in D8 differ on account of the substitutions on the pyridazine ring (amide and W in claim 1)

V-2. Inventive step (Article 33(3) PCT):

D7 which can be regarded as the closest prior art, discloses fused 1,2,4-triazoles for modulation or inhibition of 11betaHSD1 (see claims 1 -3), where the fused ring is saturated (see Example 1) and can be also bridged (see Example 1-h). The difference with the present compounds lies in the nature of the heterocyclic ring which in the present application is a pyridazine. The problem to be solved can be regarded therefore as the provision of further compounds inhibiting 11betaHSD1. The solution provided by the Applicant, using pyridazine and fused pyridazine rings to obtain compounds effectively inhibiting 11betaHSD1 (cellular assay in page 37), was neither indicated in D7 nor in any other document from the prior art. Although D8 comprises compounds

with pyridazine rings as 11betaHSD1 inhibitors, the substitutions on the ring differ from the present compounds in the nature of the substitution in said ring, and therefore the subject-matter of the present application can be regarded as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

V-3. Industrial applicability (Article 33(4) PCT):

For the assessment of the present claims 24-25 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 1-23 and 26 fulfill the requirements of Article 33(4) PCT in respect to their industrial applicability.

Re Item VIII.

VIII-1. Claim 23 is not allowable under Art. 6 PCT, because the subject-matter is to be defined in concrete terms, in this case structures.

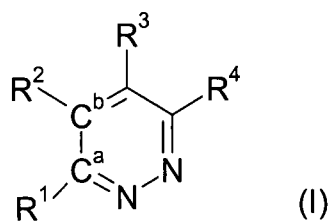
Claim 26 is not allowable under Art. 6 PCT, because no category can be identified for the claim.

Claims 24 and 25 containing the wording "... hypertension, which method comprises administering an effective amount of a compound as defined..." are not allowable in all countries of the PCT Contracting States, because they could be interpreted as a method of treatment and therefore they should be deleted or replaced by "... hypertension, an effective amount of a compound is to be administered as defined..."

DERIVADOS DE PIRIDAZINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

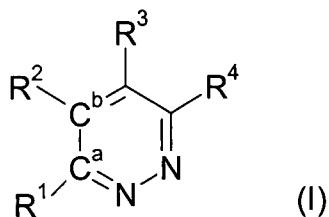
5 Los compuestos de la fórmula



así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de
los mismos, en la que de R^1 a R^4 tienen los significados
definidos en la reivindicación 1, pueden utilizarse en forma
10 de composiciones farmacéuticas.

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



5

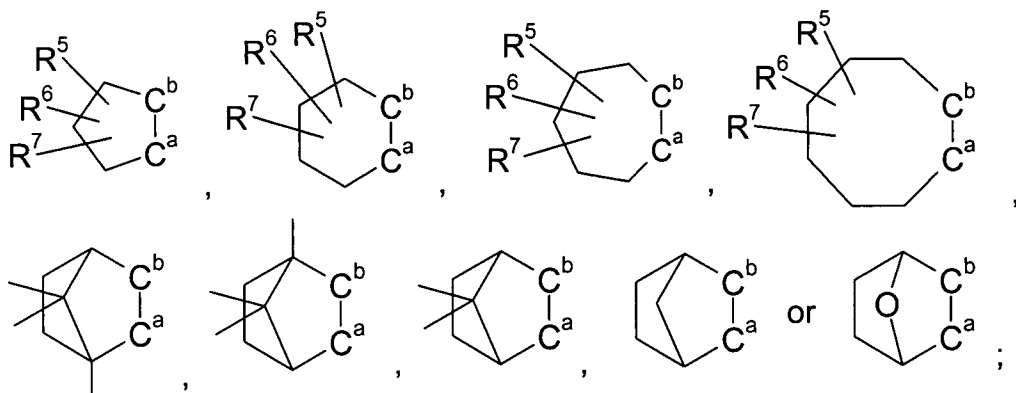
en la que

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

10 están unidos forman



R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o trifluormetilo;

R^4 es bencilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, adamantilo,

arilo o heterociclilo, en los que bencilo, cicloalquilo,

15 arilcicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcional-

mente 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, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, halógeno y trifluormetilo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

5 R⁶ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

R⁷ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

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-cinolina y de que en el caso de
10 que R⁴ sea fenilo sin sustituir, por lo menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ 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
15 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
20 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
25 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 5 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, 10 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 15 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. 20 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 25 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
5 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
10 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).

15 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
20 además en la profilaxis y/o el tratamiento de la alta presión ocular, el conocimiento, la enfermedad de Alzheimer y/o la neurodegeneración.

Son objetos de la presente invención de por sí los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres ya mencionados
25 antes de por sí y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la obtención de dichos compuestos, los productos intermedios, las composiciones farmacéuticas, los medicamentos que contienen dichos compuestos,

sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, ésteres y sales para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades, en especial el tratamiento o la profilaxis de trastornos de ingestión de comida, la obesidad, 5 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 10 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.

15 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 20 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 25 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 ciclo-octilo. 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 hidroxí. 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, carbamoílo, alcoxicarbamoílo, metilendioxi, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidro-

xi, 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
 5 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.

10 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
 15 carbono, p.ej. por halógeno, alquilo, alcoxi, oxo, etc. y/o sobre un átomo de nitrógeno secundario (es decir, -NH-) por alquilo, cicloalquilo, aralcoxycarbonilo, alcanóilo, fenilo o fenilalquilo o sobre un átomo de nitrógeno terciario (es decir, =N-) por oxido, siendo preferidos en especial el
 20 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,
 25 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), tetrahydroquinolilo (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, pirrolidin-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
5 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,
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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 derivati-
10 zarse 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
15 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
20 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,
25 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 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, 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 R^3 es hidrógeno o alquilo. Son preferidos en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es metilo. Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es hidrógeno.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que el término "heterociclilo" empleado para la definición de R^4 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 R^4 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 R^4 es bencilo, cicloalquilo, fenilcicloalquilo, adamantilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, pirrolilo o tiazolilo, en los que bencilo, cicloalquilo, fenilcicloalquilo, fenilo, 5 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, trifluorometoxi, bencilo, fenilo y fenilo sustituido de una a tres 10 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 R^4 es bencilo, ciclopropilo, metil-ciclopropilo, ciclobutilo, fenilciclopropilo, fenilciclobutilo, 15 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 20 entre sí entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, trifluormetilo, trifluorometoxi, bencilo, fenilo y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno y trifluormetilo.

25 Otra forma preferida de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en la que R^4 es cicloalquilo, fenilcicloalquilo, adamantilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo o tiazolilo, en los que fenilci-

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

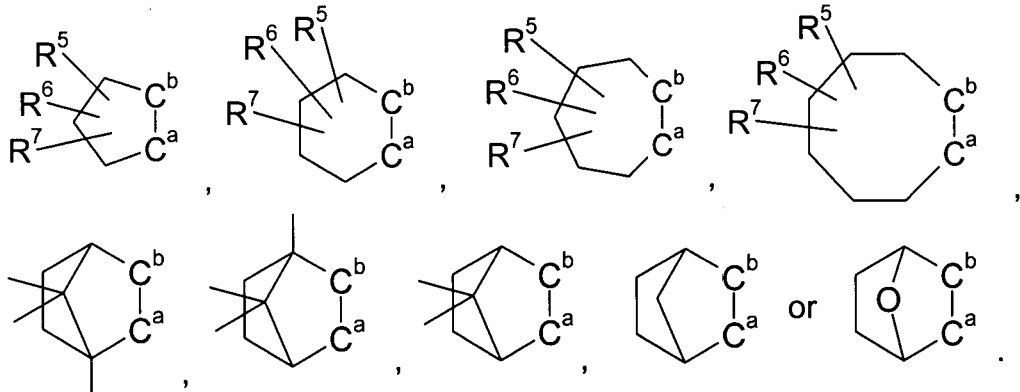
Son también preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^4 es oxetanilo o oxetanilo sustituido por alquilo.

Son preferidos en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^4 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, trifluormetilo, fenilo y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno y trifluormetilo.

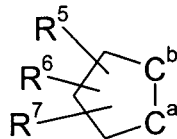
Otros compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R^2 es cicloalquilo. Son preferidos en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^2 es ciclopropilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es cicloalquilo, con preferencia ciclopropilo.

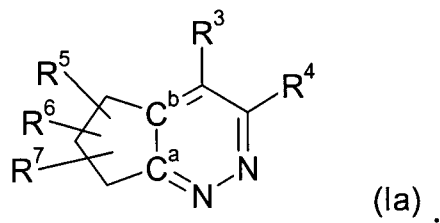
Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



5 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

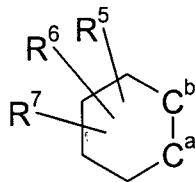


y tienen la fórmula siguiente

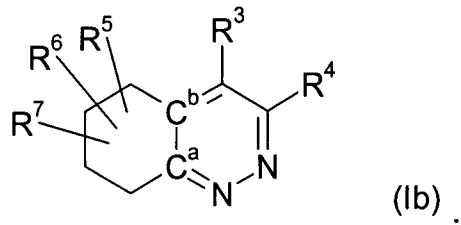


10

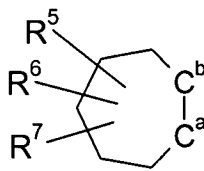
Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



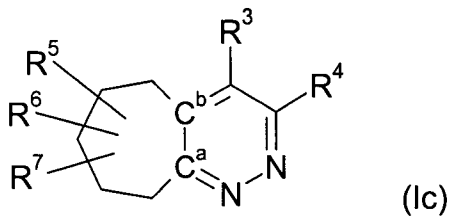
y tienen la fórmula



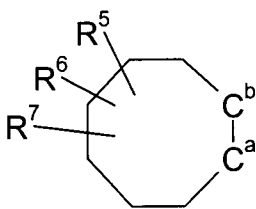
Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que
5 están unidos forman



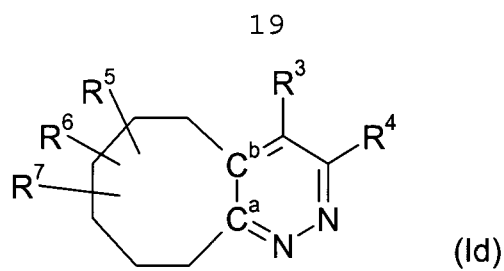
y tienen la fórmula siguiente



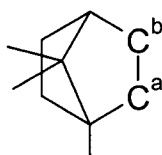
Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman
10



y tienen la fórmula siguiente

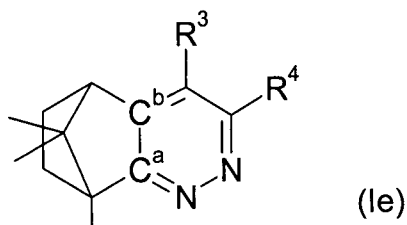


Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



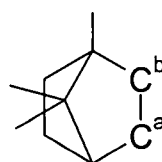
5

y tienen la fórmula siguiente

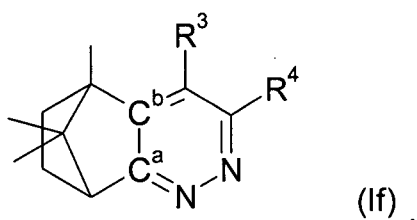


Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman

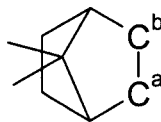
10



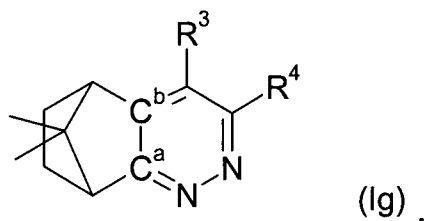
y tienen la fórmula siguiente



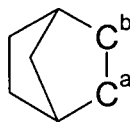
Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



5 y tienen la fórmula siguiente

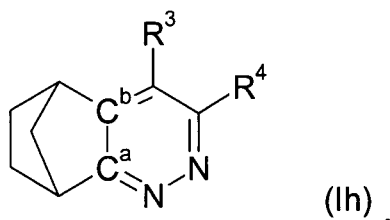


Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman

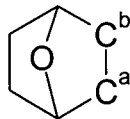


10

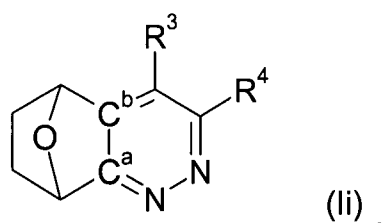
y tienen la fórmula siguiente



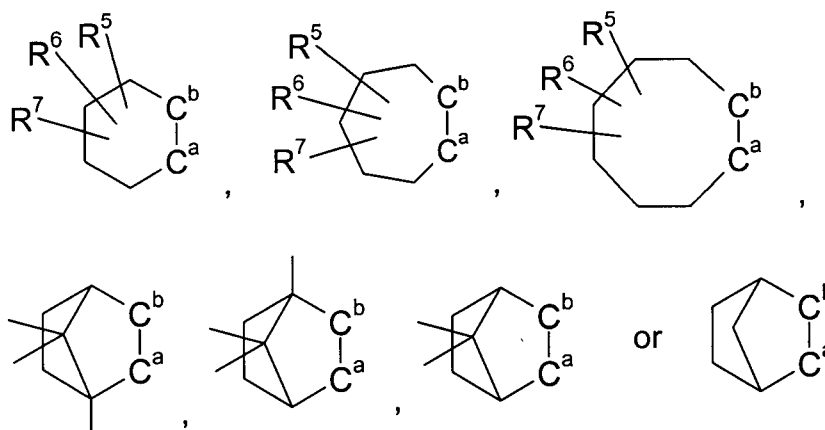
Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



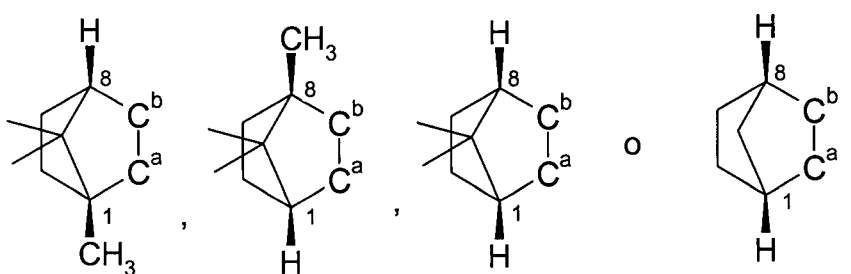
y tienen la fórmula siguiente



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

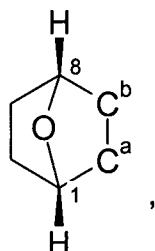


Los preferidos los compuestos quirales de la fórmula I.
Son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



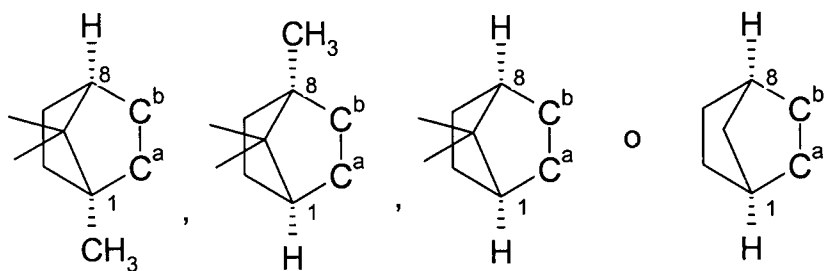
en las que el átomo de carbono de la posición 1 tiene configuración R y el átomo de carbono de la posición 8 tiene configuración S.

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.

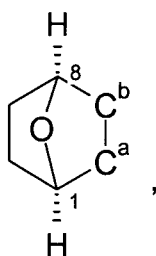
Son preferidos en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono
10 C^a y C^b a los que están unidos forman



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.

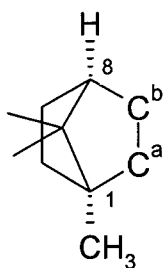
15 Son también preferidos en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman

23



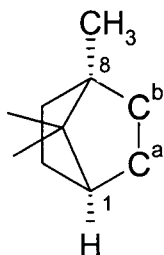
en la que el átomo de carbono de la posición 1 tiene configuración R y el átomo de carbono de la posición 8 tiene configuración S.

5 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



10 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 R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están
15 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 R^5 , R^6 y R^7 se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo. Son especialmente preferidos aquellos, en los que R^5 , R^6 y R^7 son hidrógeno.

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

- 10 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;
- 15 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;
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;
- 20 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;
- 25 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;

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;
- 5 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;
- 10 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 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;
- 20 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;
- 25 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;
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;
- 5 24. 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-cinolina;
25. 3- (1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il) -5,6,7,8-tetrahidro-cinolina;
26. 3- [1- (4-cloro-fenil) -ciclopropil] -5,6,7,8-tetrahidro-cinolina;
- 10 27. 3- [1- (4-cloro-fenil) -ciclobutil] -5,6,7,8-tetrahidro-cinolina;
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;
- 15 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;
- 20 32. 3- (5-fluor-2-trifluormetil-fenil) -6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
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;
- 25 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;
37. 6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-3,4-diciclopropil-piridazina;
38. 6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-diciclopropil-piridazina;
- 5 dazina;
39. (1SR,8RS)-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
40. (1SR,8RS)-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- 10 41. 3-(2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
42. (1S,8R)-5-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diazatriciclo[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;
- 15 ciclohepta[c]piridazina;
44. (1SR,8RS)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
45. (1SR,8RS)-5-(2,4-difluor-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 20 [6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
46. (1SR,8RS)-5-(2-fluor-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
47. (1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 25 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;
- 5 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-
- 10 [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-
- 20 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;
- 25 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.

5 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-
10 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;

15 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-
20 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;

25 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;
- 5 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;
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;
- 10 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;
- 15 84. (1SR,8RS)-5-(2-metoxi-fenil)-3,4-diaza-triciclo-[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
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;
- 20 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;
- 25 89.3-(2-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 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;
- 5 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;
- 95.3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-ciclo-
- 10 octa[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;
- 15 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;
100. (1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-metil-fenil)-3,4-diaza-triciclo-
- 20 [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;
- 25 103. (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;

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;
- 5 107. 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;
- 10 110. (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;
- 15 112. (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;
- 20 114. (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;
- 25 116. 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-butyl-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-dihid-
5 dro-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-
10 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-trici-
clo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 15 124. (1SR,8RS) -5-ciclobutil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]un-
deca-2,4,6-trieno;
125. 3- (1-tert-butyl-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-trime-
20 til-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) -
25 1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-
2,4,6-trieno;

6A

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;
- 5 143. (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-
- 10 [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.
- 15 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-
- 20 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-
- 25 [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;
- 5 (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)-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-
- 10 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-cinolina;
- 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-cinolina;
- 3-(2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-
- 15 [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;
- 20 (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-
- 25 [c]piridazina;
- 3-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;

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

Otros compuestos especialmente preferidos de la fórmula

- (I) son
- 15 (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-
- 20 [c]piridazina;
- (1SR,8RS)-5-(5-cloro-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-metil-ciclopropil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 25 (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-trifluormetil-ciclopropil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;

3-(4-fluor-2-trifluormetil-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.

5 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
10 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
15 anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

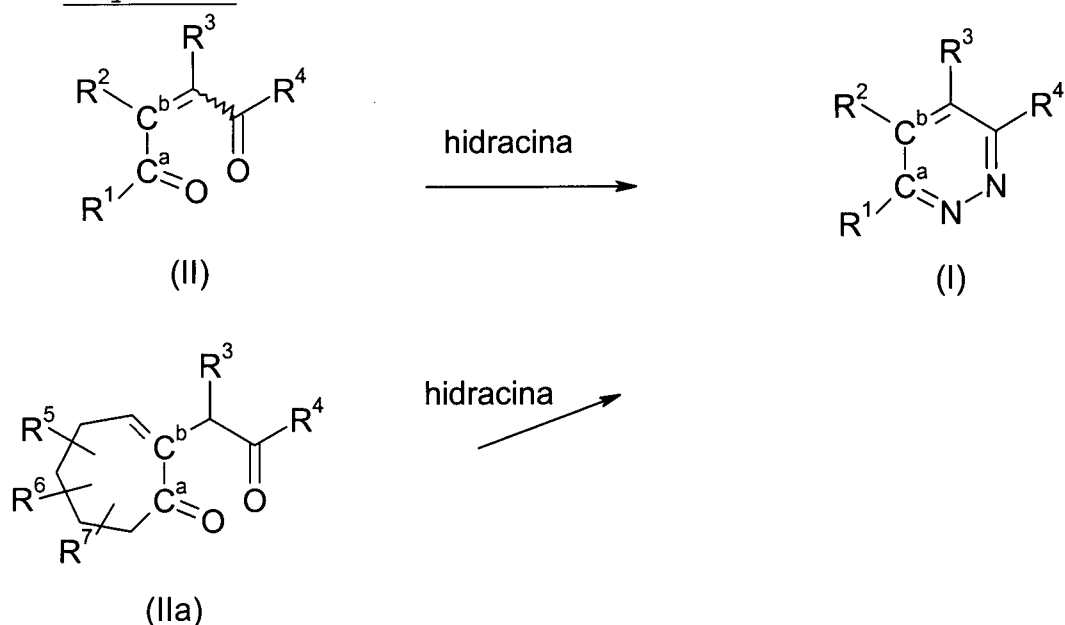
En general, los compuestos del tipo I pueden obtenerse fácilmente por tratamiento de compuestos de formula II con hidrazina: pueden aplicarse diferentes condiciones de reacción para realizar la condensación, p.ej. calentar el
20 compuesto II con hidrazina monohidratada en tolueno en presencia de un ácido, 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
25 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 com-

pletar la reacción de cierre de anillo que conduce a la piri-
dazina.

La aplicación de las distintas condiciones dependerá de
los materiales de partida empleados y se describe en la parte
5 experimental. Las geometrías del doble enlace de los compues-
tos 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 condicio-
nes apropiadas para la reacción, ya definidas antes e
10 ilustradas en la parte experimental.

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 siguien-
te) puede dar lugar a compuestos isómeros, migrando el doble
15 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



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

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.

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

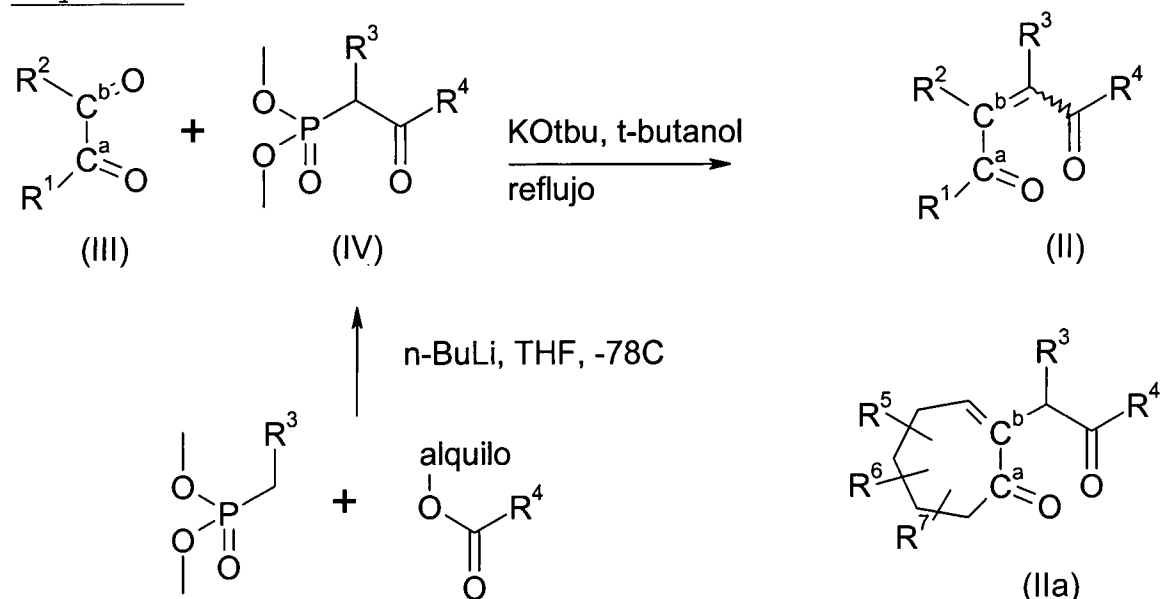
mezclas, estas pueden separarse por cromatografía o emplearse como mezclas en la reacción de formación de anillo. La estereoquímica del doble enlace puede asignarse por RMN de los compuestos de la fórmula II (parte experimental). En
5 lugar de un fosfonato del tipo IV es posible emplear un análogo de 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).

10 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
15 cromatografía y procesarse posteriormente según convenga.

 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
20 grupo carbonilo Ca en un grupo cetral 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 cetral Ca; o como alternativa: (ii) reducción del
25 grupo carbonilo Ca a hidroxil 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 hidroxí 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).

5

Esquema 2

alquilo; Me o etilo

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-butóxido potásico o n-butil-litio o carbonato potásico (véase una reacción similar en: B. Kirschberger, Synthesis 11, 926, 1986).

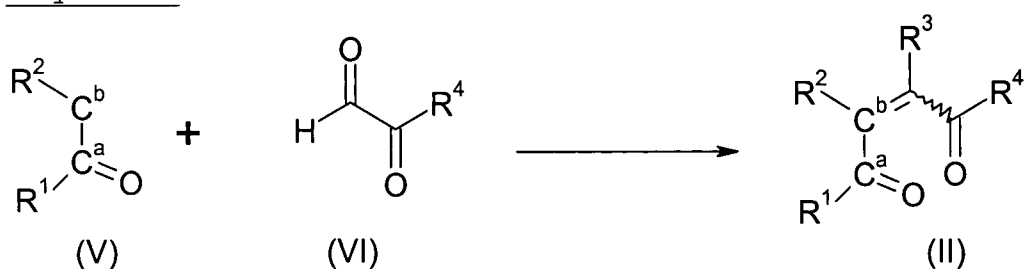
Los métodos alternativos para obtener los compuestos de la fórmula II consisten en la reacción de una cetona de la fórmula V con compuestos de la fórmula VI según el esquema 3.

10 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

15 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

20 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



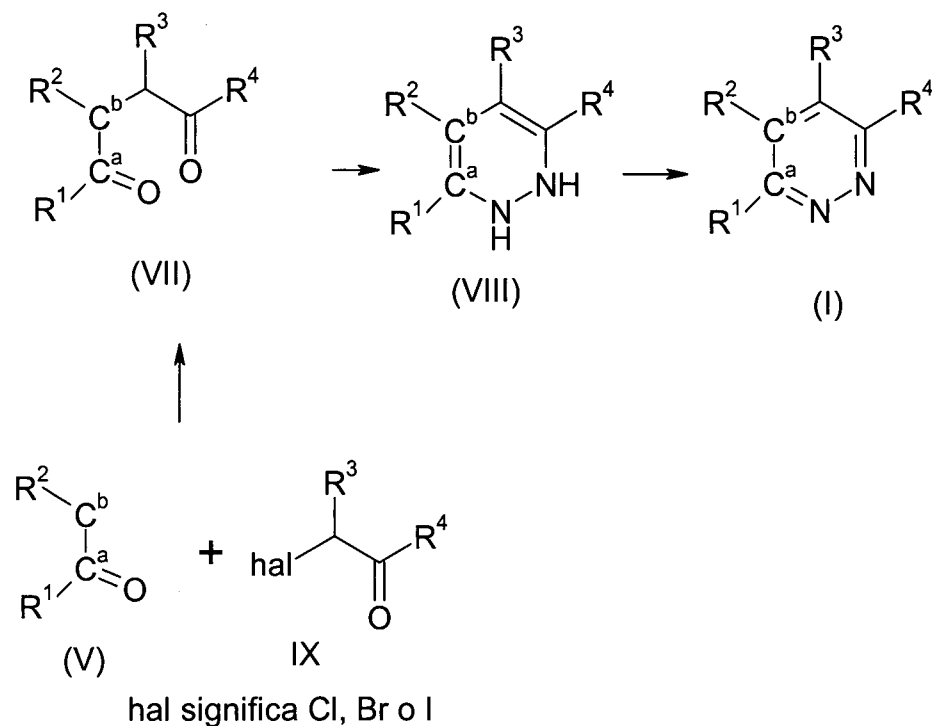
R^3 significa hidrógeno

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 Br_2 (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

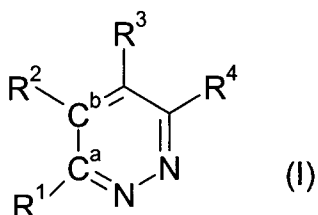
el correspondiente enolato de estaño, con la alfa-halogeno-cetona IX en presencia de cantidades catalíticamente suficientes de ZnCl_2 (esquema 4).

Esquema 4

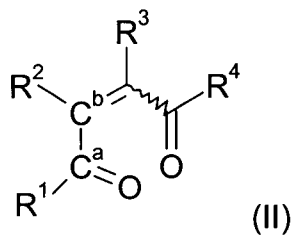


5

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



consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula



10

con hidrazina para obtener un compuesto de la fórmula I;

en la que de R^1 a R^4 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;

- 5 (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;
- 10 [2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo;
(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;
- 15 (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;
- 20 [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]-bici-
- 25 clo[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]-bici-
clo[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;
- (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-et-
5 (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-tri-
10 metil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- {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]hep-
15 tan-2-ona;
- (1S,4R)-3-[2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-tri-
metil-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;
- 20 (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]hep-
tan-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;
- 25 [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;
- [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;
- 5 [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;
- 10 [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;
- 15 {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
- 20 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;
- 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;
- 25 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;
- 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;
- 10 [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;
- 15 (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;
- 20 (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;
- 25 (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;
- 5 (E o Z) - (1SR,4RS) -3-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etilide-no]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- 2-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-ciclooct-2-enona;
- [2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
- 10 (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;
- 15 (1SR,4RS) -3-[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- (1SR,4RS) -3-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- 20 [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
- 25 dimetilo;
- (Z) -2-[2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-ciclo-oct-2-enona;

- (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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 (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;
- (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
- 20 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;
- 25 (Z)-2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-ciclooct-2-enona;
- (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

- 5 2-[2-(1-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona.

Los compuestos de la fórmula I descritos anteriormente destinados al uso de sustancias terapéuticamente activas son otro objeto de la invención.

- 10 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 enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa 1 (11bHSD1).

- 15 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.

- Otra forma de ejecución preferida de la presente
20 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.

- 25 Es preferido en especial 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 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.

5 La invención se refiere además a 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
10 anteriormente.

Es preferido en especial un método para el tratamiento y profilaxis de la diabetes de tipo II, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, ya descrita anteriormente.

15 Procedimientos de ensayo

Expresión transitoria y purificación parcial:

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
20 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
25 se lavan las células dos veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato) enfriada con hielo. A 1 volumen de suspensión celular en PBS se le añaden 2 volúmenes del tampón de lisis (50 mM Tris; pH 7,5; 1 mM EDTA; 100 mM NaCl)

enfriado con hielo. Se lisan las células mediante homogeneización de Potter (20 veces). Se somete el material homogeneizado resultante a ultrasonidos en un aparato giratorio (salida: 10%; 2 x 30 seg.) y se clarifica con una centrifugación de baja velocidad (10 min x 9000 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

15 11beta-HSD1

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

Ensayo microsómico

Se incuban los microsomas aislados de las células HEK293 que expresan transitoriamente la 11beta-HSD1 humana

(para más detalles, ver párrafos anteriores) en tampón de ensayo (100 mM NaCl; 1 mM EDTA; 1 mM EGTA; 1 mM MgCl; 250 mM sucrosa; 20 mM Tris, pH 7,4; cortisona 50-200 nM y NADPH 1 mM) con diferentes concentraciones de las sustancias a ensayar. Después de una incubación a 37°C durante 60 min se interrumpe el ensayo por calentamiento a 80°C (5 min) y por adición del inhibidor carbenoxolona (1 μ M). 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:

<u>compuesto</u>	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
5 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.

10 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
15 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
20 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
25 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 enferme-

dades 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, que no tienen carácter limitante.

15 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-
20 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 KHCO_3 , se seca con Na_2SO_4 , se
 5 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-
 10 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

15 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),
 20 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

25 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), obte-

niéndose 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

10 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

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
10 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) =
15 346,1 (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
20 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]hep-
25 tan-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
5 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-trime-
til-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,2 g) e hidrazina monohidra-
tada (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}]-
10 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

15 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-cloro-benzoato de me-
tilo (5 g) y metil-fosfonato de dimetilo (7,273 g), obte-
20 niéndose el [2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dime-
tilo (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)-ili-
deno]-1,7,7-trimetil-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-(2-cloro-fenil)-2-
oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (1,58 g) y (1R,4S)-1,7,7-tri-
metil-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-
5 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
10 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

15 (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-
20 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
25 (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

5 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
10 sólido amarillo. EM (ESI) = 265,2 (MH^+).

Ejemplo 8

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

15 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

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
20 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-
25 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^+).

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⁺).

10 Ejemplo 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

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

15 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 (0,312 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-trifluormetil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona
20 (0,237 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 336,2 (M⁺).

Paso B]: (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluormetil-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
25 el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-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-tri-

fluormetil-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⁺).

Ejemplo 10

5 (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(4-trifluormetil-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-trifluormetil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
10 el paso B] del ejemplo 1 a partir del 2-oxo-2-(4-trifluormetil-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-trifluormetil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,476 g) en forma de sólido
15 amarillo. EM (EI) = 336,1 (M⁺).

Paso B]: (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(4-trifluormetil-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
20 el paso C] del ejemplo 4 a partir de la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(4-trifluormetil-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-trifluormetil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-
25 trieno (0,03 g) en forma de sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (EI) = 332,1 (M⁺).

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

5 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⁺).

10 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

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⁺).

20 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⁺).

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

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.

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⁺).

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

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⁺).

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

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⁺).

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⁺).

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

10 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⁺).

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

25 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⁺).

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

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

10 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-
20 [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
25 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

5 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
10 (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)-
15 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⁺).

20 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-
25 [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

AAA

(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-
5 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
10 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)-iliden]o]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona
15

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
20 dose la (1S,4R)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-iliden]o]-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

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-(2-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-iliden]o]-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 forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 282,2 (M⁺).

Ejemplo 19

5 (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

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

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
10 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
15 (ESI) = 264,9 (MH⁺).

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

25 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-di-

fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo-
 [2.2.1]heptan-2-ona (0,2 g) e hidrazina monohidratada (0,164
 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
 5 (0,063 g) 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-pira-
 zol-4-il)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno
 10 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-pi-
 razol-4-carboxilato de etilo (5 g) y metil-fosfonato de dime-
 15 tilo (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⁺).

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-
 20 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-pro-
 pil-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
 25 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]hep-
 tan-2-ona (0,132 g) 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⁺).

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

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⁺).

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 dime-

tilo (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
 5 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⁺).

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

10 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
 15 (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⁺).

Ejemplo 22

(1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-1,11,11-tri-
 20 metil-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

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir del 1-(4-cloro-fenil)-
 25 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

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⁺).

10 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

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⁺).

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

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

117

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

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

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⁺).

Ejemplo 24

25 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-cinolina

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

118

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-
5 (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-cinolina

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-
10 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-cinolina (0,037 g) en forma de sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (EI) = 268,3 (M⁺).

Ejemplo 25

15 3-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-cinolina

Paso A]: 2-[2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-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-trifluormetil-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
25 mente amarillo. EM (ESI) = 348,1 (M⁺).

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

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-cinolina (0,188 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 344,1 (M⁺).

Ejemplo 26

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

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

De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-fosfonato
15 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-te-
20 trahidro-cinolina

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,
25 obteniéndose la 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8-tetrahidro-cinolina (0,067 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 274,2 (M⁺).

Ejemplo 27

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

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

5 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
10 (EI) = 303 (MH⁺).

Paso B]: 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8-te-
trahidro-cinolina

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)-
15 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-cinolina (0,045 g) en forma de sólido blanco mate.
EM (EI) = 298,2 (M⁺).

20 Ejemplo 28

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

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

25 De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción
de 2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-fosfonato de dime-
tilo (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-
5 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-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-
10 ciclohepta[c]piridazina (0,017 g) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (ESI) = 293,2 (M⁺).

Ejemplo 29

3-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-
15 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

De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de {2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-
20 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
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)-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

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⁺)

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⁺).

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

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

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⁺).

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-trifluorometil-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

5 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
10 (EI) = 314,1 (M⁺)

Paso C]: 3-(5-fluor-2-trifluormetil-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 a partir de 2-[2-(5-fluor-2-tri-
15 fluormetil-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⁺).

20 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
25

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
 5 siguiente. EM (ESI) = 381,1 (MH⁺).

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
 10 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)-
 15 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⁺).

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)-
 25 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
5 tilo

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
10 (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
15 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
20 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
25 (1S,8R)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-

tríciclo[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)-
5 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
15 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⁺).

20 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

5 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.

15 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

25 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
 5 (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-diciclo-
 10 propil-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
 15 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

20 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
 25 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-diciclo-

propil-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-diciclo-
5 propil-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
10 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

15 (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
20 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-
25 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

10 (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
5 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

10 Paso A: 2-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-ciclo-
oct-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-trifluor-
metil-fenil)-etil]-fosfonato de dimetilo (0,634 g) y ciclo-
15 octano-1,2-diona (0,25 g) - obtención descrita por H. Meier, Synthesis 215, 1971 - obteniéndose la (Z)-2-[2-oxo-2-(2-tri-
fluormetil-fenil)-etil]-ciclooct-2-enona (0,23 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (EI) = 310,1

Paso B]: 3-(2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahi-
20 dro-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-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-ciclooct-2-
enona (0,231 g) e hidrazina monohidratada (0,187 g), obte-
25 niéndose la 3-(2-trifluormetil-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^+).

Ejemplo 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

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

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

Paso B]: (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

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
15 el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(3-fluor-2-trifluormetil-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-trifluormetil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hep-
20 tan-2-ona (0,115 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 354,2 (M⁺).

Paso C]: (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

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-trifluormetil-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-trifluormetil-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
5 (M⁺).

Ejemplo 43

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

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

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,598 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,2g diona (0,2 g), obteniéndose la
15 2-[2-(3-fluor-2-trifluormetil-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-trifluormetil-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, sin el tratamiento con NaOMe, a partir de 2-[2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,2 g) e hidrazina monohidratada (0,159 g), obteniéndose la 3-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-
25 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,141 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (EI) = 310,1 (M⁺).

Ejemplo 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

Paso A: (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

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 (0,418 g) y biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,125 g),
10 obteniéndose la (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 (0,26 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 378,1.

Paso B]: (1SR,8RS)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-
15 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 (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
20 (0,26 g) e hidrazina monohidratada (0,344 g), obteniéndose el (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 (0,094 g) en forma de sólido cristalino de color ligeramente amari-
25 llo. EM (EI) = 374,2 (M⁺).

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)-
5 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.

10 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]-
15 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⁺).

20 Ejemplo 46

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

Paso A: (1SR,4RS)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-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 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.

Paso B]: (1SR,8RS)-5-(2-fluor-fenil)-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], 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
10 forma de sólido cristalino amarillo. EM (EI) = 240,2 (M⁺).

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

15 Paso A: [2-(4-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 4-fluor-2-trifluormetilbenzoato de metilo (4,468 g) y metil-fosfonato de dimetilo
20 (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

25 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.

Paso C]: (1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-
5 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
10 monohidratada (0,382 g), obteniéndose la (1SR,4RS)-3-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,083 g) en forma de goma ligeramente amarilla. EM (EI) = 308 (M⁺).

Ejemplo 48

15 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

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
20 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
25 el paso siguiente. EM (ESI) = 286,8 (MH⁺).

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-
 5 2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-ciclooct-2-enona (0,069 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI) = 300 (M⁺).

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

10 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,-
 15 8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina (0,019 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 296,2 (M⁺).

Ejemplo 49

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

20 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
 25 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⁺).

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
5 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⁺).

10 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

15 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 lige-
20 ramente amarillo. EM (EI) = 260,2 (M⁺).

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

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], sin tratamiento con NaOMe, a partir
25 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]piri-

dazina (0,171 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 256,2 (M^+).

Ejemplo 51

(1S,8R)-5-(5-metoxi-2-trifluormetil-fenil)-1,11,11-tri-
5 metil-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

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
10 el paso B] del ejemplo 1 a partir del [2-(5-fluor-2-trifluor-
metil-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-fe-
nil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hep-
15 tan-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

20 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-tri-
metil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,12 g) e hidrazina monohi-
25 dratada (0,082 g), obteniéndose el (1S,8R)-5-(5-metoxi-2-tri-
fluormetil-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^+).

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-5 etil]-ciclohept-2-enona

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

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⁺).

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

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(4-fluor-2-trifluor-

metil-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-trifluormetil-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-trifluormetil-fenil)-1,11,11-trimetil-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)-3-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-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-trifluormetil-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⁺).

Ejemplo 54

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

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

De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de [2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo
25 (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

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⁺).

10 Ejemplo 55

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

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

15 De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción del {2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-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-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona
20 (0,203 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 380,1 (M⁺).

Paso B]: 3-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-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 a partir de 2-{2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-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-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-

hepta[c]piridazina (0,069 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (EI) = 376,2 (M⁺).

Ejemplo 56

3-(2,4-difluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-
5 [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
10 (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

15 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-ciclohep-
20 ta[c]piridazina (0,073 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (EI) = 260,2 (M⁺).

Ejemplo 57

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

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

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-ciclo-
5 hepta[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 2-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,085 g) e hidrazina monohidratada (0,086 g), obteniéndose la 3-(2-
10 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^+).

Ejemplo 58

(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(3-trifluormetil-1H-pirazol-
15 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-trifluor-
metil-1H-pirazol-4-il)-et-E-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-
ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
20 el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-oxo-2-(3-tri-
fluormetil-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-tri-
fluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-E-ilideno]-biciclo[2.2.1]hep-
25 tan-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

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⁺).

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

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

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

148

9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina (0,067 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 312,3 (M^+).

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

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

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

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⁺).

Ejemplo 61

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

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

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⁺).

25 Paso B]: 3-(1-fenil-5-propil-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 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

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⁺).

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⁺).

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

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⁺).

10 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⁺).

20 Ejemplo 64

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

Paso A]: 2-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona

25 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del [2-(4-fluor-2-trifluormetil-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-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona
(0,408 g) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (EI) =
314,1 (M^+).

Paso B]: 3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-te-
5 trahidro-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-trifluormetil-fenil)-2-oxo-
etil]-ciclohept-2-enona (0,4 g) e hidrazina monohidratada
10 (0,319 g), obteniéndose la 3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,22g) en for-
ma de sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 310,1 (M^+).

Ejemplo 65

3-(1-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-te-
15 trahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

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

Se obtiene este material de modo similar al descrito en
paso a] del ejemplo 1 a partir del 1-metil-5-trifluormetil-
20 1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,3 g) y metil-fosfonato
de dimetilo (3,934 g), obteniéndose el [2-(1-metil-5-
trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de
dimetilo (4,48 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI) = 301,0
(MH^+).

25 Paso B]: 2-[2-(1-metil-5-trifluormetil-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-trifluor-

metil-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-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,263 g) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (EI) = 300,1 (M^+).

Paso C]: 3-(1-metil-5-trifluormetil-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-trifluormetil-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-trifluormetil-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^+).

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

Ejemplo 66

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

(1SR,8RS)-5-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diazatriciclo[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.

5 Ejemplo 68

(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,
10 (2-ciclopropil-2-oxo-etil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 69

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

15 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

20 (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]-fos-
25 fonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 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

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.

5 Ejemplo 72

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-tri-
10 fluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 73

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

15 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

20 (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]-
25 fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 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

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.

5 Ejemplo 76

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)-
10 fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 77

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
15 partir de ciclooctano-1,2-diona, [2-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 78

(1SR,8RS)-5-(2-cloro-4-fluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo-
20 [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.

25 Ejemplo 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

Goma amarilla. EM (EI) = 324,1 (M⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

5 Ejemplo 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

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

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

15 Sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 372,3 (M⁺). Se obtiene a partir de ciclooctano-1,2-diona, [2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-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

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.

5 Ejemplo 84

(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

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

15 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

20 (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

(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.

5 Ejemplo 88

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.

10 Ejemplo 89

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.

15 Ejemplo 90

3-o-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

20 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

25 3-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-ciclo-octa[c]piridazina

Sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 286,1 (M⁺). Se obtiene a partir de ciclooctano-1,2-diona, [2-(4-cloro-2-me-

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

Ejemplo 92

3-(4-cloro-2-metil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-
5 hepta[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-
15 (4-cloro-2-metil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

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

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

Ejemplo 95

25 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

5 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
10 monohidratada.

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
15 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

(1S,8R)-5-(4-cloro-2-metil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-
20 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.

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

5 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

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

15 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.

20 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.

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.

Ejemplo 104

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

10 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.

Ejemplo 105

15 (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
20 dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 106

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

25 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.

Ejemplo 107

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

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

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

10 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-pira-
zol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina mono-
hidratada.

15 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
20 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.

Ejemplo 110

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

Goma amarilla. EM (EI) = 306,2 (M⁺). Se obtiene a par-
tir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-oxo-2-(2-trifluor-

metoxi-fenil)-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

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.

10 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.

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.

25 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.

5 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.

Ejemplo 116

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

15 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.

20 Ejemplo 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

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
5 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-
10 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
20 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)-
25 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-
5 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.

10 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

20 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

25 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-butyl-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.

10 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
5 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
10 partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [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-
15 [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, (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-2,3-diona, (2-ciclopropil-1-metil-2-oxo-etil)-fosfonato
25 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
5 obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hep-
tano-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-
10 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]hep-
tano-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-ciclopro-
pil)-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-
20 diona, [[2-oxo-2-(1-trifluormetil-ciclopropil)-etil]-fosfona-
to de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 136

3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihi-
dro-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-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de di-
metilo, 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
5 partir de (1R,4S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (2-ciclopropil-2-oxo-etil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 138

3-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-
10 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-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

15 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-
20 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

25 Sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (ESI) = 251,0 (MH⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]-heptano-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-ciclo-
penta[c]piridazina

Sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM
5 (EI) = 294,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclo-
pentano-1,2-diona, [2-(2,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-fosfo-
nato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 142

3-(2,3-dimetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclo-
10 penta[c]piridazina

Sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM
(EI) = 252,3 (M⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclo-
pentano-1,2-diona, [2-(2,5-dimetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfo-
nato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

15 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

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

25 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

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

Ejemplo 146

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

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
15 sílice.

Ejemplo 147

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

Aceite amarillo. EM (ESI) = 229,1 (MH⁺). Se obtiene
20 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

25 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:

por tableta

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

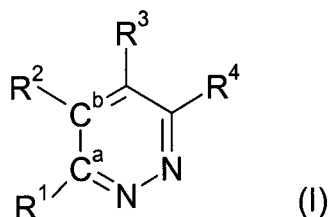
Ejemplo B

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

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula

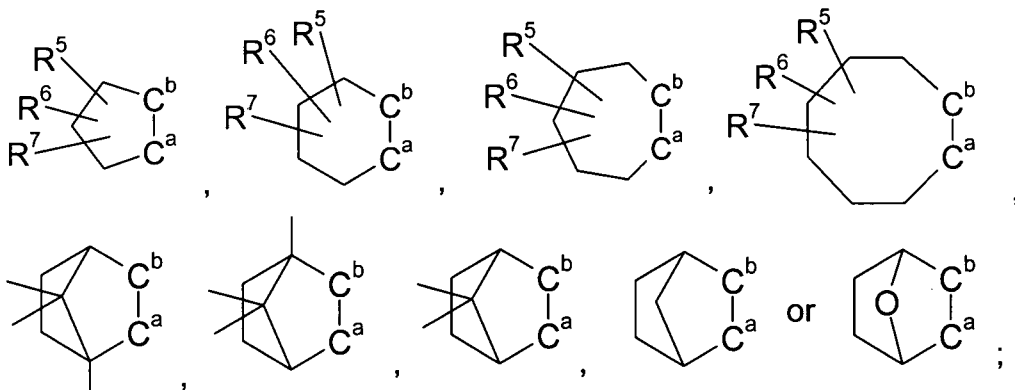


en la que

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, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, bencilo, fenilo y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con indepen-

dencia entre sí entre alquilo, alcoxi, hidroxí, cicloalquilo, halógeno y trifluormetilo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

R⁶ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;

5 R⁷ 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-cinolina y de que en el caso de que R⁴ sea

fenilo sin sustituir, por lo menos uno de los restos R⁵, R⁶ y

10 R⁷ no sea hidrógeno ni metilo.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los 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

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

20 3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R³ es hidrógeno.

4. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R³ es metilo.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R⁴ es bencilo, cicloalquilo, fenilcicloalquilo, adamantilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, pirrolilo o tiazolilo, en los que bencilo, cicloalquilo, fenilcicloalquilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, pirrolilo y

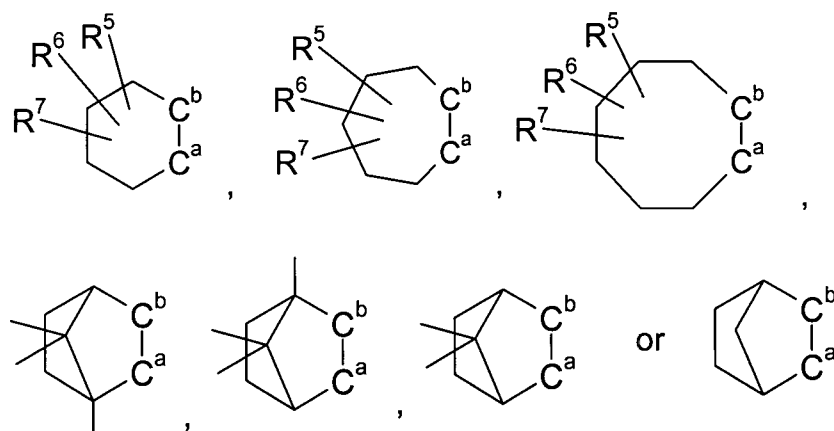
tiazolilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, trifluormetoxi, bencilo, fenilo y fenilo sustituido
5 de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia 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, 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
10 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.
15

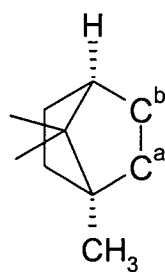
20 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R^2 es ciclopropilo.

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
25

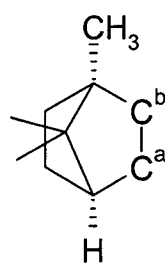


10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 y 9, en los que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



5

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



10

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-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- 5 (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;
- 10 (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-
- 15 [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;
- 20 (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)-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-trifluormetil-1H-pirazol-4-
- 25 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-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (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-
 5 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;
- 10 (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)-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;
- 15 (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;
- 20 (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-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-cinolina;
- 3-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-cinolina;
- 25 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8-tetrahidro-cinolina;
- 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-cinolina;

- 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;
- 5 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ci-
clohepta[c]piridazina;
- 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ci-
clohepta[c]piridazina;
- 3-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ci-
10 clohepta[c]piridazina;
- (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;
- (1S,8R)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo-
15 [6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- 3,4-diciclopropil-6-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-piri-
dazina;
- 3,4-diciclopropil-6-(2-trifluormetil-fenil)-piridazina;
- 6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-3,4-diciclopropil-pirida-
20 zina;
- 6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-diciclopropil-pirida-
zina;
- (1SR,8RS)-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-tri-
ciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- 25 (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;

- (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;
 3-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 5 (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;
 (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}]-
- 10 undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
- 15 3-(4-fluor-2-trifluormetil-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-trifluormetil-fenil)-1,11,11-trimetil-
- 20 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;
 (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;
- 25 3-(2,5-difluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 3-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-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;
- 5 (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;
- 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;
- 10 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;
- 15 3,4-diciclopropil-6-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-piridazina;
- 3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina; y
- 3-(1-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina.
- 20

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

- 3-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
- 25 (1SR,8RS)-5-(3-fluor-2-trifluormetil-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-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (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;
- 5 (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;
- 10 (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;
- 15 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;
- 20 (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;
- 3-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
- 25 (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;
- 5 (1SR,8RS)-5-o-tolil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]-undeca-2,4,6-trieno;
 (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-
- 10 [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;
- 15 3-o-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 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;
- 20 (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-
- 25 [c]piridazina;
 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;
- 5 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;
- 6,6-dimetil-3-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-
10 5H-ciclopenta[c]piridazina;
- (1S,8R)-5-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-dia-
za-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;
- 15 6,6-dimetil-3-(2-trifluormetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclo-
penta[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;
- 3-(2-cloro-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]pi-
20 ridazina;
- 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;
- 25 (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;
- (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;
- 5 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluormetoxi-fenil)-3,4-dia-
za-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-tri-
metil-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-
10 triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 6,6-dimetil-3-(2-trifluormetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclo-
penta[c]piridazina;
- 3-(1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-
6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
- 15 (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;
- 20 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;
- (1SR,8RS)-5-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-
25 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;
- 5 3-(1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-6,7-di-
hidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
- (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-pira-
10 zol-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-trime-
til-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 15 (1S,8R)-5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trime-
til-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (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-trici-
20 clo[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-trici-
clo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 25 (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;
- 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-trifluormetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-
ciclopenta[c]piridazina;
- 5 (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;
3-(2,5-dicloro-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-
- 10 [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;
- 15 (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;
(1R,8S)-5-ciclopropil-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo-
- 20 [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 reivindi-
caciones de 1 a 14, elegidos entre:

- 25 (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-
5 [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-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;

15 (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-
20 cinolina;

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

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

3-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-
25 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;
- 5 3-(2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta-
[c]piridazina;
- 3-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ci-
clohepta[c]piridazina;
- (1SR,8RS)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-
10 il]-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-trici-
clo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-ci-
cloocta[c]piridazina;
- 15 (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;
- 3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ci-
clohepta[c]piridazina; y
- 3-(1-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahi-
20 dro-5H-ciclohepta[c]piridazina.

16. Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
ciones 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;
- 25 (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;

(1SR,8RS)-5-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-tri-
ciclo[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;

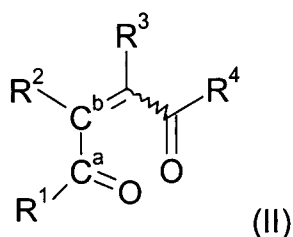
5 (1S,8R)-5-ciclopropil-1,6,11,11-tetrametil-3,4-diaza-
triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;

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

3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-
10 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.

17. Un proceso para la obtención de un compuesto según
una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 que consiste
15 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.

18. Compuestos según una cualquiera de las reivindi-
20 caciones de 1 a 16 para el uso como sustancias terapéutica-
mente activas.

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
ciones 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.

20. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 y un excipiente terapéuticamente inerte.

21. 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.

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 de tipo II.

23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, cuando se obtiene con arreglo al procedimiento de la reivindicación 17.

24. Un método para el tratamiento y profilaxis de la diabetes, la obesidad, los trastornos de ingestión de comida, la dislipidemia y la hipertensión, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16.

25. Un método para el tratamiento y profilaxis de la diabetes de tipo II, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16.

26. La invención tal como se ha descrito.

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-12-14-976
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 23104

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada Certificado es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 26-04-2006 (día veintiséis de abril de dos mil seis)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2006 No. 157

(firma: Ilegible)

Notario Público

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

MB

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza
Este documento oficial
2. ha sido firmado por (ilegible)
3. actuando como Notario Oficial
4. lleva el sello/estampilla de (ilegible)

Certificado

5. en Basilea
6. el día 27 de abril de 2006
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea
8. No. 4088/2'222
9. Sello/Estampilla
Sello de la Cancillería de la Ciudad
10. Firma (ilegible)
Heidi Fischer

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Kurt Amrein, bioquímico, ciudadano suizo
Letternweg 8, CH-4452 Itingen, Suiza

Daniel Hunziker, químico, ciudadano suizo
Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin, Suiza

Bernd Kuhn, químico, ciudadano alemán
Hinterlindenweg 26a, CH-4153 Reinach BL, Suiza

Alexander Mayweg, químico, ciudadano alemán
Martinsgasse 8, CH-4051, Basilea, Suiza

Werner Neidhart, químico, ciudadano alemán
9 rue du Steinler, F-68220 Hagenthal le Bas, Francia

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada:

Derivados de Piridazina

para la cual la primera solicitud(es) se registró así:

<u>País</u>	<u>Fecha de registro</u>	<u>No. Serial</u>
-------------	--------------------------	-------------------

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización

Ver el reverso para firmas

Firmado en Basilea, Suiza el 22 de agosto de 2005

(firma: ilegible)	Kurt Amrein
(firma: ilegible)	Daniel Hunziker
(firma: ilegible)	Bernd Kuhn
(firma: ilegible)	Alexander Mayweg,
(firma: ilegible)	Werner Neidhart

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Kurt Amrein, bioquímico
Daniel Hunziker, químico
Bernd Kuhn, químico
Alexander Mayweg, químico
Werner Neidhart, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza 25 de agosto de 2005

No. 13510

(firma: ilegible)

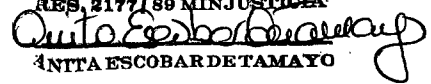
Ruedi Eggs

Cancillería de Estado del

Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 14 de diciembre de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled Certificate is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

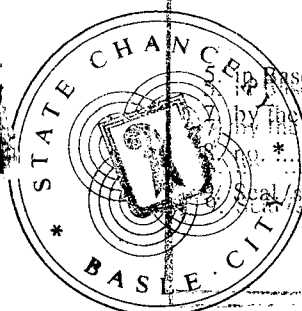
of Basle/Switzerland.

Basle/Switzerland, this 26-04-2006 (twenty-sixth day of April two thousand and six)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. No. 157



APOSTILLE	
(Hague Convention of October 5th, 1961)	
1. Country:	Switzerland (Schweiz/Suisse)
This official document	
2. is signed by	<i>P. Kuster</i>
3. in his/her function as	<i>Notar</i>
4. and certified by the seal of the	<i>Basel</i>
Certified 27. April 2006	
5. in Basel (Basle)	6. on
by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
7. Seal stamp:	8. <i>4001/12-222</i>
9. Signature:	<i>Heidi Fischer</i>
Heidi Fischer	

Assignment

I/WE, the undersigned

Kurt Amrein, biochemist, a Swiss citizen
Lettenweg 8, CH-4452 Itingen, Switzerland

Daniel Hunziker, chemist, a Swiss citizen
Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin, Switzerland

Bernd Kuhn, chemist, a German citizen
~~Sommattweg 42, CH-4410 Liestal, Switzerland~~ Hinterlindenweg 26a, CH-4153 Reinach BL, Switzerland

Alexander Mayweg, chemist, a German citizen
~~Hangstrasse 34, D-79539 Loerrach, Germany~~ Martingasse 8, CH-4051 Basel, Switzerland

Werner Neidhart, chemist, a German citizen
9 rue du Steinler, F-68220 Hagenthal le Bas, France

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Pyridazine Derivatives

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
23104 EP	05.07.2005	05106098.6

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

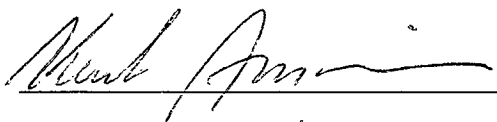
By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Legalization required

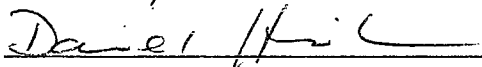
Signatures see reverse side

Signed at Basel, Switzerland

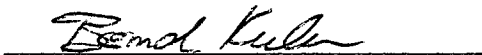
on August 22, 2005



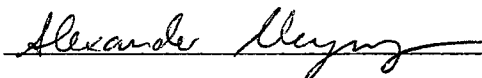
Kurt Amrein



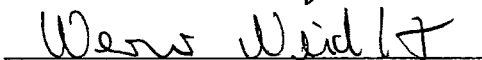
Daniel Hunziker



Bernd Kuhn



Alexander Mayweg

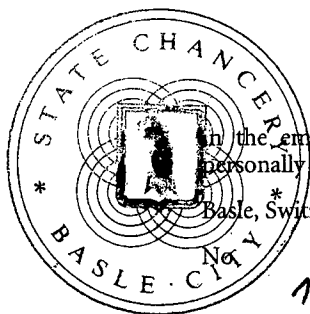


Werner Neidhart

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Kurt Amrein, biochemist
Daniel Hunziker, chemist
Bernd Kuhn, chemist
Alexander Mayweg, chemist
Werner Neidhart, chemist

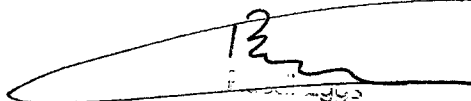


in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland 25. Aug. 2005

13510

State Chancery of the
Canton of Basle-City



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136216- -00000-0000

Fecha: 2007-12-26 16:38:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE!YII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 203



industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1 ✓
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1 ✓
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 35 ✓
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2 ✓

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia