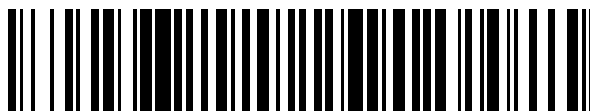


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 011**

51 Int. Cl.:

C07D 231/54 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2006 E 06792922 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 1924563**

54 Título: **Inhibidor de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa-1-diabetes tipo 2-1**

30 Prioridad:

31.08.2005 US 713074 P

29.06.2006 US 817255 P

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

18.10.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BANNER, BRUCE LESTER;
BILOTTA, JOSEPH ANTHONY;
FOTOUHI, NADER;
GILLESPIE, PAUL;
GOODNOW JR., ROBERT ALAN;
HAMILTON, MATTHEW MICHAEL;
HAYNES, NANCY-ELLEN;
KOWALCZYK, AGNIESZKA;
MAYWEG, ALEXANDER V.;
MYERS, MICHAEL PAUL;
PIETRANICO-COLE, SHERRIE LYNN;
SCOTT, NATHAN ROBERT;
THAKKAR, KSHITIJ CHHABILBHAI;
TILLEY, JEFFERSON WRIGHT y
GUERTIN, KEVIN RICHARD**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 426 011 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidor de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa-1-diabetes tipo 2-1

5 La invención se refiere a inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. los inhibidores incluyen, por ejemplo, pirazononas y derivados de las mismas y son útiles para el tratamiento de enfermedades como la diabetes mellitus de tipo II y el síndrome metabólico.

10 Todos los documentos citados o en los que nos basamos a continuación están expresamente incorporados aquí como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Diabetes mellitus es una enfermedad grave que afecta a un número creciente de personas en todo el mundo. Su incidencia aumenta de forma paralela a la tendencia en aumento de la obesidad en muchos países. Las consecuencias más graves de la diabetes incluye el aumento de riesgo de apoplejía, enfermedad cardiaca, daño renal, ceguera, y amputación.

20 La diabetes está caracterizada por la disminución de la secreción de insulina y/o una disminución de la capacidad de los tejidos periféricos para responder a la insulina, resultando en un aumento de los niveles de glucosa en plasma. Existen dos formas de diabetes: insulino dependiente y no insulino dependiente, con la gran mayoría de diabéticos padeciendo la forma no insulino dependiente de la enfermedad, conocida como diabetes de tipo 2 o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Debido a las graves consecuencias, existe una urgente necesidad de controlar la diabetes.

25 El tratamiento de la DMNID generalmente comienza con la pérdida de peso, una dieta saludable y un programa de ejercicio. Estos factores son especialmente importantes para controlar el aumento de riesgos cardiovasculares asociados con la diabetes, pero generalmente no son efectivos para controlar la enfermedad en sí misma. Existen varios tratamientos farmacológicos disponibles, incluyendo insulina, metformina, sulfonilureas, acarbosa, y tiazolidinedionas. No obstante, cada uno de estos tratamientos presenta desventajas, y existe una necesidad creciente para encontrar nuevos fármacos para tratar la diabetes.

30 La metformina es un agente efectivo que reduce los niveles en plasma de glucosa en ayunas y potencia la sensibilidad a la insulina en el tejido periférico. la metformina posee un número de efectos *in vivo*, incluyendo un aumento en la síntesis de glucógeno, la forma polimérica en la que se almacena la glucosa [R. A. De Fronzo *Drugs* **1999**, *58 Suppl. 1*, 29]. La metformina también presenta efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, con resultados favorables sobre la salud cardiovascular. El tratamiento con metformina lleva a la reducción en los niveles de colesterol LDL y triglicéridos [S. E. Inzucchi *JAMA* **2002**, *287*, 360]. No obstante, durante un periodo de años, la metformina pierde su efectividad [R. C. Turner et al. *JAMA* **1999**, *281*, 2005] y existe consecuentemente una necesidad para encontrar nuevos tratamientos para la diabetes.

35 Las tiazolidindionas son activadores del receptor nuclear del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas. Son efectivas en la reducción de los niveles de glucosa en sangre, y su eficacia se ha atribuido principalmente en la disminución de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético [M. Tadayyon y S. A. Smith *Expert Opin. Investig. Drugs* **2003**, *12*, 307]. Una desventaja asociada con el uso de tiazolidindionas es la ganancia de peso.

40 Las sulfonilureas se unen al receptor de la sulfonilurea en las células beta pancreática, estimulan la secreción de insulina, y consecuentemente reducen los niveles de glucosa en sangre. La ganancia de peso también está asociada con el uso de las sulfonilureas [S. E. Inzucchi *JAMA* **2002**, *287*, 360] y, como la metformina, pierde eficacia a lo largo del tiempo [R. C. Turner et al. *JAMA* **1999**, *281*, 2005]. Otro problema a menudo encontrado en pacientes tratados con sulfonilureas es la hipoglucemia [M. Salas J. J. y Caro *Adv. Drug React. Tox. Rev.* **2002**, *21*, 205-217].

45 La acarbosa es un inhibidor de la enzima alfa-glucosidasa, que rompe en el intestino los disacáridos y carbohidratos complejos. Presenta una eficacia menor que la metformina o las sulfonilureas, y provoca incomodidad intestinal y diarrea que a menudo lleva al abandono de su uso [S. E. Inzucchi *JAMA* **2002**, *287*, 360]

50 Debido a que ninguno de estos tratamientos es efectivo a largo plazo sin presentar efectos adversos graves, existe una necesidad para encontrar nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

55 El síndrome metabólico es una enfermedad en la que los pacientes presentan más de uno de los siguientes síntomas: obesidad, hipertrigliceridemia, bajos niveles de colesterol HDL, presión sanguínea alta, y niveles elevados de glucosa en ayunas. Este síndrome es a menudo un precursor de la diabetes de tipo 2, y presenta una alta prevalencia en los Estados Unidos con una prevalencia estimada del 24% (E. S. Ford et al. *JAMA* **2002**, *287*, 356). Un agente terapéutico que mejore el síndrome metabólico será útil en disminuir o parar potencialmente la progresión de la diabetes de tipo 2.

60 En el hígado, la glucosa se produce mediante dos procesos diferentes: gluconeogénesis, en el que se genera nueva glucosa en una serie de reacciones enzimáticas a partir del piruvato, y la glicólisis, en la que la glucosa se genera

mediante la rotura del polímero de glucógeno.

Dos de los enzimas claves en el proceso de la gluconeogénesis son la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPC) que cataliza la conversión de oxalacetato en fosfoenolpiruvato, y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) que cataliza la hidrólisis de la glucosa-6-fosfato para proporcionar glucosa libre. La conversión de oxalacetato en fosfoenolpiruvato, catalizada por la PEPC, es el paso limitante en la gluconeogénesis. En ayunas, ambas PEPC y G6Pasa están reguladas positivamente, permitiendo el aumento en la tasa de gluconeogénesis. los niveles de estas enzimas están controlados en parte por las hormonas corticoesteroides (cortisol en humanos y corticosterona en ratones). Cuando el corticoesteroide se une al receptor de corticoesteroide, se provoca una cascada de señales que resulta en la regulación positiva de estas enzimas.

Las hormonas corticoesteroides se encuentran en todo el cuerpo con su contrapartida 11-dehidro oxidado (cortisona y 11-dehidrocorticosterona en humanos y ratones, respectivamente), que no presentan actividad en el receptor glucocorticoide. las acciones de la hormona depende de la concentración local en el tejido en el que se expresan los receptores de corticoesteroide. Esta concentración local puede diferir de los niveles circulantes de la hormona en plasma, debido a las acciones de las enzimas redox en los tejidos. Las enzimas que modifican el estado de oxidación de las hormonas son las formas I y II de la 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa. la forma I (11 β -HSD1) es responsable de la reducción de la cortisona en cortisol *in vivo*, mientras que la forma II (11 β -HSD2) es responsable de la oxidación del cortisol en cortisona. Las enzimas presentan una baja homología y se expresan en diferentes tejidos. La 11 β -HSD1 se expresa elevadamente en varios tejidos incluyendo el hígado, tejido adiposo, y cerebro, mientras que la 11 β -HSD2 se expresa elevadamente en tejidos diana de mineralocorticoides, como el riñón y el colon. La 11 β -HSD2 previene la unión de cortisol con el receptor mineralocorticoide, y se ha encontrado que los defectos en esta enzima están asociados con el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (EAM).

Ya que la unión de 11 β -hidroxiesteroides hacia el receptor de corticoesteroide lleva a la regulación positiva de PEPC y por lo tanto al aumento de los niveles de glucosa en sangre, la inhibición de 11 β -HSD1 es una aproximación prometedora para el tratamiento de la diabetes. Además de la discusión bioquímica anterior, existen evidencias a partir de ratones transgénicos, y también a partir de pequeños estudios clínicos en humanos, que confirman el potencial terapéutico de la inhibición de 11 β -HSD1.

Los experimentos con los ratones transgénicos indica que la modulación de la actividad de la 11 β -HSD1 puede tener efectos terapéuticos beneficiosos en la diabetes y en el síndrome metabólico. Por ejemplo, cuando el gen de la 11 β -HSD1 está silenciado en ratones, el ayuno no lleva a un incremento normal en los niveles de G6Pasa y PEPC, y los animales no son susceptibles a la hiperglicemia relacionada con el estrés u obesidad. Además, los animales "knockout" que se convierten en obesos en una dieta rica en grasas, poseen niveles de glucosa en ayuno significativamente inferiores que los controles con el mismo peso (Y. Kotolevtsev et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 14924). también se ha encontrado que los ratones con la 11 β -HSD1 silenciada presentan un perfil lipídico mejorado, sensibilidad a la insulina, y tolerancia a la glucosa (N. M. Morton et al. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 41293). También se ha estudiado el efecto de la sobreexpresión del gen de la 11 β -HSD1 en ratones. Estos ratones transgénicos presentan un aumento en la actividad de la 11 β -HSD1 en el tejido adiposo, y también presentan obesidad visceral que está asociada con el síndrome metabólico. Los niveles de la corticosterona aumentan en el tejido adiposo, pero no en suero, y aumenta el nivel de obesidad en los ratones, especialmente cuando están en una dieta rica en grasas. Los ratones alimentados en dietas bajas en grasas fueron hiperglicémicos e hiperinsulinémicos, y también presentaron intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (H. Masuzaki et al. *Science*, **2001**, *294*, 2166).

Los efectos del inhibidor no selectivo carbenoxolona de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa han sido estudiados en un número de pequeños ensayos en humanos. En un estudio, se encontró que la carbenoxolona llevó a un aumento en la sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo, y este aumento se atribuyó a un descenso en la producción de glucosa hepática (B. R. Walker et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1995**, *80*, 3155). En otro estudio, se observó una disminución en la producción de glucosa y de la glicógenolisis en respuesta a la exposición de glucagón en individuos diabéticos pero no en sujetos sanos (R. C. Andrews et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2003**, *88*, 285). Finalmente, se encontró que la carbenoxolona mejora la función cognitiva en hombres ancianos sanos y también en diabéticos de tipo 2 (T. C. Sandeep et al. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* **2004**, *101*, 6734).

Se han identificado un número de inhibidores no específicos de la 11 β -HSD1 y de la 11 β -HSD2, incluyendo el ácido glicirético, ácido abiético, y carbenoxolona. Además, se ha encontrado un número de inhibidores selectivos de 11 β -HSD1, incluyendo el ácido quenodesoxicólico, flavanona y 2'-hidroxiflavanona (S. Diederich et al. *Eur. J. Endocrinol.* **2000**, *142*, 200 y R. A. S. Schweizer et al. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2003**, *212*, 41).

Las WO 2004089470, WO 2004089416 y WO 2004089415 (Novo Nordisk A/S) se refieren a compuestos como los inhibidores de 11 β HSD1 útiles para el tratamiento del síndrome metabólico y enfermedades y trastornos relacionados.

La WO 0190090, WO 0190091, WO 0190092, WO 0190093, WO 03043999 (Biovitrum AB) se refieren a compuestos como los inhibidores de 11 β -HSD1. WO 2004113310, WO 2004112779, WO 2004112781, WO 2004112782, WO 2004112783 y WO 2004112784 se refieren al método para utilizar alguno de estos compuestos para promover la curación de heridas.

La WO 0190094, WO 03044000, WO 03044009, y WO 2004103980 (Biovitrum AB) se refieren a compuestos como los inhibidores de 11 β -HSD1. WO 2004112785 se refiere al método para utilizar alguno de estos compuestos para promover la curación de heridas.

5 La WO 03065983, WO 03075660, WO 03104208, WO 03104207, US 20040133011, WO 2004058741, y WO 2004106294 (Merck & Co., Inc.) se refieren a compuestos como los inhibidores de 11 β -HSD1. US 2004122033 se refiere a la combinación de un supresor del apetito con inhibidores de la 11 β -HSD1 para el tratamiento de la obesidad, y trastornos relacionados con la obesidad.

10 La WO 2005016877 (Merck & Co., Inc.); WO 2004065351 (Novartis); WO 2004056744 y WO 2004056745 (Janssen Pharmaceutica N. V.); WO 2004089367; WO 2004089380 y WO 2004089896 (Novo Nordisk A/S) se refieren a compuestos como los inhibidores de 11 β -HSD1. Además, US 20050137209 (AGY Therapeutics, Inc.) se refiere a los métodos y composiciones para el tratamiento de trastornos neurológicos a través de la inhibición de 11 β -HSD1; US 20050137209 (AGY Therapeutics, Inc.) se refiere a los métodos y composiciones para el tratamiento de trastornos
15 neurológicos a través de la inhibición de la 11 β -HSD1; JP 2005170939 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) se refiere a los inhibidores de la 11 β -HSD1; WO 2004097002 (The Miriam Hospital) se refiere al uso de inhibidores de 11 β -HSD1 como un método para aumentar la fertilidad masculina; WO 2005060963 (Pfizer, Inc.) se refiere a compuestos como los inhibidores de 11 β -HSD1; WO 2004089471 (Novo Nordisk A/S) describe pirazolol[1,5-a]pirimidinas como inhibidores de 11 β -HSD1; WO 2005042513 (Sterix Limited) se refiere a derivados de fenil carboxamida y sulfonamida como inhibidores de 11 β -HSD1. WO 2004037251 (Sterix Limited) se refiere a sulfonamidas como inhibidores de
20 11 β -HSD1; WO 2004027047A2 (Hartmut Hanauske-Abel) se refiere a inhibidores de la 11 β -HSD1; WO 2004011410, WO 2004033427, WO 2004041264, WO 2005046685, y WO 2005047250 (AstraZeneca UK Limited) se refieren a inhibidores de la 11 β -HSD1; y WO 2005044192 (Amgen SF LLC y Japan Tobacco Inc) se refieren a inhibidores de la 11 β -HSD1.

25 La WO 2004089415 (Novo Nordisk A/S) se refiere al uso de un inhibidor de la 11 β -HSD1 en combinación con un agonista del receptor glucocorticoide para el tratamiento de enfermedades incluyendo cáncer y enfermedades que involucran inflamación. WO 2004089416 (Novo Nordisk A/S) se refiere al uso de un inhibidor de la 11 β -HSD1 en combinación con un agente antihipertensivo para el tratamiento de enfermedades incluyendo resistencia a la insulina, dislipidemia y obesidad. WO 2004089470 (Novo Nordisk A/S) se refiere a amidas sustituidas como inhibidores de
30 11 β -HSD1.

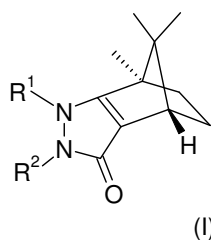
La WO 02076435A2 (The University of Edinburgh) se refiere al uso de un agente que disminuye los niveles de 11 β -HSD1 en la elaboración de una composición para promover un perfil lipídico ateroprotector. Los agentes mencionados como inhibidores de 11 β -HSD1 incluye carbenoxolona, 11-oxoprogesterona, 3 α ,17,21-trihidroxi-5 β -pregnan-3-ona, 21-hidroxi-pregn-4-eno-3,11,20-triona, androst-4-eno-3,11,20-triona y 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona.
35

La WO 03059267 (Rhode Island Hospital) se refiere a un método para tratar un estado asociado a glucocorticoides mediante la administración de un inhibidor de 11 β -HSD1 como la 11-cetotestosterona, 11-ceto-androsterona, 11-ceto-pregnenolona, 11-ceto-dehidro-epiandrostenediona, 3 α ,5 α -reducida-11-cetoprogesterona, 3 α ,5 α -reducida-11-cetotestosterona, 3 α ,5 α -reducida-11-ceto-androstendiona, o 3 α ,5 α -tetrahidro-11 β -dehidro-corticosterona.
40

No obstante, existe una necesidad en la materia de inhibidores de 11 β -HSD1 que presenten eficacia para el tratamiento de enfermedades como, por ejemplo, diabetes mellitus tipo II y el síndrome metabólico. Además, existe una
45 necesidad en la materia de inhibidores de 11 β -HSD1 inhibidores con valores de IC50 inferiores a alrededor de 1 μ M.

RESUMEN DE LA INVENCION

50 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto con la fórmula (I):



55

en el que:

R¹ es arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior-bencilo, alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, (CH₂)_s-arilo, (CH₂)_s-

heteroarilo o (CH₂)_s-cicloalquilo, en el que dicho arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo (CH₂)_s-arilo, (CH₂)_s-heteroarilo o (CH₂)_s-cicloalquilo está sustituido o sin sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, alcoxi-carbonilo inferior, haloalquilo inferior, fenil-(oxo-alquilo inferior) e hidroxii--alquilo inferior;

5 p es 0 o 1;

s es 0, 1 o 2; y

10 R² es fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxii, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo inferior, nitro, ciano, sulfonamido, alquil-sulfonilo inferior, acilo inferior y alcoxi-carbonilo inferior, haloalquilo inferior, naftilo sustituido o sin sustituir, bifenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en acetilo, halógeno, alcoxi inferior y alquilo inferior, un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1-3 átomos seleccionados de N, y S, que puede estar sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo inferior, fenilo sustituido o sin sustituir, o haloalquilo inferior, o benzotiofeno sustituido o sin sustituir,

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

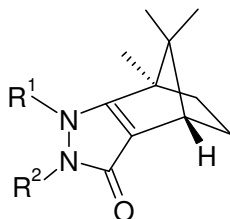
20 1,7,8,8-Tetrametil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona,
1,7,8,8-Tetrametil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona,
1,7,8,8-Tetrametil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona,
2-(4-Metoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona y
1,7,8,8-Tetrametil-2-o-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona.

25 En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un transportador farmacéuticamente aceptable.

30 En otra realización de la presente invención, se proporciona compuestos para uso en un método para el tratamiento de un trastorno metabólico en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 La presente invención pertenece a los inhibidores de la 11β-HSD1. En una realización preferida, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprende pirazolonas de la fórmula (I):



(I),

40 así como las sales farmacéuticamente aceptable de la misma, que son útiles como inhibidores de la 11β-HSD1.

Los compuestos de fórmula I pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros y mezclas de enantiómeros como, por ejemplo, racematos.

45 El término "átomo de carbono asimétrico" (C*) significa un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De acuerdo con la convención Cahn-Ingold-Prelog el átomo de carbono asimétrico puede ser de la configuración "R" o "S".

50 Debe entenderse que la terminología empleada aquí tiene el propósito de describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitante. Además, aunque se puede utilizar cualquier método, dispositivo y material similar o equivalente a aquellos descritos aquí, para la práctica o ensayo de la invención, los métodos preferidos, dispositivos y materiales se describen a continuación.

55 En esta especificación el término "arilo" se utiliza para indicar un sistema de anillo aromático mono- o policíclico, en que los anillos pueden ser carbocíclicos o pueden contener uno o más átomos seleccionados de O, S, y N. Ejemplos de grupos arilo son fenilo, piridilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, furilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftilo, [1,7]naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, purinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirimidinilo, pirimido[3,2-c]pirimidinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, y

similares.

5 Tal como se usa aquí, el término "alquilo" significa, por ejemplo, un radical hidrocarburo recto o ramificado, cíclico (es decir, cicloalquilo) o acíclico, saturado (parcialmente saturado si es cíclico) o insaturado, que puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando es cíclico, el grupo alquilo es preferiblemente C₃ a C₁₂, más preferiblemente C₃ a C₁₀, más preferiblemente C₃ a C₇. Cuando es acíclico, el grupo alquilo es preferiblemente C₁ a C₁₀, más preferiblemente C₁ a C₆, más preferiblemente metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo o terc-butilo) o pentilo (incluyendo n-pentilo e isopentilo), más preferiblemente metilo. Se apreciará por tanto que el término "alquilo" tal como se usa aquí incluye alquilo (recto o ramificado), alquilo sustituido (recto o ramificado), alquenilo (recto o ramificado), alquenilo sustituido (recto o ramificado), alquinilo (recto o ramificado), alquinilo sustituido (recto o ramificado), cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalquinilo y cicloalquinilo sustituido.

15 Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior" significa, por ejemplo, un radical hidrocarburo recto o ramificado, cíclico o acíclico, saturado (parcialmente saturado si es cíclico) o insaturado cuando dicho grupo alquilo inferior cíclico es C₃, C₄, C₅, C₆ o C₇, y cuando dicho grupo alquilo inferior acíclico es C₁, C₂, C₃ o C₄, y es preferiblemente seleccionado de metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo) o butilo (n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo). Se apreciará por tanto que el término "alquilo inferior" tal como se usa aquí incluye alquilo inferior (recto o ramificado), alquenilo inferior (recto o ramificado), alquinilo inferior (recto o ramificado), cicloalquilo inferior, cicloalquenilo inferior y cicloalquinilo inferior.

25 Tal como se usa aquí, el término "aralquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo o cicloalquilo como se ha definido previamente en que uno o más, preferiblemente un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo arilo como se ha definido previamente. Son preferidos bencilo, bencilo sustituido con hidroxilo, alcoxi o halógeno, preferiblemente flúor. Es particularmente preferido bencilo.

30 Los grupos alquilo y arilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Cuando están sustituidos, estarán presentes normalmente, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente 1 sustituyente. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo: grupos que contienen carbono como alquilo, arilo, arilalquilo (p.ej., fenilo sustituido y sin sustituir, bencilo sustituido y sin sustituir); átomos de halógeno y grupos que contienen halógeno como haloalquilo (p.ej., trifluorometilo); grupos que contienen oxígeno como oxo, alcoholes (p.ej., hidroxilo, hidroxialquilo, aril(hidroxil)alquilo), éteres (p.ej., alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, ariloxialquilo), aldehídos (p.ej., carboxaldehído), cetonas (p.ej., alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilalquilo), ácidos (p.ej., carboxi, carboxialquilo), derivados de ácido como ésteres (p.ej., alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo), amidas (p.ej., aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, mono- o di-alquilaminocarbonilalquilo, arilaminocarbonilo), carbamatos (p.ej., alcoxycarbonilamino, ariloxi-carbonilamino, aminocarboniloxi, mono- o di-alquilaminocarboniloxi, arilaminocarboniloxi) y ureas (p.ej., mono- o di-alquilaminocarbonilamino o arilaminocarbonilamino); grupos que contienen nitrógeno como aminas (p.ej., amino, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo), azidas, nitrilos (p.ej., ciano, cianoalquilo), nitro; grupos que contienen azufre como tioles, tioéteres, sulfóxidos y sulfonas (p.ej., tioalquilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, tioalquilalquilo, alquilsulfinalquilo, alquilsulfonilalquilo, tioarilo, arilsulfino, arilsulfonilo, tioarilalquilo, arilsulfinalquilo, arilsulfonilalquilo); y grupos heterocíclicos que contienen uno o más, preferiblemente un, heteroátomo, (p.ej., tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piranilo, pironilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, morfolinilo, tianaftilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, oxiindolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, 7-azaindolilo, benzopiranilo, coumarinilo, isocoumarinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, piridopiridilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, ftalazinilo y carbolinilo).

50 Los grupos alquilo inferior pueden estar sustituidos o sin sustituir, preferiblemente sin sustituir. Cuando están sustituidos, estarán presentes normalmente, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente 1 sustituyente.

Tal como se usa aquí, el término "alcoxi" significa, por ejemplo, alquil-O- y "alcoil" significa, por ejemplo, alquil-CO-. Grupos sustituyentes de alcoxi o grupos que contienen sustituyentes de alcoxi pueden estar sustituidos, por ejemplo, por uno o más grupos alquilo.

55 Tal como se usa aquí, el término "halógeno" significa, por ejemplo, un radical flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente un radical flúor, cloro o bromo, y más preferiblemente un radical flúor o cloro.

60 Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición ácida convencionales o sales de adición básica que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de fórmula I y están formados a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados o bases orgánicas o inorgánicas. Muestras de sales de adición ácida incluye aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellas derivadas de ácidos orgánicos como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, y similares. Muestras de sales de adición básica incluye aquellas derivadas de amonio, potasio, sodio y, hidróxidos de amonio cuaternarios, como por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, fármaco) en una sal es una técnica bien conocida, que se

utiliza para intentar mejorar las propiedades que involucran la estabilidad física o química, p.ej., higroscopicidad, fluidez o solubilidad de los compuestos. Véase, p.ej., H. Ansel et. al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6ª Ed. 1995) pp. 196 y 1456-1457.

5 “Éster farmacéuticamente aceptable” se refiere a un compuesto convencionalmente esterificado de fórmula I con un grupo carboxilo, cuyos ésteres retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de fórmula I y se escinden *in vivo* (en el organismo) en los correspondientes ácidos carboxílicos activos. Ejemplos de grupos éster que se escinden (en este caso se hidrolizan) *in vivo* en los correspondientes ácidos carboxílicos son aquellos en que el hidrógeno esta reemplazado con alquilo inferior que está opcionalmente sustituido, p.ej., con heterociclo, cicloal-

10 quilo, etc. Ejemplos de ésteres de alquilo inferior sustituido son aquellos en que el alquilo inferior está sustituido con pirrolidina, piperidina, morfolina, N-metilpiperazina, etc. El grupo que se escinde *in vivo* puede ser, por ejemplo, etilo, morfolin etilo, y dietilamino etilo. En conexión con la presente invención, -CONH₂ también se considera un éster, ya que el -NH₂ puede escindirse *in vivo* y sustituirse con un grupo hidroxil, para formar el correspondiente ácido carboxílico.

15 Más información concerniente a los ejemplos y uso de ésteres para la liberación de compuestos farmacéuticos está disponible en *Design of Prodrugs*. Bundgaard H. ed. (Elsevier, 1985). Véase también, H. Ansel et. al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6ª Ed. 1995) pp. 108-109; Krogsgaard-Larsen, et. al., *Textbook of Drug Design and Development* (2ª Ed. 1996) pp. 152-191.

20 Son preferidos los compuestos de fórmula I, en el que R¹ es alquilo inferior.

Más preferidos son aquellos compuestos de fórmula I, en los que R² es fenilo, sustituido en la posición orto por halógeno.

25 Otros compuestos preferidos de fórmula I son aquellos, en los que R¹ es fenilo; y R² es fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, alcoxi inferior, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo inferior y alcoxi-carbonilo inferior.

30

Son preferidos los compuestos de fórmula I, en los que: R¹ es fenilo; y R² es bifenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de entre el grupo que consiste en acetilo, halógeno, alcoxi inferior y alquilo inferior.

35

También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I, en los que R¹ es fenilo; y R² es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1-3 átomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo inferior o trifluorometilo.

40

Otro aspecto preferido de la presente invención son los compuestos de fórmula I, en los que R¹ es bencilo, sin sustituir o sustituido; y R² es fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo inferior, nitro, ciano, sulfonamido, alquil-sulfonilo inferior, acilo inferior y alcoxi-carbonilo inferior.

45

Más preferidos son aquellos compuestos de fórmula I, en los que R¹ es bencilo; y R² es bifenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de entre el grupo que consiste en acetilo, halógeno, alcoxi inferior y alquilo inferior.

50

También son preferidos los compuestos de fórmula I, en los que R¹ es bencilo; y R² es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1-3 átomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo inferior o trifluorometilo.

55

Otro aspecto preferido de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I, en los que R¹ es alquilo inferior; y R² es fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo inferior, nitro, ciano, sulfonamido, alquil-sulfonilo inferior, acilo inferior y alcoxi-carbonilo inferior.

60

Compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula I, en los que: R¹ es alquilo inferior; y R² es bifenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de entre el grupo que consiste en acetilo, halógeno, alcoxi inferior y alquilo inferior.

65

También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I, en los que

R¹ es alquilo inferior; y

R² es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1-3 átomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo inferior o trifluorometilo.

5

También son preferidos los compuestos de fórmula I, en los que

R¹ es (CH₂)-cicloalquilo; y

R² es fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo inferior, nitro, ciano, sulfonamido, alquil-sulfonilo inferior, acilo inferior y alcoxi-carbonilo inferior.

10

Son preferidos los compuestos de fórmula I, en los que

R¹ es (CH₂)-cicloalquilo; y

R² es bifenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de entre el grupo que consiste en acetilo, halógeno, alcoxi inferior y alquilo inferior.

15

Más preferidos son los compuestos de fórmula I, en los que

R¹ es (CH₂)-cicloalquilo; y

R² es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1-3 átomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo inferior o trifluorometilo.

20

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula I son aquellos en los que dicho compuesto está seleccionado de entre el grupo que consiste en:

25

(4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-2-(2-Cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-2-(2-Fluoro-fenil)-1-isopropil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-1-Bencil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-1-Bencil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

30

(4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-2-(2-Fluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2'-metil-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-1-Ciclopropilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona; y

(4S,7R)-1-Ciclopentilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona.

35

Los compuestos de fórmula I más preferidos son aquellos en los que dicho haloalquilo inferior es trifluorometilo o trifluoroetilo.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula I son aquellos en los que dicho compuesto está seleccionado de entre el grupo que consiste en:

40

(4R,7S)-1-Bencil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4R,7S)-2-(2-Cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4R,7S)-1-Bencil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4R,7S)-1-(2,4-Difluoro-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

45

(4S,7R)-1-(2,4-Difluoro-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-2-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-2-(2,3-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4R,7S)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

50

(4S,7R)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona; y

(4R,7S)-1-Bencil-2-(2,5-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona; y

(4R,7S)-1-Bencil-2-(2,3-dimetil-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos, seleccionados de la siguiente lista: (* significa que los compuestos no forman parte de lo reivindicado en el invento)

55

1. (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

2. (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

3. (4S,7R)-1-Etil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

4. (4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

5. (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

60

6. (4S,7R)-1-Etil-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

7. (4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

8. (4S,7R)-2-(2-Cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

9. (4S,7R)-2-(2-Cloro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

10. (4S,7R)-1-Bencil-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

65

11. (4S,7R)-2-(4-Cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

12. (4S,7R)-2-(2-Fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

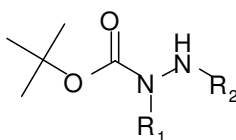
13. (4S,7R)-2-(2-Fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

14. (4S,7R)-1-Alil-2-(2-Fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 15. (4S,7R)-2-(2-Fluoro-fenil)-1-isopropil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 16. (4S,7R)-1-Bencil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 17. (4S,7R)-2-(4-Fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 5 18. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 19. (4S,7R)-1-Bencil-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 20. (4S,7R)-2-(2,6-Dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 21. (4S,7R)-2-(2,3-Dimetil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 22. (4S,7R)-2-(3-Bromo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 10 23. (4S,7R)-2-(3-Iodo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 24. (4S,7R)-2-(Piridin-2-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 25. (4S,7R)-2-(3-Metoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 26. 4-((4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzoato de metilo;
 *27. (4S,7R)-2-Bencil-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 15 *28. (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *29. (4S,7R)-2-(3,4-Dicloro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *30. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *31. (4S,7R)-2-(2-Fluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *32. (4S,7R)-2-(3-Fluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 20 *33. (4S,7R)-2-(4-Fluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *34. (4S,7R)-2-(3-Metoxi-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *35. (4S,7R)-2-(4-Metoxi-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *36. (4S,7R)-2-(3-Trifluorometil-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *37. (4S,7R)-2-(4-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 25 *38. (4S,7R)-2-(4-Trifluorometoxi-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *39. (4S,7R)-4-(1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzamida;
 *40. (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *41. (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 30 *42. (4S,7R)-2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 43. (4S,7R)-2-Bifenil-3-il-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 44. (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2'-cloro-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 45. (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2'-metoxi-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 46. (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2'-metil-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 35 47. (4S,7R)-2-(2'-Acetil-bifenil-3-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 48. (4S,7R)-2-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 49. (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-(3'-metil-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *50. (4S,7R)-2-Bencil-7,8,8-trimetil-1-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *51. (4R,7S)-2-(4-Iodo-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 40 52. (4S,7R)-1-Ciclopropilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 53. (4S,7R)-1-Ciclobutilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 54. (4S,7R)-1-Ciclopentilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 55. (4S,7R)-1-Ciclohexilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 45 56. (4S,7R)-1-Ciclopropilmetil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 57. (4S,7R)-1-Ciclobutilmetil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 58. (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 59. (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-1,2-difenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 60. (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *61. (4S,7R)-1,2-Dibencil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 50 62. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 63. (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-1-(3-metil-but-2-enil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 64. (4S,7R)-1-Ciclopropil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 65. (4S,7R)-1-(2-Metoxi-etil)-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 66. (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-1-fenil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 55 67. (4R,7S)-1-Bencil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 68. (4S,7R)-2-(3-Fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 69. (4R,7S)-2-(2-Cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 70. (4R,7S)-2-(2-Cloro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 71. (4R,7S)-2-(2-Cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 60 72. (4S,7R)-2-(2-Cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 73. 2-((4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzonitrilo;
 74. (4S,7R)-2-(2-Etoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 75. (4S,7R)-2-(3-Isopropil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 76. (4S,7R)-2-(4-Hidroxil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 65 77. (4S,7R)-2-(4-Metoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 78. (4S,7R)-1-Etil-2-(4-metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 79. (4S,7R)-1-Bencil-2-(4-metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

80. (4S,7R)-2-(2,3-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
81. (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
82. (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
83. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
5 84. (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
85. (4R,7S)-1-Alil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
86. (4S,7R)-1-Alil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
87. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-metil-butil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
10 88. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
89. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
90. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(3-hidroxi-propil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
91. [(4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-1-il]-acetato de etilo;
92. [(4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-1-il]-acetato de etilo;
15 93. (4R,7S)-1-Bencil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
94. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(2-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
95. (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
96. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
97. (4S,7R)-1-(4-Cloro-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
20 98. (4S,7R)-1-(4-terc-Butil-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
99. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
100. (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-hidroximetil-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
25 101. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
102. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
103. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(4-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
30 104. (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(4-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
105. (4R,7S)-1-(2,4-Difluoro-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
106. (4S,7R)-1-(2,4-Difluoro-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
35 107. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
108. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
40 109. (4S,7R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
110. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-oxo-3-fenil-propil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
45 111. (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
112. (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-piridin-3-ilmetil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
113. (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
50 114. (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
115. (4S,7R)-2-(2,5-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
116. (4S,7R)-2-(2,6-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
117. (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
55 118. (4R,7S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-metil-butil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
119. (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-metil-butil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
120. (4R,7S)-1-Bencil-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
121. (4R,7S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
60 122. (4R,7S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
123. (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
124. (4S,7R)-2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
65 125. (4S,7R)-2-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
126. (4S,7R)-2-(2,3-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
127. (4S,7R)-2-(2,4-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

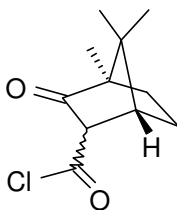
128. (4R,7S)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 129. (4S,7R)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 130. (4R,7S)-1-Bencil-2-(2,5-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 131. 4-Fluoro-3-((4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzoniitrilo;
 5 132. (4S,7R)-2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 133. (4S,7R)-2-(5-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 134. (4S,7R)-2-(3,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 135. (4S,7R)-2-(3,5-Dicloro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 136. (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2,3,5-tricloro-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 10 137. (4R,7S)-1-Bencil-2-(2,3-dimetil-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 138. (4S,7R)-2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 139. (4S,7R)-2-(2,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 140. (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 141. (4S,7R)-1-Etil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 15 142. (4S,7R)-1-Alil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 143. (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 144. (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 145. (4R,7S)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 146. (4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 20 147. (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(4-metil-naftalen-1-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 148. (4S,7R)-2-Bifenil-2-il-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *149. (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *150. (4R,7S)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 25 *151. (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *152. (4R,7S)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *153. 2-((4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzamida;
 *154. (4S,7R)-2-[2-(4-Cloro-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 *155. (4S,7R)-2-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 30 156. (4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona; y
 157. (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-1-fenetil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona.

Más preferido es un proceso para la preparación de un compuesto de la presente invención que comprende la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula



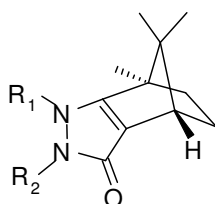
16

- 35 en presencia de un compuesto de fórmula



13

para obtener un compuesto de fórmula;



1

en el que R¹ y R² son como se ha definido antes.

También son preferidos los compuestos de la presente invención para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

5 Más preferidos son aquellos compuestos de la presente invención para la preparación de medicamentos para el tratamiento de un trastorno metabólico.

También es preferida una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un transportador terapéuticamente inerte.

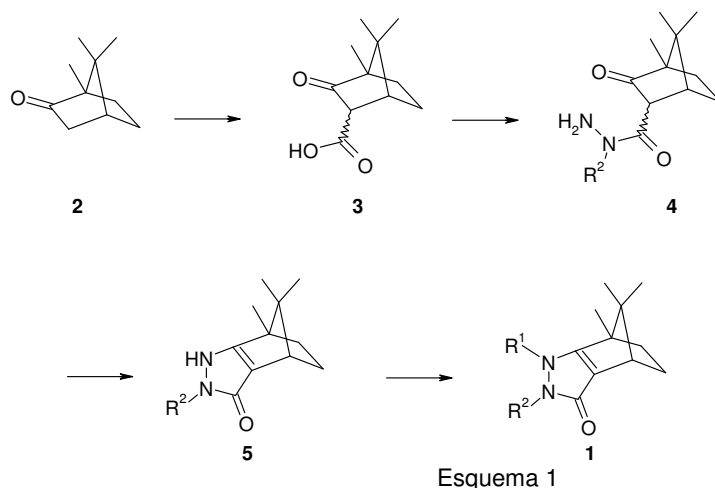
10 Más preferido es el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la diabetes, obesidad o síndrome metabólico.

Es preferido un compuesto de la presente invención, si se elabora de acuerdo con el proceso tal y como se describe.

15 **Síntesis General de Compuestos de Acuerdo con la Invención**

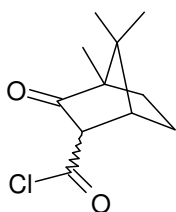
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualquiera de los medios convencionales. Los procesos adecuados para la síntesis de estos compuestos se proporcionan en los ejemplos. Generalmente, los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1, o Esquema 3 (ver a continuación). El origen de los materiales iniciales para estas reacciones también se describen. Nótese que a no ser que se indique de otro modo, las estructuras a continuación muestran estereoquímica relativa, y las transformaciones químicas descritas a continuación pueden llevarse a cabo en compuestos derivados de alcanfor racémico o a partir de cada uno de los enantiómeros.

25 Preparación de Compuestos de la invención de acuerdo con el Esquema 1



30 Los compuestos de fórmula 1 pueden prepararse a partir de alcanfor que tiene la fórmula 2 y que está disponible comercialmente como el racemato o como cada uno de los enantiómeros, por ejemplo de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI. Así, el alcanfor se trata con una base fuerte como diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de litio en un solvente inerte como el tetrahidrofurano a baja temperatura, por ejemplo alrededor de -78 grados. La solución resultante se añade entonces a hielo seco para dar lugar a una mezcla de ácidos endo- y exo-

35 alcanforcarboxílico, o alternativamente se insufla gas dióxido de carbono seco a través de una solución del anión para dar el mismo producto. Las condiciones adecuadas para esta reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en W. W. Shumway et al. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5832-5839. El ácido 3-alcanforcarboxílico racémico está disponible comercialmente en el catálogo SALOR de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI.

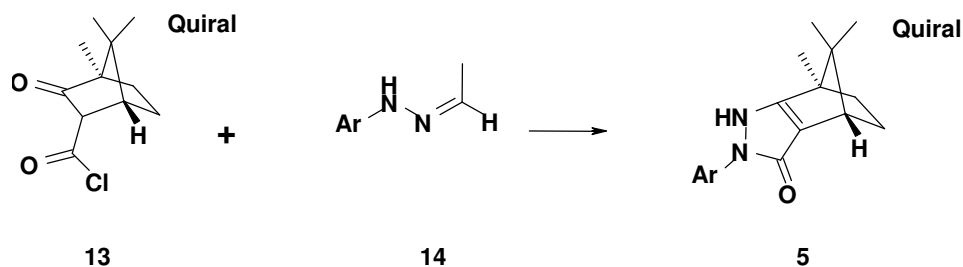


13

El ceto-ácido resultante de fórmula 3 entonces puede convertirse a una aril-hidrazida de fórmula 4 en la que R2 es

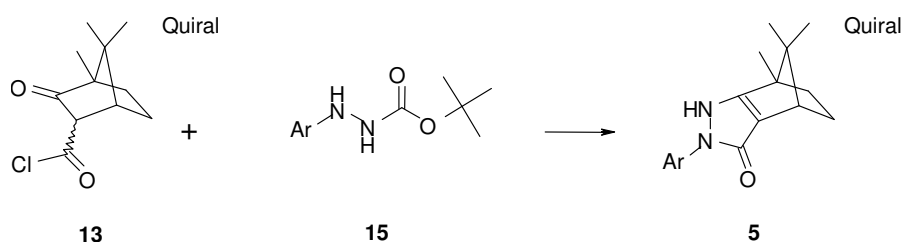
arilo utilizando uno de un buen número de procedimientos que son familiares para alguien con un conocimiento medio en la materia de la síntesis orgánica. Por ejemplo, el ceto-ácido de fórmula **3** puede convertirse en el cloruro del ácido de fórmula **13** mediante el tratamiento con un agente clorante, como el cloruro de tionilo, bien solo o en un solvente inerte como el benceno a una temperatura entre alrededor de -5 grados y alrededor de 80 grados, preferiblemente entre alrededor de -5 grados y alrededor de temperatura ambiente. Las condiciones adecuadas para esta reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en H. Staudinger y S. Schotz *Chem. Ber.* **1920**, *53B*, 1105-1124 *Chemical Abstracts* 14:18286; en S. Nagai et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1764-1770; y en W. W. Shumway et al. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5832-5839. El cloruro del ácido se trata entonces con una aril-hidrazina de fórmula $ArNHNH_2$ en un solvente inerte como un hidrocarburo aromático como el benceno a alrededor de temperatura ambiente para dar lugar a una hidrazida de fórmula **4**. Esta hidrazida entonces puede tratarse con hidróxido sódico acuoso a alrededor de 100 grados para dar la pirazolona de fórmula **5** en la que R2 es arilo. Las condiciones para esta reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en A. Esanu GB 2 157 690. Alternativamente, la hidrazida puede tratarse con ácido clorhídrico concentrado para afectar la ciclación. Las condiciones para esta reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en H. Wahl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 1987-1991.

Alternativamente, una pirazolona de fórmula **5** puede prepararse a partir del ceto-ácido de fórmula **3** mediante conversión del ceto-ácido a un éster seguido de la reacción con una aril-hidrazina. Por ejemplo, el ceto-ácido de fórmula **3** puede convertirse en el éster de etilo de fórmula **6** (ver a continuación) con ácido sulfúrico en etanol a alrededor de temperatura ambiente. El éster de etilo resultante entonces se trata con una aril-hidrazina en presencia de un agente clorante como el tricloruro de fósforo u oxiclóruo de fósforo en un solvente inerte como el tolueno a alrededor de 100 grados. Las condiciones adecuadas para esta reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en Laboratoires Marinier FR 1.271.246 y FR 701; y en H. Wahl *Chem. Ber.* **1899**, *32*, 1987-1991.



Esquema 2

En otra alternativa, la pirazolona de fórmula **5** puede prepararse mediante la reacción del cloruro del ácido de fórmula **13** con la hidrazona de etilideno de fórmula **14**. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base aromática como piridina en un solvente inerte como un hidrocarburo clorado (por ejemplo, 1,2-dicloroetano) a una temperatura alrededor de 50°C. La hidrazida resultante puede convertirse en la pirazolona deseada mediante tratamiento con ácido, como una mezcla de ácido clorhídrico y ácido glacial acético a una temperatura de alrededor de 100°C. La hidrazona de etilideno de fórmula **14** se prepara a partir de una aril-hidrazina de fórmula $ArNHNH_2$ utilizando el procedimiento descrito en A. R. Maguire et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 745-762.

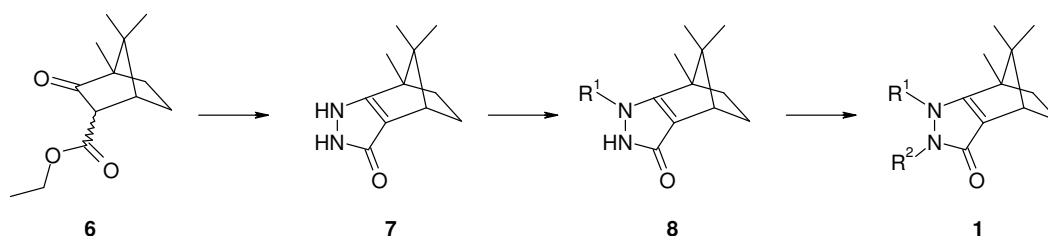


Esquema 2b

Una aproximación diferente para la síntesis de pirazolona **5** se muestra en el Esquema 2b. De acuerdo con esta aproximación, el cloruro del ácido de fórmula **13** puede hacerse reaccionar con una hidrazina terc-butoxi-carbonil-prottegida de fórmula **15** y el intermedio puede ciclarse en presencia de ácido. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente calentando el cloruro del ácido de fórmula **13** con la hidrazina terc-butoxi-carbonil-prottegida de fórmula **15** y una base, como la trietilamina o piridina, en presencia de un solvente inerte como el 1,2-dicloroetano a una temperatura de alrededor de 100°C para dar el intermedio hidrazida, y entonces se trata éste con ácido clorhídrico de nuevo en un solvente (como una mezcla de dioxano y ácido acético), y se calienta de nuevo a alrededor de 100°C.

La pirazolona de fórmula 5 puede hacerse reaccionar con un haluro de alquilo o un haluro de aralquilo para dar el compuesto de la invención de fórmula 1. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente mediante un tratamiento de la pirazolona de fórmula 5 con un electrófilo (por ejemplo, sulfato de metilo, yoduro de etilo, o bromuro de bencilo) en un solvente inerte como la N,N-dimetilformamida a una temperatura de alrededor de 100 °C. La reacción puede llevarse a cabo también con la presencia adicional de una base (como hidróxido sódico) de nuevo en un solvente inerte, como por ejemplo en una solución de hidróxido sódico acuoso con la presencia adicional opcional de etanol como co-solvente. Las condiciones adecuadas para esta reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en Laboratoires Marinier FR 1.271.246 y FR 701; y en G. H. Alt y J. P. Chupp *Tetrahedron Lett.* **1970**, *36*, 3155-3158. En presencia de base, la reacción de alquilación da normalmente una mezcla de productos que han sido alquilados en el nitrógeno o el oxígeno. Estos productos normalmente son fáciles de separar utilizando procesos bien conocidos para alguien versado en la materia como la recristalización o cromatografía. Además, la pirazolona de fórmula 5 puede convertirse en el compuesto de la invención de fórmula 1 mediante un tratamiento con cloruro de benzoilo en solución de hidróxido de potasio acuoso a alrededor de 0 °C para dar el benzoiloxipirazol, seguido de un tratamiento con un haluro de alquilo o haluro de aralquilo a alrededor de 100 °C para dar el N1-alquil- o N1-aralquil-3-benzoiloxipirazol, seguido de un tratamiento una solución con hidróxido sódico acuoso a alrededor de 100 °C para dar el compuesto de fórmula 1. Las condiciones adecuadas para esta reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en H. Wahl *Chem. Ber.* **1899**, *32*, 1987-1991.

Preparación de Compuestos de la invención de acuerdo con el Esquema 3

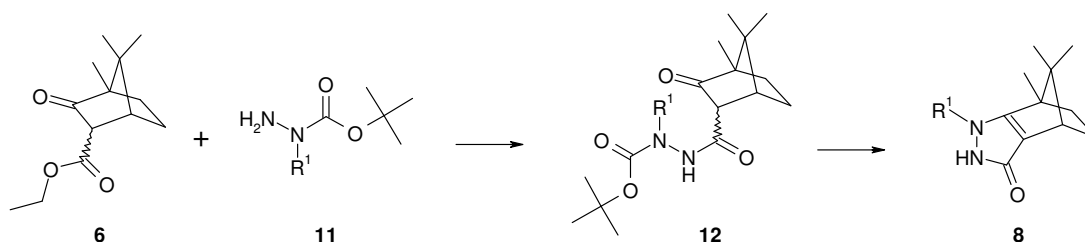


Esquema 3

El cetoester de fórmula 6, preparado como se ha descrito antes, puede tratarse con hidrazina en un disolvente inerte como etanol en reflujo para proporcionar una pirazolona de fórmula 7. Para las condiciones adecuadas, véase P. C. Guha y N. K. Seshadriengar *Chem. Ber.* **1936**, *69B*, 1212-1218, o F. Ramirez y J. W. Sargent *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6297-6306. La pirazolona de fórmula 7 puede convertirse en la pirazolona sustituida de fórmula 8 utilizando reacciones análogas a las descritas antes para la conversión de un compuesto de fórmula 5 a un compuesto de fórmula 1. Para un ejemplo de condiciones adecuadas, véase B. Jursic y N. Bregant *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2087-2094. La pirazolona sustituida de fórmula 8 se convierte entonces en el compuesto de fórmula 1 utilizando una de las diferentes reacciones conocidas en la materia. Por ejemplo, en el caso en que R2 sea un grupo arilo, se puede usar una reacción de sustitución aromática nucleofílica S_NAr o una reacción de arilación catalizada por cobre. Por ejemplo, la pirazolona de fórmula 8 puede tratarse con un anillo aromático deficiente en electrones que lleva un grupo saliente (por ejemplo, 2,4-dinitro-fluorobenceno) en un disolvente inerte como etanol a la temperatura de reflujo. Véase por ejemplo C. Dardonville et al. *New Journal of Chemistry* **1998**, *22*, 1421-1430; o P. Nair et al. *Tetrahedron* **1960**, *11*, 140-147. Otro ejemplo más, la pirazolona de fórmula 8 puede tratarse con un compuesto halo-aromático (como un derivado de benceno o heterociclo bromado o yodado) en presencia de un catalizador de cobre como yoduro de cobre(I) o cloruro de cobre(I) u óxido de cobre(II) o cobre sobre sílice, en presencia de una base como carbonato de cesio o carbonato de potasio o fosfato de potasio o terc-butóxido sódico y en la presencia opcional adicional de un ligando (por ejemplo 1,10-fenantrolina o trans-1,2-ciclohexanodiamina o etilendiamina) en un disolvente inerte como dimetilformamida o dioxano o xileno o N-metilpirrolidono a una temperatura entre alrededor de 80 grados y alrededor de 150 grados. Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de condiciones adecuadas, por ejemplo en M. Wolter et al. *Org. Letters* **2001**, *3*, 3803-3805; en A. Klapars et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727-7729; en B. Renger *Synthesis* **1985**, 856-806; en G. M. Coppola *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1249-1251; en A. Greiner *Synthesis* **1989**, 312-313; en T. Maruyama et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 733-734; en S.-K. Kang et al. *Synlett* **2002**, 427-430; y en J. H. M Lange et al. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1101-1104. también es posible llevar a cabo una reacción similar utilizando catálisis con paladio en lugar de catálisis con cobre (véase W. C Shakespeare *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2035-2038). Como tercer ejemplo, la pirazolona de fórmula 8 puede tratarse con ácido aril-borónico en presencia de un catalizador de cobre como acetato de cobre(II) en presencia de una base como una mezcla de trietilamina y piridina en un disolvente inerte como diclorometano a alrededor de temperatura ambiente. Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de condiciones adecuadas, por ejemplo en D. M. T. Chan et al. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933-2936; y en W. W. K. R. Mederski et al. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12757-12770. En el caso en que R2 es un grupo bencilico o un grupo de fórmula -CH₂Het en el que Het es un heterociclo, el compuesto de fórmula 1 puede realizarse por reacción de la pirazolona de fórmula 8 con el haluro de bencilo adecuado o clorometil- o bromometil-heterociclo. La reacción puede llevarse a cabo de forma adecuada tratando la pirazolona de fórmula

8 con el electrófilo apropiado en ausencia de una base en un disolvente inerte como N,N-dimetilformamida a una temperatura de alrededor de 100 °C. En ciertos casos, por ejemplo cuando el R2 contiene una subestructura nucleofílica como un pirazol, será apropiado utilizar un haluro de bencilo o clorometil- o bromometil-heterociclo que lleva un grupo protector adicional que enmascara al nucleófilo, por ejemplo un grupo tritilo. Será necesario entonces un paso adicional para completar la síntesis del compuesto de fórmula 1. Ejemplos de grupos R2 que llevan subestructuras nucleofílicas serán evidentes para un experto en la materia de la síntesis orgánica. Un ejemplo es 1H-pirazol, cuando el grupo tritilo puede utilizarse como un grupo protector apropiado. El grupo tritilo se elimina de forma adecuada mediante un tratamiento con ácido trifluoroacético en un disolvente inerte como diclorometano.

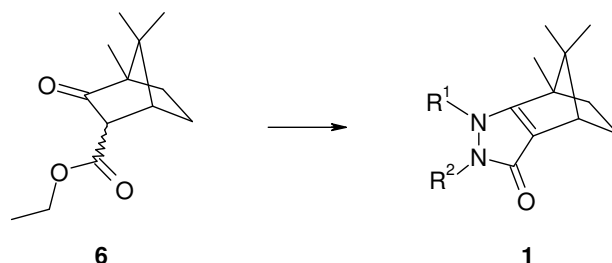
10



Esquema 4

Una aproximación adicional a la síntesis de pirazolona 8 se muestra en el Esquema 4. De acuerdo con esta aproximación, el cetó-éster de fórmula 6 puede hacerse reaccionar con una hidrazina terci-butoxi-carbonil-protégida de fórmula 11 para proporcionar una hidrazida de fórmula 12. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente calentando el cetó-éster con la hidrazina terci-butoxi-carbonil-protégida en ausencia de un disolvente a una temperatura de alrededor de 100 °C para proporcionar la hidrazida intermedia, y entonces se trata ésta con ácido clorhídrico concentrado, y se calienta de nuevo a alrededor de 100 °C. Estará claro para un experto medio en el campo de la síntesis orgánica que el cloruro ácido derivado del cetó-ácido de fórmula 3 como se describe antes puede utilizarse en lugar del cetó-éster de fórmula 6. En este caso, el cloruro de ácido se trata con la hidrazina terci-butoxi-carbonil-protégida de fórmula 11 en un disolvente inerte como un hidrocarburo clorado (p.ej., diclorometano) o un hidrocarburo aromático (p.ej., benceno) en presencia de una base como piridina o diisopropiltilamina a alrededor de temperatura ambiente para proporcionar la hidrazida de fórmula 12.

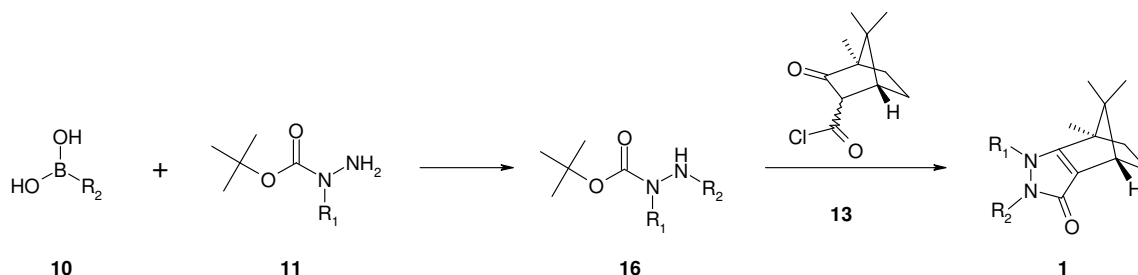
25



Esquema 5

Como se muestra en el Esquema 5, en los casos en que R1 = R2, los compuestos de la invención de fórmula 1 pueden realizarse tratando el cetó-éster de fórmula 6 con una hidrazina de fórmula R1NHNHR2 en un disolvente inerte como N,N-dimetilformamida a una temperatura de alrededor de 100 °C.

30

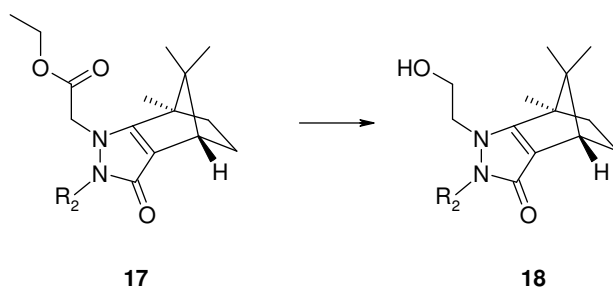


Esquema 5a

35

Los compuestos de fórmula 1, por ejemplo en el que R2 representa un grupo arilo carbocíclico o heterocíclico y R1

representa un grupo alquilo inferior o aralquilo opcionalmente sustituido, pueden también prepararse como se muestra en el Esquema 5a. De acuerdo con este proceso, un ácido borónico de fórmula **10** reacciona con una aril hidrazina *tert*-butoxicarbonil-prottegida de fórmula **11** para proporcionar una hidrazina intermedia sustituida de fórmula **16**, que reacciona con el cloruro de ácido de fórmula **13** para proporcionar el compuesto de fórmula **1**. La reacción del ácido borónico de fórmula **10** con la hidrazina de fórmula **11** puede llevarse a cabo bajo cualquier condición convencional. Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a cabo convenientemente utilizando una sal de cobre como acetato de cobre(II) como catalizador en presencia de una amina como trietilamina en un disolvente inerte como 1,2-dicloroetano a una temperatura de alrededor de 100 °C. Pueden encontrarse en la literatura condiciones de reacción ligeramente diferentes para transformaciones similares o relacionadas, por ejemplo en G. W. Kabalka y S. K. Guchhait *Org. Lett.* **2005**, *5*, 4129-4131 y en O. V. Dyablo et al. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 620-621. La reacción del derivado de hidrazina sustituido de fórmula **16** con el cloruro de ácido de fórmula **13** se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base (como trietilamina o piridina) en un disolvente inerte como 1,2-dicloroetano. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura entre alrededor de 0 °C y alrededor de temperatura ambiente. Esta reacción resulta en la formación de un intermedio de hidrazida que lleva un grupo protector de *tert*-butoxicarbonilo. El tratamiento de una solución de este intermedio de hidrazida (por ejemplo con una solución de HCl 4M en dioxano) resulta en la escisión del grupo protector y la ciclación en el compuesto de fórmula **1**. La reacción de ciclación se lleva a cabo convenientemente a una temperatura entre alrededor de 70 °C y alrededor de 100 °C, preferiblemente a alrededor de 80 °C.



Esquema 5b

Como podrá ser evidente para un experto en el campo de la síntesis orgánica, muchos compuestos de fórmula **1** pueden prepararse a partir de otros compuestos de fórmula **1** mediante interconversiones de grupos funcionales. Muchos ejemplos de tales interconversiones son bien conocidos en el campo de la química orgánica, y un ejemplo no limitante se muestra en el Esquema 5b. De acuerdo con este proceso, un compuesto de fórmula **17** que es un compuesto de fórmula **1** en que el grupo R1 lleva un sustituyente alcoxi carbonilo inferior puede convertirse en un compuesto de fórmula **18** por reducción del grupo alcoxi carbonilo inferior. Esta reacción puede llevarse a cabo mediante cualquier método convencional. Por ejemplo, el compuesto de fórmula **17** puede tratarse con un agente reductor como hidruro de aluminio litio (o hidruro de diisobutilaluminio o similares) en un disolvente inerte como tetrahydrofurano a una temperatura entre alrededor de 0 °C y alrededor de temperatura ambiente, convenientemente a alrededor de temperatura ambiente.

Disponibilidad de los Materiales de Partida para la preparación de Compuestos de la Invención

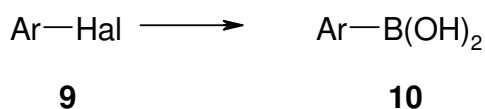
Como se ha mencionado antes, el alcanfor está disponible comercialmente como el racemato o como cualquiera de los enantiómeros, por ejemplo de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI. El ácido 3-alcanforcarboxílico racémico de fórmula **3** está disponible comercialmente del catálogo SALOR de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI. (-)-Alcanforcarboxilato de etilo, uno de los enantiómeros del compuesto de fórmula **6**, está disponible de Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK.

Muchos ejemplos de arilhidrazinas de fórmula ArNHNH₂ están comercialmente disponibles. Por ejemplo, el directorio ACD de los reactivos comercialmente disponibles presenta más de 700 arilhidrazinas disponibles. Además, muchos procedimientos están disponibles en la bibliografía para la preparación de ejemplos adicionales. Por ejemplo, una solución de una anilina en ácido clorhídrico acuoso puede tratarse con una solución acuosa de nitrito de sodio a una temperatura alrededor de 0 °C para proporcionar la correspondiente sal de diazonio, que puede tratarse con una solución acuosa de cloruro de estaño dihidrato de nuevo a una temperatura de alrededor de 0 °C para proporcionar la arilhidrazina deseada. Las condiciones apropiadas para esta reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en N. J. Green et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2991-3013; en M. T. Makhija et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2317-2333; en M. van der Mey et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2008-2016; y en R. West y H. F. Stewart *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 853-859. Además, en el caso de un anillo aromático que es susceptible de una sustitución nucleofílica aromática, cuyos anillos son bien conocidos para alguien versado en la materia de la síntesis orgánica y que incluye anillos benceno con un grupo saliente como flúor y un grupo activador como nitro o aminosulfonilo en las posiciones orto o para y que también incluye heterociclos halo-sustituidos como 2-cloro-piridina o 2-cloro-pirimidina, la aril-hidrazina puede prepararse tratando el compuesto del anillo aromático con hidrazina en un disolvente inerte como acetonitrilo o etanol a una temperatura alrededor de 80 °C. Las condiciones apropiadas para esta reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en M. Pal et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3975-3984; en E.

W. Parnell *J. Chem. Soc.* **1959**, 2363-2365; en L. Ondi et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3714-3718; y en N. Guillot et al. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3897-3908. Alternativamente, las arilhidrazinas pueden prepararse mediante el tratamiento de un derivado de azodicarboxilato como di-terc-butil-azo-dicarboxilato con un reactivo organometálico como un reactivo Grignard en un disolvente inerte como tetrahydrofurano a una temperatura alrededor de -78 °C, y entonces eliminando el grupo protector, por ejemplo mediante un tratamiento con ácido como ácido clorhídrico. Las condiciones apropiadas para esta reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en J. P. Demers y D. H. Klaubert *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4933-4934. Como otra alternativa, las arilhidrazinas pueden prepararse mediante un tratamiento de un yoduro de arilo con tris(trimetilsilil)-hidrazidocobre. Las condiciones adecuadas para esta reacción pueden encontrarse en F. D. King y D. R. M. Walton *Synthesis* **1975**, 738-739.

Pueden utilizarse una variedad de agentes alquilantes y aralquilantes para introducir los grupos R¹ y/o R² en los compuestos de la invención. Ejemplos de tales grupos son sulfato de dimetilo, yodometano, 2-yodoetano, 2-yodopropano, bromuro de alilo, bromuro de bencilo sustituido o sin sustituir, o un heterociclo sustituido por bromometilo. Muchos de estos compuestos están disponibles comercialmente a partir de varios proveedores, y muchos otros son compuestos conocidos que pueden prepararse mediante métodos que son bien conocidos en el campo de la síntesis orgánica. Puede encontrarse un listado de muchos de estos métodos en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" [R. C. Larock, VCH Publishers, Inc. New York, 1989], por ejemplo en las páginas 313, 322-323, 353-363, y 381-382. Ejemplos adicionales de métodos sintéticos apropiados para la preparación de muchos haluros de alquilo o haluros de aralquilo pueden encontrarse en "Advanced Organic Chemistry" [J. March, 3^a Edición, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1985], en las páginas 382-384.

En los compuestos de la invención de fórmula **1** en los que R² representa un grupo arilo, este grupo puede derivar de un halo-aromático deficiente en electrones, o de un haluro de arilo o ácido aril-borónico. Muchos de estos compuestos están disponibles comercialmente a partir de varios proveedores, y muchos otros son compuestos conocidos que pueden prepararse mediante métodos que son bien conocidos en el campo de la síntesis orgánica. Por ejemplo, pueden encontrarse varios de estos métodos útiles para la preparación de haluros de arilo en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" [R. C. Larock, VCH Publishers, Inc. New York, 1989], por ejemplo en las páginas 316-318, y 345-346. Ejemplos adicionales de métodos sintéticos apropiados para la preparación de muchos haluros de arilo pueden encontrarse en "Advanced Organic Chemistry" [J. March, 3^a Edición, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1985], en la página 1155. De acuerdo con el Directorio de Reactivos químicos Disponible (MDL Information Systems, San Leandro, CA), existen 850 ácidos aril-borónicos disponibles comercialmente. Además, muchos métodos sintéticos adecuados para la preparación de ácidos aril-borónicos pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en las siguientes referencias: S. R. Holmes-Farley et al. US 2003064963; C. Glende et al. *Mutation Res.* **2002**, *515*, 15-38; A. Fensome et al. US 6,355,648; M. Gravel et al. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3-15; D. Florentin et al. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1265-1272; M. P. Groziak et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7597-7605; W. Li et al. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5394-5397; S. L. Gilat et al. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 275-284; W. J. Dale et al. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2598-2603; T. E. Jacks et al. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 201-212; D. Florentin et al. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1265-1272; A. Kuno et al. Sol. Int. PCT WO 9604241; A. D. Borthwick et al. Sol. Int. PCT WO 2003053925; F. C. Fischer et al. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, *93*, 21-24; M. Takeshita et al. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6643-6649. Más ejemplos de métodos útiles para la preparación de ácidos aril-borónicos se dan a continuación.



Esquema 6

Un ácido aril-borónico de fórmula **10** puede sintetizarse convenientemente de acuerdo con el Esquema 6 a partir de un bromuro de arilo o yoduro de arilo de fórmula **14**, mediante un tratamiento con un alquil-litio (p.ej., n-butillitio) o magnesio (para formar el reactivo Grignard) en un disolvente inerte adecuado como un éter (como tetrahydrofurano o dietil éter) a una temperatura apropiada para la reacción (por ejemplo, a aproximadamente -78 grados para la reacción con un alquil-litio, o a aproximadamente temperatura ambiente para la reacción con magnesio), seguido mediante un tratamiento con un borato de trialquilo para formar el compuesto de fórmula **10**.

Las hidrazinas Boc-protégidas de fórmula **11** pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos. Por ejemplo, una hidrazina de fórmula R1NHNH2 puede hacerse reaccionar con terc-butil-S-metil-tiocarbonato o di-terc-butil-dicarbonato en un disolvente inerte a una temperatura entre alrededor de -5 °C y alrededor de temperatura ambiente. Las condiciones adecuadas para tales reacciones pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en K. A. Jensen et al. *Acta Chem Scand.* **1968**, *22*, 1-50, o en J.-N. Xiang et al. WO 2002070541. Alternativamente, N-terc-Butiloxycarbonil-aminotetracloroftalamida o N-terc-butil-oxycarbonilaminoflamida puede hacerse reaccionar en una reacción de Mitsunobu con un alcohol de fórmula R1OH seguido por la desprotección con hidrazina para proporcionar el compuesto de fórmula **11**. De nuevo, las condiciones adecuadas para tales reacciones pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en M.-F. Pinto et al. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3603-3610 o en N. Brosse et al. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4370.

Las alquilhidrazinas de fórmula R1NHNH2 adecuadas para la preparación de fórmula **11** están también disponibles

comercialmente o pueden prepararse utilizando reacciones que son bien conocidas en la materia. Por ejemplo, el carbazato de terc-butilo experimenta una alquilación reductiva mediante la reducción de la hidrazona generada por la reacción con un alquilaldehído o cetona. La eliminación del grupo protector de terc-butoxicarbonilo mediante un tratamiento con ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico) proporciona la alquilhidrazina. Las condiciones adecuadas para esta reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en H. Hilpert *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7675-7683; y en N. I. Ghali et al. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5413-5414. Alternativamente, la reacción de una alquilamina con N-(dietoxifosforoil)-O-(p-nitrofenilsulfonil)-hidroxilamina, seguida de un tratamiento del intermedio resultante con ácido (por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico monohidrato) proporciona la alquilhidrazina. Las condiciones adecuadas para esta reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en A. Koziara et al. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3805-3812.

Las aril-hidrazinas terc-Butoxi-carbonil-protégidas de fórmula **15** pueden prepararse reaccionando una aril-hidrazina de fórmula ArNHNH₂ con di-terc-butil-dicarbonato en un disolvente inerte como un alcohol (p.ej., metanol) o una mezcla de agua con un disolvente orgánico como acetato de etilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

Los transportadores farmacéuticos útiles para la preparación de composiciones de las mismas, pueden ser sólidos, líquidos o gases; así, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones entéricas recubiertas o protegidas de otra manera (p.ej., unidas a resinas de intercambio iónico o empaquetadas en vesículas lípido-proteína), formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, y similares. El transportador puede seleccionarse a partir de varios aceites incluyendo aquellos derivados del petróleo, animales, vegetales o sintéticos, p.ej., aceite de cacahuete, de soja, mineral, de sésamo, y similares. Son transportadores líquidos preferidos el agua, salino, dextrosa acuosa, y glicoles, particularmente (cuando son isotónicos con la sangre) para soluciones inyectables. Por ejemplo, las formulaciones para administración intravenosa comprenden soluciones acuosa estériles del ingrediente(s) activo(s) que están preparados disolviendo el(los) ingrediente(s) activo(s) sólido(s) en agua para producir una solución acuosa, y manteniendo la solución estéril. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, talco, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, sílice, estearato magnésico, estearato sódico, monoestearato de glicerol, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol, y similares. Las composiciones pueden someterse a aditivos farmacéuticos convencionales como conservantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsificantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones y similares. Los transportadores farmacéuticos adecuados y su formulación está descrita en Remington's Pharmaceutical Sciences por E. W. Martin. Tales composiciones contendrán, en cualquier caso, una cantidad efectiva del compuesto activo junto con un transportador adecuado para preparar la forma de dosificación adecuada para la administración precisa al receptor.

Las preparaciones farmacéuticas pueden también contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes recubridores o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas, incluyendo ingredientes activos adicionales diferentes de aquellos de fórmula I.

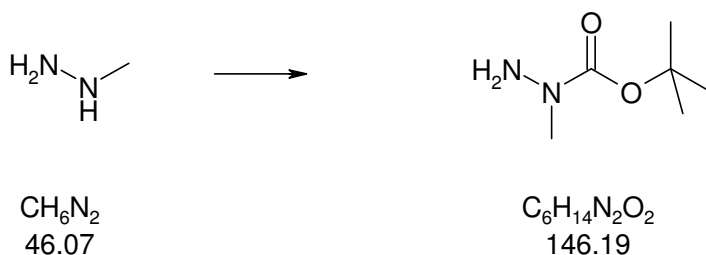
La cantidad terapéuticamente efectiva o dosificación de un compuesto de acuerdo con esta invención puede variar de amplios límites y puede determinarse de forma conocida en la materia. Tal dosificación se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular incluyendo el(los) compuesto(s) específico(s) a ser administrado(s), la vía de administración, la enfermedad a tratar, así como el paciente a ser tratado. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a adultos humanos con un peso de aproximadamente 70 kg, será apropiada una dosificación diaria de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg, aunque el límite superior podrá excederse cuando sea indicado. La dosificación es preferiblemente de alrededor de 0,3 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg por día. Una dosificación preferida puede ser de alrededor de 0,70 mg/kg a alrededor de 3,5 mg/kg por día. La dosificación diaria puede administrarse como una dosis única o en dosis divididas, o para la administración parenteral se suministrará como una infusión continua.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier método convencional. Los procesos adecuados para sintetizar estos compuestos se proporcionan en los ejemplos. Generalmente, los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas descritos más abajo. Las fuentes de los materiales de partida para estas reacciones también se describen.

EJEMPLOS

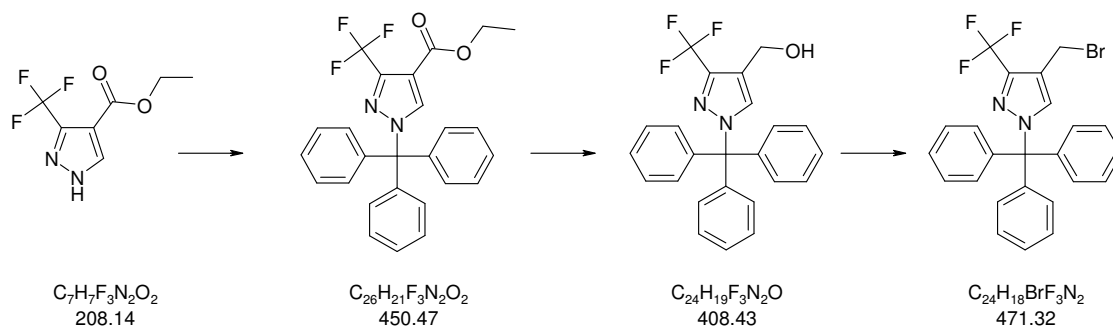
PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS PREFERIDOS

Intermedio 1: N-Metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo



5 Se añadió por goteo di-terc-butil-dicarbonato (23,69 g, 108,5 mmol) en metanol (40 mL) durante un periodo de 1,5 h a una solución de metilhidrazina (5,00 g, 106,4 mmol) en metanol (20 mL) enfriada a ~5 °C. Cuando se completó la adición, la tlc (metanol 10%/diclorometano) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se guardó a -20 °C toda la noche, y entonces el solvente se evaporó para proporcionar N-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (14,34 g, 92%) como un aceite incoloro que se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

10 Intermedio 2: 4-Bromometil-3-trifluorometil-1-tritil-1H-pirazol



20 Paso 1: 3-Trifluorometil-1-tritil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

15 Se añadió cloruro de trietilamina (1,1 g, 3,6 mmol) a una solución de etil 3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxilato (0,75 g, 3,6 mmol) y trietilamina (1 mL, 7,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 mL). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, entonces el solvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se cromatografió (acetato de etilo 10%/éter de petróleo) para proporcionar 3-trifluorometil-1-tritil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,28 g, 79%).

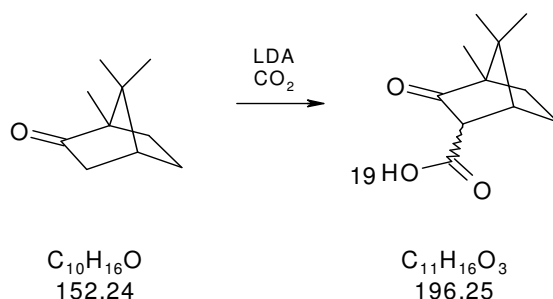
25 Paso 2: (3-Trifluorometil-1-tritil-1H-pirazol-4-il)-metanol

Una solución de hidruro de aluminio litio en THF (1,0 M; 1,6 mL, 1,6 mmol) se añadió a una solución enfriada (~ -15 °C) de 3-trifluorometil-1-tritil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,64 g, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 mL). La solución se agitó entre -10 y -15 °C durante 45 min y entonces se paró a -10 °C con una solución de sal de Rochelle (2 mL). La mezcla se agitó durante 10 min y entonces se retiró el baño frío. Se añadió acetato de etilo (25 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min, entonces se filtró y la pasta filtrada se lavó con acetato de etilo. El filtrado se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se mantuvo bajo un vacío elevado a lo largo del fin de semana para proporcionar (3-trifluorometil-1-tritil-1H-pirazol-4-il)-metanol (0,62 g, cuantitativa) como un aceite blanco pegajoso.

30 Paso 3: 4-Bromometil-3-trifluorometil-1-tritil-1H-pirazol

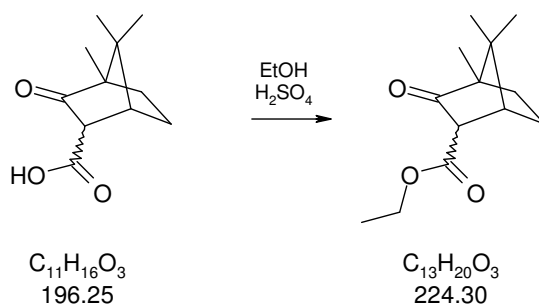
35 Se añadió trifetilfosfina (0,54 g, 2,1 mmol) a una solución de (3-trifluorometil-1-tritil-1H-pirazol-4-il)-metanol (0,6 g, 1,5 mmol) en diclorometano (25 mL). La solución resultante se enfrió a -20 °C y una solución de tetrabromuro de carbono (0,54 g, 1,6 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió en cuatro porciones. La solución se agitó durante 5 min a -20 °C y entonces durante 3 h a 0 °C. Se añadieron más porciones de trifetilfosfina (0,17 g, 0,65 mmol) y tetrabromuro de carbono (0,24 g, 0,72 mmol). La solución se agitó durante 3 h, y se añadieron más porciones de trifetilfosfina (0,54 g, 2 mmol) y tetrabromuro de carbono. La solución se agitó durante 30 min y entonces el solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 5-10% para proporcionar 4-bromometil-3-trifluoro-metil-1-tritil-1H-pirazol (0,30 g, 43%) como un sólido blanco.

40 Intermedio 3: Ácido (1R,4R)-3-alcanforcarboxílico



5 Siguiendo el procedimiento de W. W. Shumway et al. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5832-5839, D-(+)-alcanfor (25 g, 164 mmol) se disolvió en tolueno (100 mL), se enfrió a -78 grados bajo argón, y se añadió por goteo diisopropilamida de litio (solución 1,8 M en heptano/tetrahidrofurano/ etilbenceno; 100 mL, 180 mmol, 1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a -78 grados durante 30 min, se calentó a temperatura ambiente, y se vertió cuidadosamente sobre un exceso de hielo seco bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación y el carboxilato se recogió en agua (800 mL) y se lavó dos veces con éter de dietilo. La fase acuosa se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y el sólido resultante se extrajo dos veces con éter de dietilo, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se evaporó para proporcionar el ácido (1R,4R)-3-alcanforcarboxílico (30,4 g, 94%) como un sólido blanco.

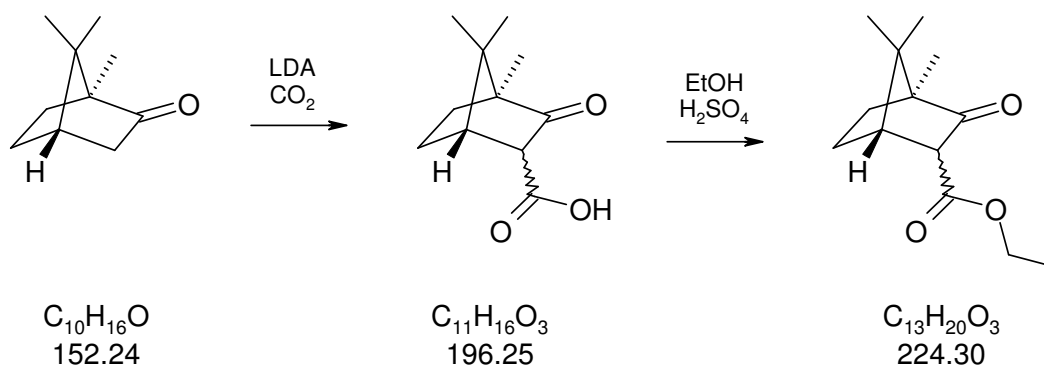
10 Intermedio 4: (1R,4R)-3-Alcanforcarboxilato de etilo



15 Se añadió por goteo ácido sulfúrico concentrado (10 m) a una solución de ácido (1R,4R)-3-alcanforcarboxílico (Intermedio 3; 30,4 g, 155 mol) en etanol (200 mL). La solución se calentó a reflujo durante 5 h, se mantuvo a temperatura ambiente toda la noche, y entonces se neutralizó a pH 7 con NaOH 5 M. El sólido se eliminó por filtración y se descartó y el filtrado se concentró, se diluyó con agua (600 mL) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio concentrado y salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se filtraron. El filtrado se trató con carbón vegetal decolorante (alkaline, Norit A), se filtró a través de un filtro de celite, y se evaporó para proporcionar (1R,4R)-3-alcanforcarboxilato de etilo (27,9 g, 80%) como un aceite amarillo. La RMN indicó que fue una mezcla de endo y exo epímeros,

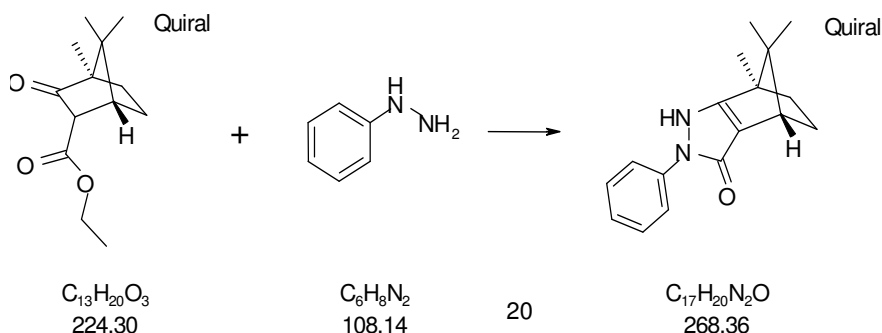
20 Intermedio 5: (1S,4S)-3-Alcanforcarboxilato de etilo

25

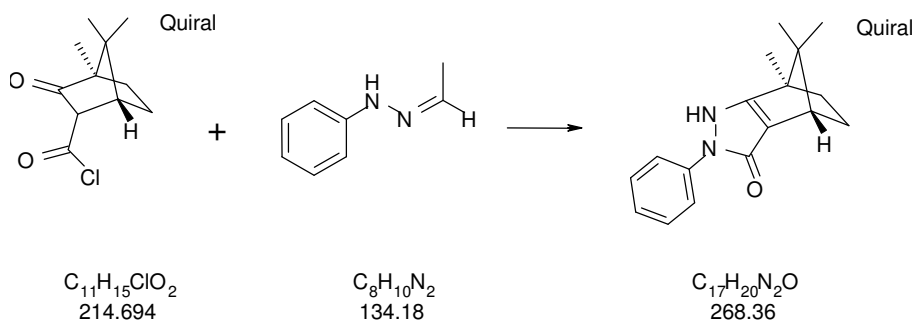


Se preparó (1S,4S)-3-alcanforcarboxilato de etilo en un rendimiento total del 56% a partir de R-(-)-alcanfor utilizando los procedimientos descritos antes para la preparación de (1R,4R)-3-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 4).

30 **Intermedio 6: (4S,7R)-2-Fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**

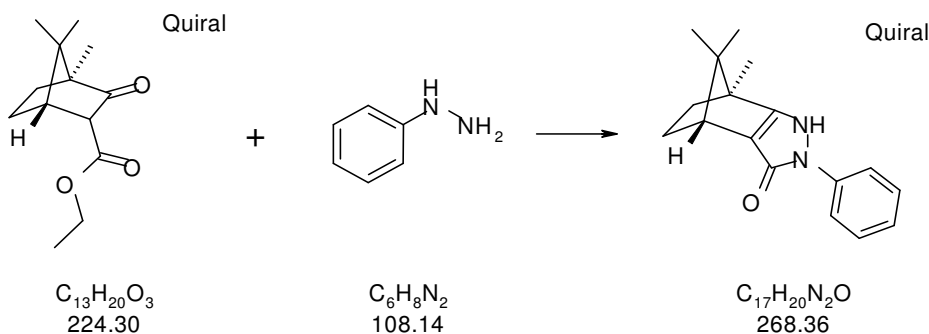


- 5 **Procedimiento A:** Una solución de oxicluroso fosforoso (1,1 mL, 11,7 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió a una mezcla enfriada en un baño de hielo de fenilhidrazina (1,75 mL, 17 mmol) y (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (3,65 g, 16,3 mmol) en tolueno (25 mL). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a alrededor de 10 grados y se añadió una solución 2,5 M de NaOH (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, entonces se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo con NaOH 2,5 M (3 x 50 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con tolueno (2 x 50 mL), y entonces la fase acuosa se acidificó con ácido acético glacial y se extrajo con acetato de etilo.
- 10 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron utilizando un sistema Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna RS-120, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-16% para proporcionar (4S,7R)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (2,1 g, 48%) como un sólido amarillo.



- 15 **Procedimiento B:** Una solución de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 4,36 g, 20,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 mL) se añadió durante un periodo de un minuto a una solución enfriada (~ 0 °C) de N-etilideno-N'-fenil-hidrazina (preparado de acuerdo con A. R. Maguire et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 745-762; 2,60 g, 19,4 mmol) y piridina (2,5 mL, 30,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después a 50 °C durante 25 min. Se enfrió entonces a temperatura ambiente y se añadió HCl 4M en dioxano (12 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, entonces se añadió ácido acético glacial (20 mL) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y entonces se evaporó. Se añadió diclorometano (200 mL), la solución se lavó con salmuera saturada al 50% (2 x 50 mL), y las fases acuosas combinadas se reextrajeron con diclorometano (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron y se eluyeron a través de un tapón de gel de sílice con acetato de etilo al 30%/hexanos para proporcionar (4S,7R)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (5,04 g, 97%) como una espuma naranja.

30 **Intermedio 7: (4R,7S)-2-Fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**

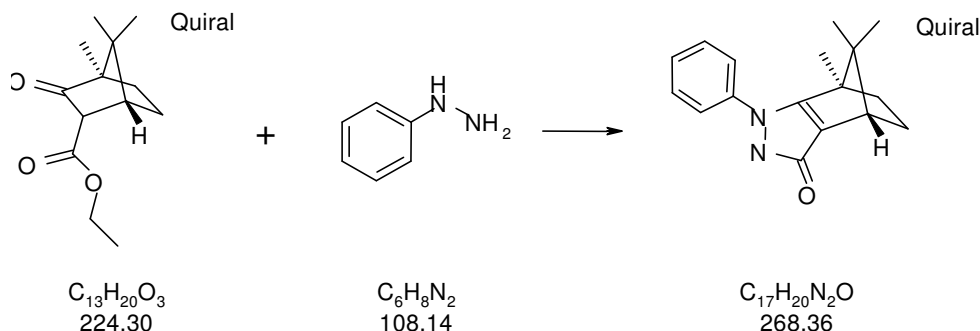


- 35 Se añadió fenilhidrazina (1,17 g, 10,8 mmol) a una solución de (1S,4S)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 5; 2,43 g, 10,8 mmol) y tricloruro fosforoso (1,17 g, 8,5 mmol) en tolueno (2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón toda la noche. La mezcla se calentó a 120-150 grados (temperatura del baño de aceite) durante 3 h. Se añadieron tolueno (150 mL) y NaOH 1 M (150 mL) y la mezcla se agitó y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con NaOH 1 M (100 mL). Las fases acuosas combinadas se lavaron con tolueno (2 x 150 mL) y se acidificaron con ácido acético glacial a pH 4,5. El sólido blanco resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua, y se secó en un desecador toda la noche. El sólido se recogió en acetato de etilo que se calentó has-
- 40

ta la ebullición y se filtró. El filtrado, cuya RMN mostró principalmente (4R,7S)-7,8,8-trimetil-1-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona, se descartó. Al enfriarse, se obtuvo una segunda cosecha del regioisómero no deseado. El filtrado se evaporó, y se hizo un intento sin éxito de recristalizar el sólido del etanol. El etanol se evaporó para proporcionar (4R,7S)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (1,33 g, 46%) como un sólido amarillo.

5

Intermedio 8: (4S,7R)-1-Fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



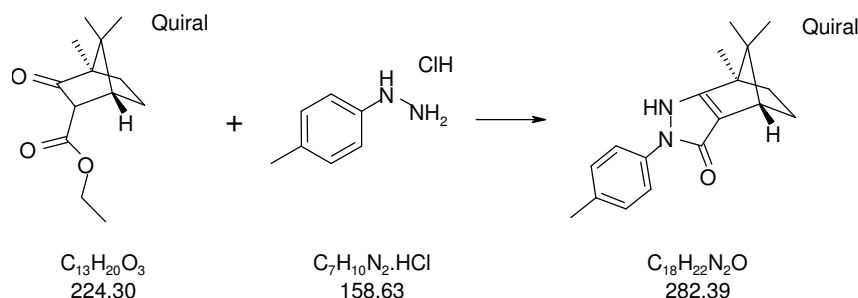
Una mezcla pura (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 10,0 g, 44,6 mmol) y fenilhidrazina (5 mL, 50,8 mmol) se calentó a 100 °C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl conc (50 mL). La mezcla de reacción se calentó entonces a 100 °C durante 2,5 h. Otra porción de HCl conc (60 mL) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C hasta que la LC-MS indicó sólo la masa del producto. La solución se llevó a pH 6 usando una solución acuosa de NaOH y el sólido se eliminó por filtración, se secó al aire durante 1 h, y entonces se secó al vacío durante toda la noche para proporcionar (4S,7R)-1-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (10,9 g, 91%).

10

15

Intermedio 9: (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

20



Una solución de oxicluroso fosforoso (0,32 mL, 3,4 mmol) en tolueno (1 mL) se añadió a una mezcla enfriada en un baño de hielo de base libre de p-tolilhidrazina [preparada tratando una solución de clorhidrato de p-tolilhidrazina (2,11 g, 16,4 mmol) en agua con NaOH 5 M (16 mL), extrayendo con acetato de etilo, lavando con agua y salmuera, secando (sulfato de sodio), filtrando, y evaporando] y (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 3,50 g, 15,6 mmol) en tolueno (19 mL). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió una solución de NaOH 2,5 M (20 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con NaOH 0,5 M (3 x 50 mL). Las fases acuosas combinadas se acidificaron a pH 5 con ácido acético glacial y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante recristalización a partir de acetato de etilo para proporcionar (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (1,36 g, 26%) como un sólido amarillo.

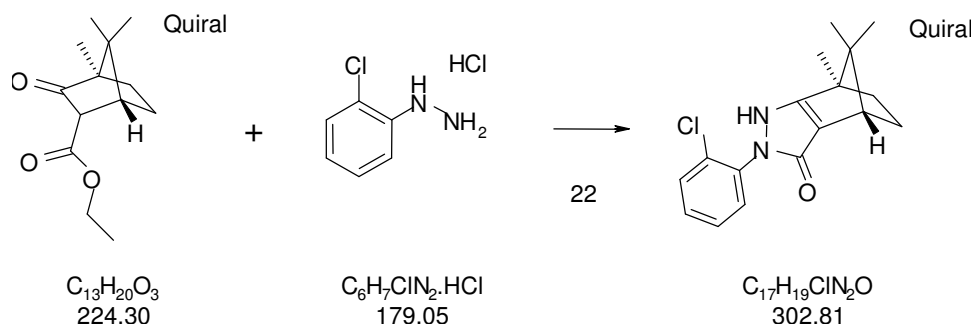
25

30

Intermedio 10: (4S,7R)-2-(2-Cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

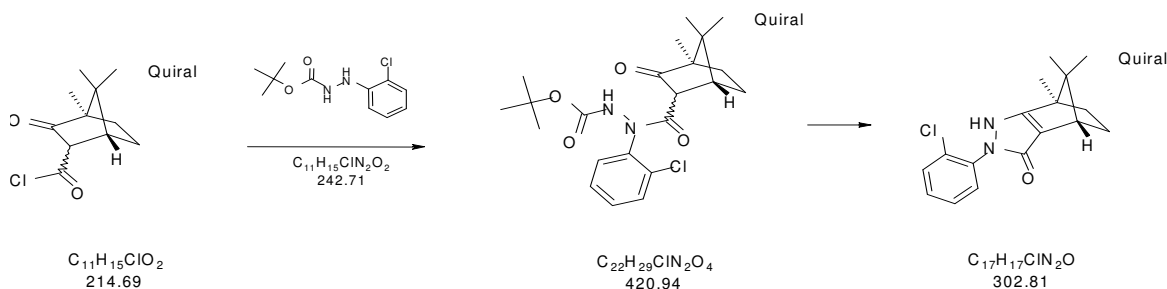
35

Procedimiento A



Una mezcla de oxicluro fosforoso (0,32 mL, 3,4 mmol), o-cloro-fenilhidrazina (0,92 g, 5,1 mmol) y (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 1,05 g, 4,7 mmol) en tolueno (10 mL) se calentaron a reflujo durante 105 min y entonces se añadió NaOH 1 M (250 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL) y el solvente se evaporó del extracto. Se añadieron tolueno (10 mL) y tricloruro fosforoso (0,5 mL, 5,7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió NaOH 1M (250 mL) y la mezcla se lavó con acetato de etilo (2 x 300 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se reextrajeron con NaOH (200 mL). Los extractos combinados de NaOH se acidificaron con ácido acético y se extrajeron con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se evaporó para proporcionar (4S,7R)-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (320 mg, 31%) como un sólido amarillo.

Procedimiento B



15 Paso 1: *N*-(2-Cloro-fenil)-*N*-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

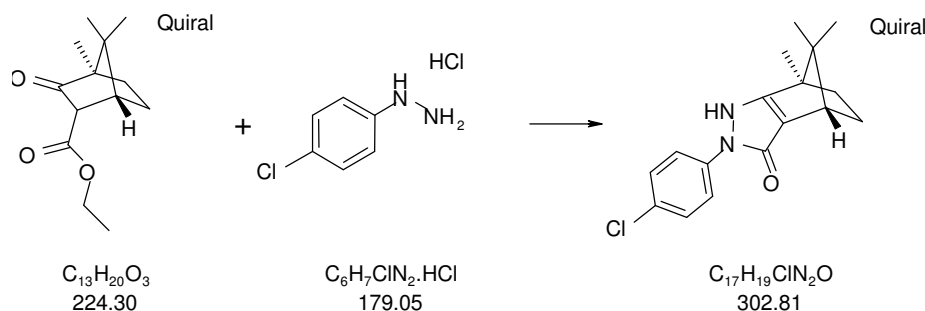
Se añadió trietilamina (43 mL, 309 mmol) durante 2-3 min a una solución enfriada (0 °C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 23,2 g, 103,8 mmol) en diclorometano seco (260 mL), proporcionando un precipitado pesado. Se añadió diclorometano (25 mL), seguido por *N*-(2-cloro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 30; 19,36 g, 79,8 mmol) en una porción. Se añadió diclorometano (35 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y entonces se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 4 h. La mezcla se vertió en agua fría (500 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 300 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 20-100%. Se evaporaron las fracciones homogéneas para el producto y se secaron bajo un vacío elevado para proporcionar *N*-(2-cloro-fenil)-*N*-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (23,4 g, 70%) como una espuma pálida.

30 Paso 2: (4S,7R)-2-(2-Cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (55 mL) durante 1-2 min a una solución de *N*-(2-cloro-fenil)-*N*-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (23,4 g, 56 mmol) en diclorometano seco (55 mL), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (350 mL). La solución se lavó con agua (3 x 150 mL) y salmuera (150 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró, se evaporó, y se secó bajo un vacío elevado a lo largo del fin de semana para proporcionar (4S,7R)-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (16,07 g, 95%) como un sólido pálido.

Intermedio 11: (4S,7R)-2-(4-Cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

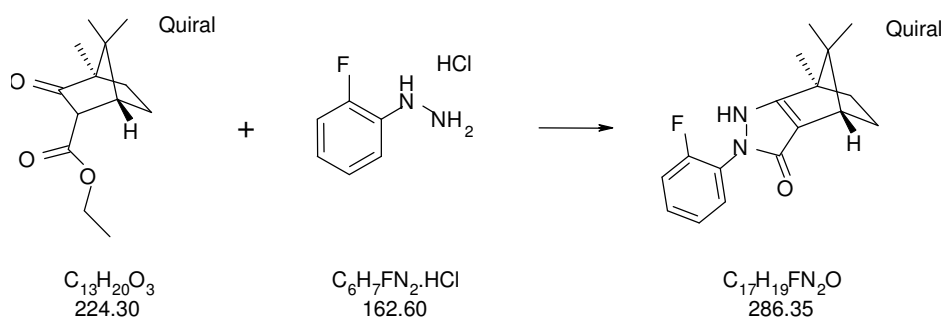
40



Una mezcla de oxicluro fosforoso (0,33 mL, 3,5 mmol), p-cloro-fenilhidrazina (700 mg, 4,9 mmol) y (1R,4R)-

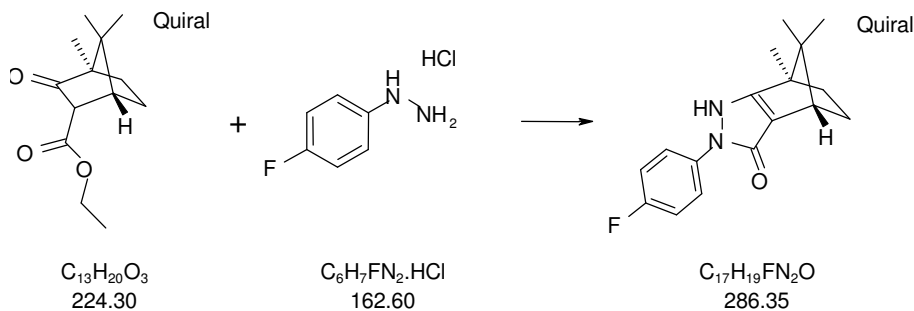
alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 1,1 g, 4,9 mmol) en tolueno (15 mL) se calentaron a reflujo toda la noche y entonces el tolueno se eliminó por decantación para proporcionar una goma que se lavó con tolueno. Tras decantar este tolueno, la goma se disolvió en una solución de NaOH 1 M, y esta solución se extrajo con tolueno y después con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido acético glacial para proporcionar (4S,7R)-2-(4-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (252 mg, 17%) como un sólido tostado. Se obtuvo más cantidad del producto como sigue: El acetato de etilo extraído antes se combinó con la solución acuosa de ácido acético y la mezcla se agitó. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto (230 mg, 16%) como un sólido tostado.

10 **Intermedio 12: (4S,7R)-2-(2-Fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



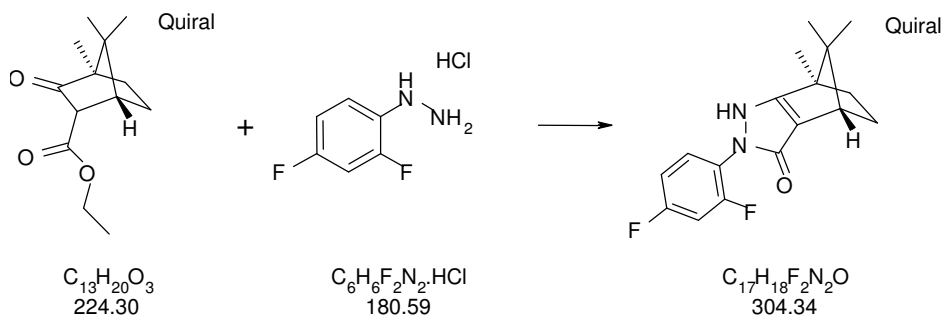
15 Una solución de oxiclورو fosforoso (1,5 mL, 16,1 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió a una mezcla de base libre de 2-fluoro-fenilhidrazina [3,1 g (24,6 mmol) de material preparado tratando una solución de clorhidrato de 2-fluoro-fenilhidrazina (12,6 g, 77,5 mmol) en agua con NaOH 5 M, extrayendo con acetato de etilo, filtrando, y evaporando] y (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 5,0 g, 22,3 mmol) en tolueno (20 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, almacenado a temperatura ambiente toda la noche, entonces se calentó a reflujo durante otras 20 3,5 h. Se añadió una solución 1 M de NaOH y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (que se descartó), entonces se acidificaron a pH 5 con ácido acético glacial. El sólido resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó al aire toda la noche para proporcionar (4S,7R)-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (1,12 g, 18%) como un sólido amarillo pálido.

25 **Intermedio 13: (4S,7R)-2-(4-Fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



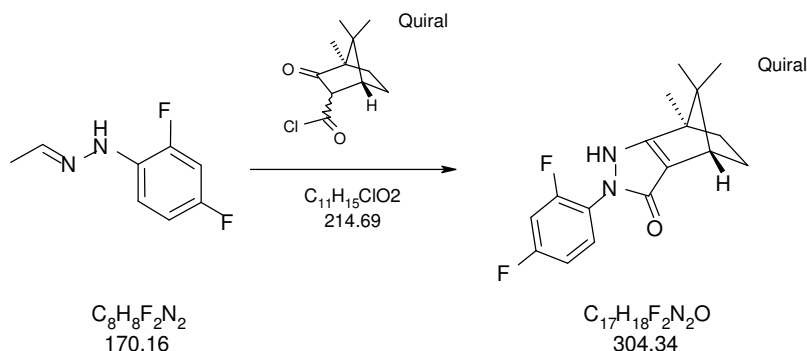
30 Una solución de oxiclورو fosforoso (1,5 mL, 16,1 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió a una mezcla de base libre de 2-fluoro-fenilhidrazina [preparado extrayendo una mezcla de clorhidrato de 4-fluoro-fenilhidrazina (9 g, 55,3 mmol), agua (150 mL) y NaOH 3 M (40 mL) con acetato de etilo, filtrando, y evaporando para proporcionar 3,05 g (44%) de base libre] y (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 5,0 g, 22,3 mmol) en tolueno (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 días, entonces se calentó a reflujo durante 7 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y entonces se añadió NaOH 1 M (400 mL) y la solución se lavó con tolueno. La fase de tolueno se extrajo con NaOH 1 M y las fases acuosas combinadas se lavaron tres veces con tolueno y entonces se filtraron a través de Celite. El filtrado se acidificó con ácido acético glacial y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se disolvió en diclorometano, y se lavó con HCl 0,25 M y salmuera. La solución se evaporó para proporcionar (4S,7R)-2-(4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (1,65 g, 26%) como sólido amarillo pálido.

40 **Intermedio 14: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**
Procedimiento A



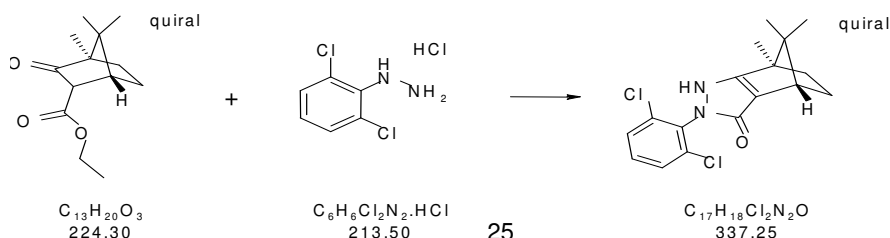
Una solución de oxicluroso fosforoso (1,3 mL, 14 mmol) en tolueno se añadió a una mezcla de base libre de 2,4-difluoro-fenilhidrazina [preparada extrayendo una mezcla de clorhidrato de 2,4-difluoro-fenilhidrazina (5,18 g, 28,7 mmol) y NaOH 1 M (400 mL) con acetato de etilo, filtrando, y evaporando para proporcionar 3,09 g (75%) de base libre] y (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 4,37 g, 19,5 mmol) en tolueno. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se mantuvo a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana, entonces se calentó a reflujo durante otras 4,5 h. Se añadió una porción adicional de oxicluroso fosforoso (0,5 mL, 5,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h. Se añadió NaOH 1 M y la solución se lavó con tolueno. La fase de tolueno se extrajo con NaOH 1 M y las fases acuosas combinadas se lavaron con tolueno y entonces se filtraron a través de Celite. El filtrado se acidificó con ácido acético glacial y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se recogió en diclorometano, se filtró, y se lavó con HCl 0,25 M y salmuera. La solución se evaporó para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (1,65 g, 26%) como un sólido blanco.

15 Procedimiento B



Una solución de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 5,4 g, 25,15 mmol) en 1,2-dicloroetano (60 mL) se añadió durante un periodo de 1 min a una solución enfriada (0 °C) de N-(2,4-difluoro-fenil)-N-etiliden-hidrazina (Intermedio 26; 3,92 g, 23,04 mmol) y piridina (2,9 mL, 35,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y entonces a 50 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 18 mL, 72 mmol). La solución se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y entonces se añadió ácido acético glacial (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 45 min. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (200 mL). La solución se lavó con salmuera saturada al 50% (2 x 50 mL), y las fases acuosas combinadas se reextrajeron con diclorometano (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron y se eluyeron a través de un tapón de gel de sílice con acetato de etilo 30%/hexanos para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (3,2 g, 45%) como un sólido gomoso naranja.

30 **Intermedio 15: (4S,7R)-2-(2,6-Dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



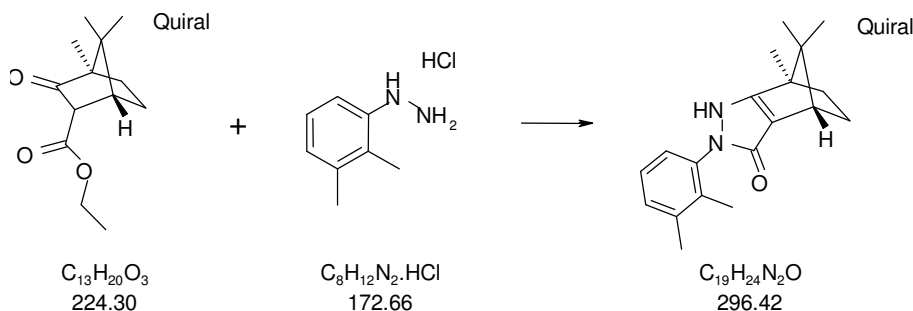
Paso 1: 2,6-Dicloro-fenilhidrazina

Una mezcla de clorhidrato de 2,6-dicloro-fenilhidrazina (11,7 g, 54,8 mmol) en NaOH 1 M (55 mL), salmuera (200 mL) y bicarbonato de sodio saturado (100 mL) se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron para proporcionar 2,6-dicloro-fenilhidrazina (9,88 g, cuantitativa).

Paso 2: (4S,7R)-2-(2,6-Dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

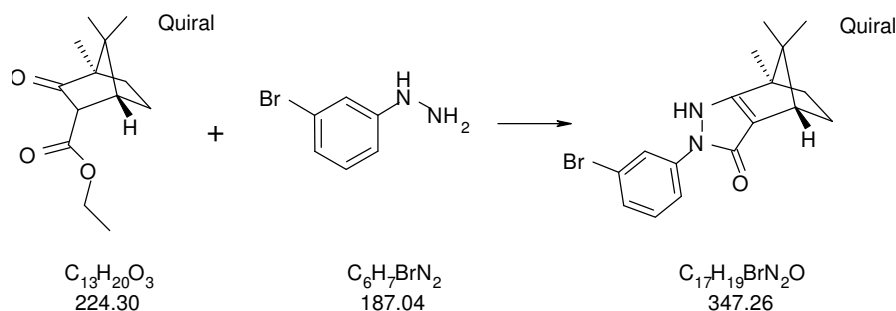
Una solución de oxiclورو fosforoso (2 mL, 21,5 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió a una mezcla de 2,6-dicloro-fenilhidrazina (a partir del Paso 1; 5,18 g, 29,3 mmol) y (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 5,96 g, 26,6 mmol) en tolueno (25 mL). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 117 °C durante 7 h, y entonces se mantuvo a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió NaOH 1 M (200 mL) y la mezcla se agitó mecánicamente mientras se calentaba a una temperatura externa de 110 °C durante 45 min para disolver todo el precipitado marrón. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). El primer extracto se descartó, y el segundo y el tercero se evaporaron para proporcionar 1 g de sólido rojo. La solución de hidróxido sódico se acidificó con ácido acético glacial (20 mL) para proporcionar un precipitado que se eliminó por filtración y entonces se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó para proporcionar 210 mg de sólido rojo. El rendimiento combinado de (4S,7R)-2-(2,6-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona fue de 1,21 g (13%).

Intermedio 16: (4S,7R)-2-(2,3-Dimetil-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una solución de oxiclورو fosforoso (1,3 mL, 14 mmol) en tolueno se añadió a una mezcla de base libre de 2-fluoro-fenilhidrazina [preparada extrayendo una mezcla de clorhidrato de 2,3-dimetil-fenilhidrazina (5,23 g, 30,3 mmol), NaOH 1 M (200 mL), salmuera, y bicarbonato de sodio saturado con diclorometano, filtrando, y evaporando para proporcionar 3,47 g (84%) de base libre] y (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 5,20 g, 23,2 mmol) en tolueno. La mezcla se calentó a reflujo durante 7 h, proporcionando un sobrenadante rojo oscuro y un cristal rojo oscuro. El sobrenadante se eliminó por decantación y se evaporó. El residuo se disolvió en 1M NaOH (100 mL) y se lavó con tolueno. El cristal rojo oscuro se disolvió en NaOH 1M (250 mL) con calor, y la solución se lavó con tolueno. Las soluciones de NaOH se combinaron entonces y se lavaron con acetato de etilo (2 x 300 mL) y entonces el pH se ajustó a 4,5 mediante la adición de ácido acético glacial. Un sólido precipitó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y entonces el sólido se eliminó por filtración, se lavó con agua, y se secó bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(2,3-dimetil-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (4,17 g, 61%) como un polvo de color crema.

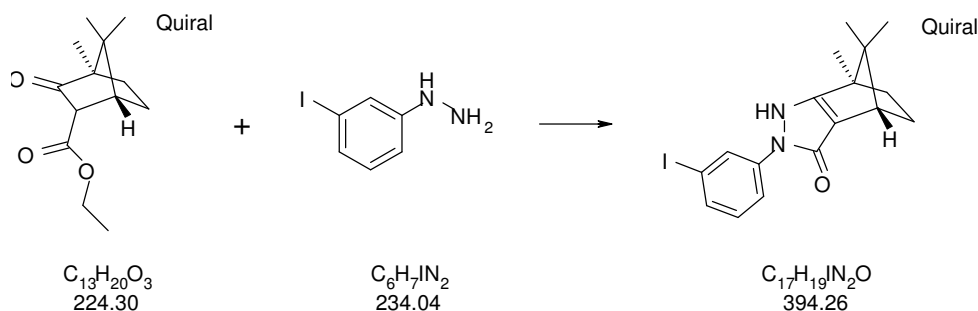
Intermedio 17: (4S,7R)-2-(3-Bromo-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una solución de oxiclورو fosforoso (0,8 mL, 8,6 mmol) en tolueno (6 mL) se añadió a una mezcla de 3-bromo-fenilhidrazina (2,00 g, 10,7 mmol) y (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 2,4 g, 10,7 mmol) en tolueno

(25 mL). Se añadieron otros 10 mL de tolueno para facilitar la agitación y la mezcla se calentó a 110-115 grados toda la noche. El tolueno se decantó y el material residual vidrioso de color rojo se lavó con tolueno y entonces se disolvió en NaOH 1 M. La solución se extrajo con tolueno y entonces con acetato de etilo. La TLC indicó que la solución de tolueno contenía muy poco producto pero que había algo de producto en el extracto de acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido acético para proporcionar un sólido tostado que se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar (4S,7R)-2-(3-bromo-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (525 mg, 14%). El filtrado acuoso se añadió a la solución de acetato de etilo, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron, se filtraron y se evaporaron para proporcionar otro lote de (4S,7R)-2-(3-bromo-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (250 mg, 7%).

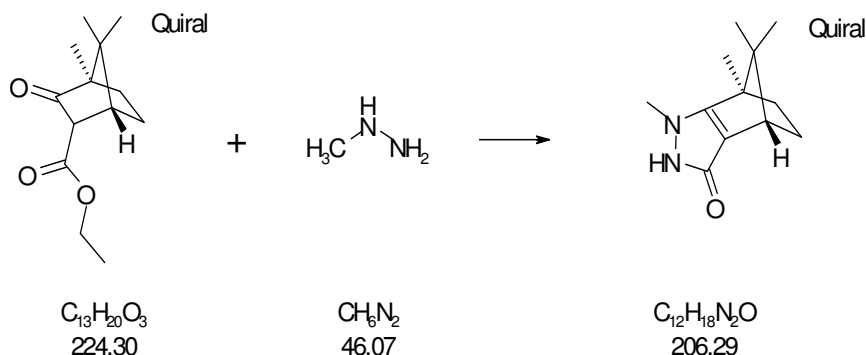
Intermedio 18: (4S,7R)-2-(3-yodo-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Paso 1: 3-yodo-fenilhidrazina
 Una solución de nitrito de sodio (13,2 g, 186 mmol) en agua (65 mL) se añadió durante 90 minutos a una mezcla enfriada (~0 grados) de 3-yodo-anilina (40,71 g, 182 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (80 mL), asegurándose de que la temperatura permaneciera por debajo de 0 grados). La mezcla se agitó durante 30 min y entonces se filtró. Se añadió por goteo al filtrado una solución de cloruro de estaño(II) dihidrato (142 g, 0,63 mol) en agua, y entonces la mezcla se agitó durante 30 minutos con la temperatura por debajo de 0 grados. La mezcla de reacción se colocó en el frigorífico toda la noche y entonces se filtró. El residuo se lavó con salmuera, luego con éter de petróleo/éter 1:1 (750 mL) y luego con éter de petróleo/éter 2:1 (375 mL) y los lavados se descartaron. El residuo restante se disolvió en NaOH 5 M y éter, y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases de éter combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se evaporaron para proporcionar 3-yodo-fenilhidrazina (25,3 g, 53%) como un aceite viscoso rojo oscuro.

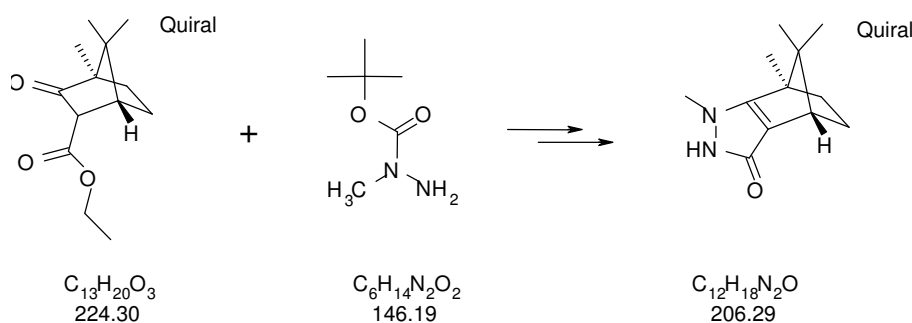
Paso 2: (4S,7R)-2-(3-yodo-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona
 Una solución de oxiclورو fosforoso (1,9 mL, 20 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió a una mezcla enfriada en un baño de hielo de 3-yodo-fenilhidrazina (del Paso 1; 5,86 g, 24,5 mmol) y (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 5,00 g, 22,2 mmol) en tolueno (30 mL). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió una solución NaOH 2,5 M (50 mL). La mezcla de reacción se agitó y los sólidos se deshicieron con una espátula, entonces la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se añadieron agua, tolueno y NaOH 2,5 M (50 mL). La fase orgánica se extrajo con 2,5 M NaOH, y las fases acuosas combinadas se lavaron con tolueno (2 x 100 mL). La fase acuosa se acidificó a pH 4,9 con ácido acético glacial y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron utilizando un sistema Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna RS-80, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-20% para proporcionar (4S,7R)-2-(3-yodo-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (1,75 g, 20%) como un sólido amarillo.

Intermedio 19: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona
Procedimiento A



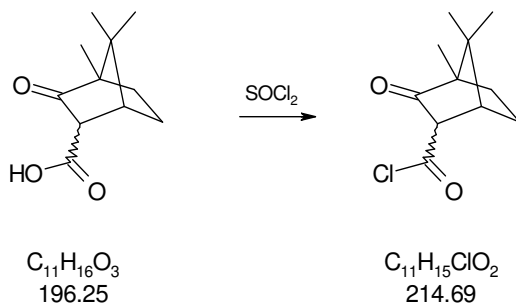
Una mezcla de metilhidrazina (720 μ L, 13,5 mmol) y (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 5,00 g, 22,2 mmol) se calentaron a reflujo durante 2 h. El condensador se retiró y la solución se calentó durante 2 h. Se añadió otra porción de metilhidrazina (720 μ L, 13,5 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se guardó a temperatura ambiente toda la noche y se añadió una mezcla de etanol (20 mL) y HCl concentrado (20 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h y entonces se añadieron NaOH 5 M y tolueno. La fase acuosa se acidificó con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo. Se añadió sal y la solución se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos combinados de tolueno y acetato de etilo se evaporaron para proporcionar un aceite (3 g) que fue principalmente un ceto-éster sin reaccionar. Se añadieron ácido acético (50 mL) y metilhidrazina (720 μ L, 13,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y después a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El residuo se recogió en etanol, se filtró, y se evaporó de nuevo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con metanol/diclorometano 10-20% para proporcionar (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (270 mg, 6%) como un sólido blanco pálido.

Procedimiento B



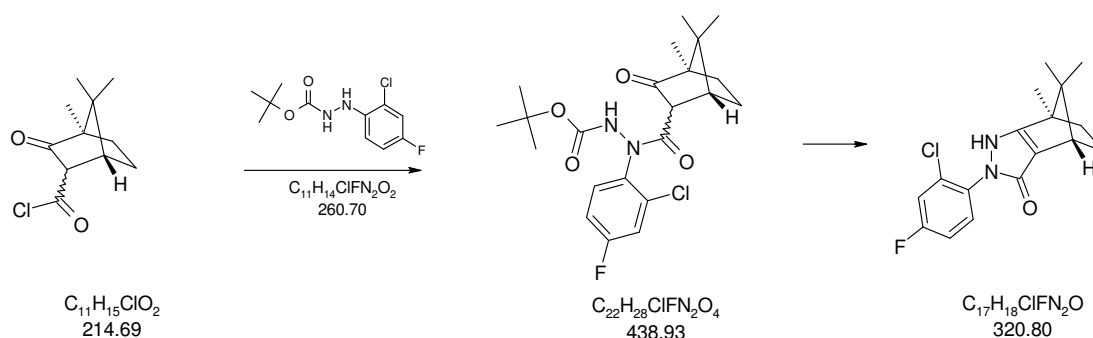
Una mezcla de N-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (11,5 g, 78,7 mmol) y (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 17,65 g, 78,7 mmol) se calentó puro en un baño de aceite a 100 $^{\circ}$ C durante 3 h. Se añadió lentamente HCl conc puro (30 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 100 $^{\circ}$ C durante 45 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, el pH se ajustó a ~6 con NaOH 1 M, y la mezcla se enfrió de nuevo. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con agua y después con hexano, y se secó primero al aire toda la noche y luego bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (8,3 g, 51%) como un sólido blanco.

Intermedio 20: Cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo



5 Se añadió por goteo cloruro de oxalilo (5,5 mL, 63,05 mmol) a una solución de ácido (1R,4R)-3-alcanforcarboxílico (Intermedio 3; 4,0 g, 20,4 mol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas) en diclorometano (20 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y después a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó, y el residuo se coevaporó tres veces con diclorometano y después se secó bajo un vacío elevado para proporcionar cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (4,36 g, 100%) como un aceite naranja.

Intermedio 21: (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



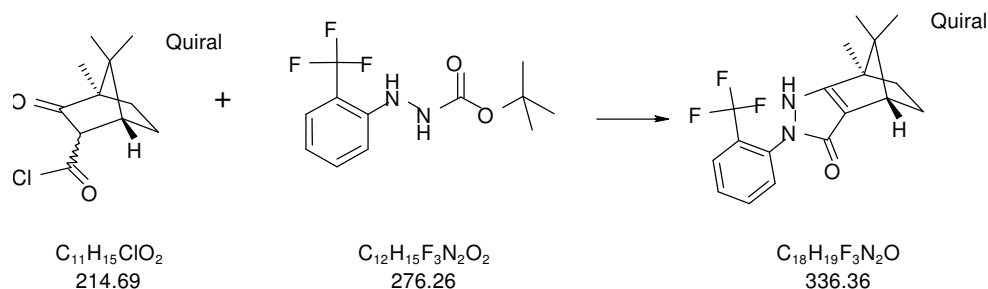
Paso 1: *N*-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-*N*-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

15 Se añadió trietilamina (21,3 mL, 153 mmol) en dos porciones a una solución enfriada (0 °C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 10,9 g, 51 mmol) en diclorometano (100 mL), proporcionando una suspensión espesa. Se añadió diclorometano (30 mL), seguido por *N*-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 33; 9,8 g, 37,6 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite a 50 °C, se calentó a esta temperatura durante 6 horas y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente y agitar durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL) y se separaron las dos capas. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 200 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y entonces se secó bajo un vacío elevado durante 90 min para proporcionar *N*-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-*N*-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (14,9 g, 90%) como una espuma pálida.

Paso 2: (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

25 Se añadió ácido trifluoroacético (50 mL) en dos porciones a una solución enfriada (0 °C) de *N*-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-*N*-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (14,8 g, 33,7 mmol) en diclorometano (50 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y entonces se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 4 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y se añadió diclorometano (250 mL). La solución se lavó con agua (4 x 125 mL), y salmuera (125 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó. El frasco que contiene el producto se cubrió de papel de aluminio y el sólido se secó toda la noche bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (11,4 g, 105% de la cantidad esperada). Este material se utilizó en posteriores reacciones sin más purificación.

35 **Intermedio 22: (4S,7R)-2-(2-Trifluorometil-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



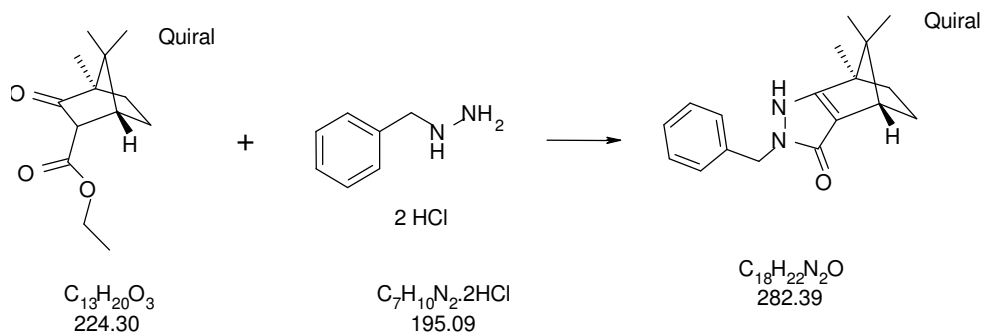
Paso 1: *N*'-(2-Trifluorometil-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

40 Una solución de di-terc-butil-dicarbonato (2,55 g, 11,6 mmol) en metanol (20 mL) se enfrió a alrededor de 2 °C y se añadió por goteo a una solución de 2-trifluorometil-fenil-hidrazina (2,00 g, 11,4 mmol) en metanol (20 mL). La solución se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó para proporcionar *N*'-(2-

trifluorometil-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (3,14 g, 100%) como un sólido amarillo.

Paso 2: (4S,7R)-2-(2-Trifluorometil-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona
 N'-(2-Trifluorometil-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (1,85 g, 6,6 mmol) se añadió en una porción a una
 5 solución enfriada con hielo de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio
 20; 1,09 g, 5,1 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (12 mL) y piridina (0,6 mL, 7,6 mmol). La mezcla se diluyó
 con 1,2-dicloroetano (6 mL) para facilitar la agitación. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, des-
 10 pués se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (3,6 mL) mediante el con-
 densador y la solución se agitó durante varios minutos. Se añadió ácido acético glacial (7 mL) y la mezcla de reac-
 ción se calentó en un baño de aceite a ~ 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a tempe-
 ratura ambiente y después se evaporó. Se añadió diclorometano y la solución se lavó dos veces con salmuera. Los
 lavados acuosos se reextrajeron con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
 15 secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron utilizando un sistema Analogix Intelliflash
 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna Analytical Sales Aspire 120 g, eluyendo con acetato de etil-
 o/hexanos 0-40% para proporcionar (4S,7R)-2-(2-trifluorometil-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-
 indazol-3-ona (0,80 g, 46%) como un sólido marrón claro.

Intermedio 23: (4S,7R)-2-Bencil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

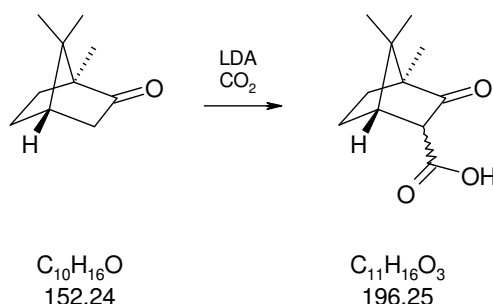


20

Una mezcla pura de (1R,4R)-alcanforcarboxilato de etilo (Intermedio 3; 5 g, 22,3 mmol) y diclorhidrato de bencil-
 hidrazina (4,57 g, 23,4 mmol) se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó
 25 enfriar, entonces se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con salmuera saturada al 20% (3 x 120 mL), se
 secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó dos veces por cromatografía. Inicialmente, el com-
 puesto se purificó en una columna ISCO 330 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-85%, y después sobre una
 columna ISCO 120 g eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-70% para proporcionar (4S,7R)-2-bencil-7,8,8-
 trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (545 mg, 9%) como una espuma blanca.

25

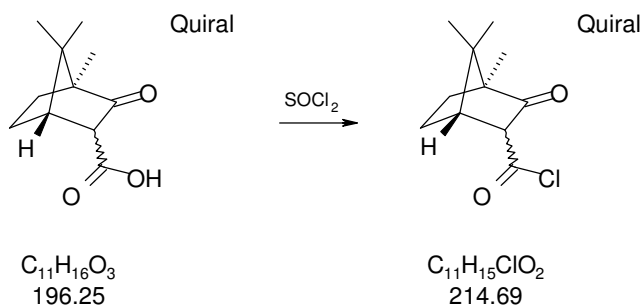
30 Intermedio 24: Ácido (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico



Siguiendo el procedimiento de W. W. Shumway et al. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5832-5839, L-(-)-alcanfor (15 g, 98,5
 35 mmol) se disolvió en tolueno (62 mL), enfriado a -78 grados, y diisopropilamida de litio (solución 1,8 M en hepta-
 no/tetrahydrofurano/etilbenceno; 98,5 mL, 197 mmol, 2 equiv.) se añadió mediante un embudo de adición durante 15
 min. La solución resultante se agitó a -78 grados durante 30 min, se calentó a temperatura ambiente, y se vertió cui-
 dadosamente sobre un exceso de hielo seco pulverizado (~300 g). Se añadió tolueno (30 mL) y la solución se dejó
 40 calentar a temperatura ambiente. Se añadió éter de dietilo (100 mL) y la solución se extrajo con agua (3 x 150 mL).
 La fase orgánica se descartó. La fase acuosa se acidificó con HCl 2M a pH 1, se saló con cloruro sódico sólido, y se
 extrajo con éter (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se
 evaporaron para proporcionar ácido (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (16,0 g, 83%)

como un sólido blanco.

Intermedio 25: cloruro de (1S,4S)-4,7,7-Trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo

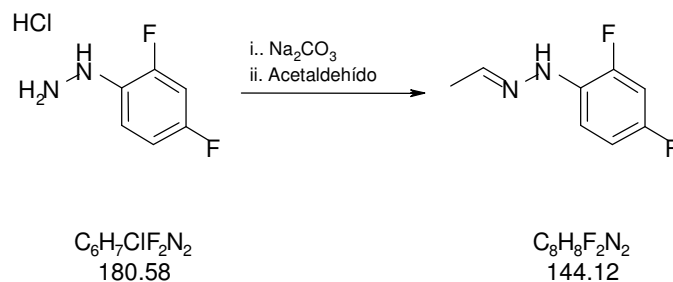


5

Se añadió cloruro de oxalilo (2,8 mL, 32,1 mmol) durante un periodo de 10 min a una solución de ácido (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (Intermedio 24; 2,1 g, 10,7 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas) en diclorometano (15 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó, y el residuo se coevaporó tres veces con diclorometano y entonces se secó bajo un vacío elevado durante 20 min para proporcionar cloruro de (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (2,2 g, 96%) como un aceite naranja. Éste se utilizó directamente en los pasos posteriores sin más purificación.

10

Intermedio 26: N-(2,4-Difluoro-fenil)-N-etiliden-hidrazina

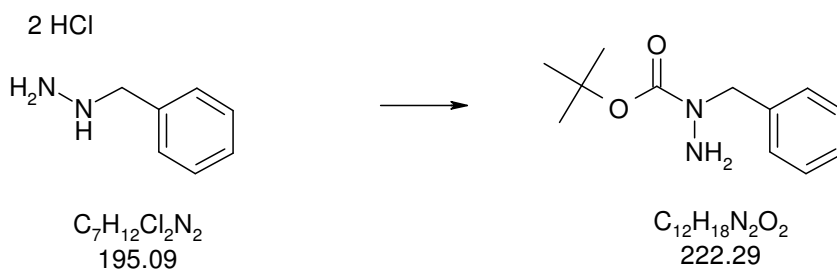


15

Clorhidrato de 2,4-difluorofenilhidrazina (Apollo; 6,00 g, 32,3 mmol) se repartió entre carbonato sódico saturado acuoso (100 mL) y acetato de etilo (150 mL). La fase orgánica se lavó con carbonato sódico saturado acuoso (50 mL) y salmuera (100 mL, entonces 50 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró, y evaporó para proporcionar 2,4-difluorofenilhidrazina (4,54 g, 98%) como un sólido marrón claro. Ésta se recogió en tolueno seco (50 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C bajo argón. Una solución de acetaldehído (3,0 mL, 53,4 mmol) en tolueno seco (10 mL) se añadió gota a gota durante 15 min, la solución se agitó a 0 °C durante 5 min y después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se almacenó toda la noche en el congelador, después se calentó a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite marrón, con algo de agua presente. Se añadió tolueno y la solución se secó (sulfato de sodio), se filtró y se evaporó para proporcionar N-(2,4-difluoro-fenil)-N-etiliden-hidrazina (4,61 g, 84%) como un aceite marrón como una mezcla de los isómeros E y Z (mediante 1H RMN).

25

Intermedio 27: N-Bencil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

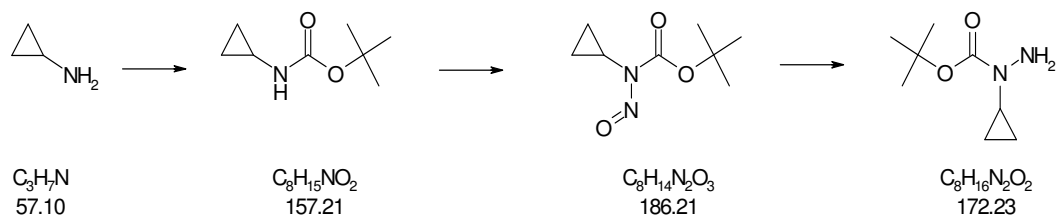


30

Una solución de di-*terc*-butilo dicarbonato (11,3 g, 51,3 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió por goteo durante 1 h a una solución enfriada (0 °C) de bencilhidrazina (preparada mediante la neutralización de clorhidrato de bencilhidrazina [10,00 g, 51,3 mmol] con carbonato sódico saturado acuoso [10 mL]) en metanol. La mezcla de re-

acción se agitó a 0 °C durante 1 h y entonces el solvente se evaporó. El aceite incoloro resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-40%, para proporcionar *N*-bencilhidrazina-carboxilato de *tert*-butilo (3,60 g, 32%) como un aceite incoloro.

5 Intermedio 28: *N*-Ciclopropil-hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo



10 Paso 1: Ciclopropil-carbamato de *tert*-butilo

Una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (14,40 g, 66 mmol) en diclorometano (33 mL) se añadió a una solución enfriada (0 °C) de ciclopropilamina (5 mL, 72,1 mmol) en diclorometano (17 mL) durante 2 min, y se observó una evolución vigorosa de gas. Se retiró el baño frío y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó para proporcionar ciclopropil-carbamato de *tert*-butilo (9,8 g, 95%) como un sólido blanco que se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

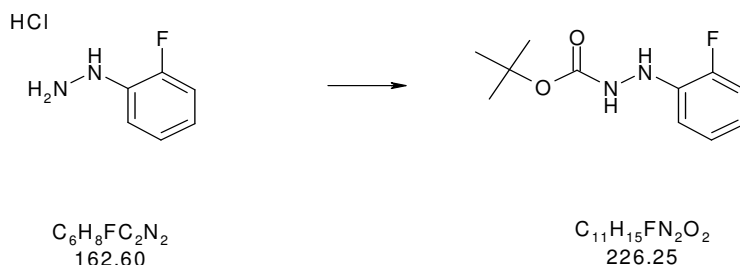
15 Paso 2: *N*-Nitroso-*N*-ciclopropil-carbamato de *tert*-butilo

Una solución de ciclopropil-carbamato de *tert*-butilo (4,8 g, 30,5 mmol) y piridina (5,9 mL, 73 mmol) en acetonitrilo (75 mL) se enfrió a aproximadamente -25 °C en un baño de tetracloruro de carbono/hielo seco. Se añadió tetrafluoroborato de nitrosonio (4,7 g, 40,2 mmol) durante un periodo de 20 min. Se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo a 0 °C durante 2,5 h. Se añadieron agua (100 mL) y acetato de etilo (500 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (100 mL), HCl acuoso 2 M (50 mL) y salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron en dos lotes utilizando una columna ISCO 120 g, eluyendo con acetato de etilo 10-30%, para proporcionar *N*-nitroso-*N*-ciclopropil-carbamato de *tert*-butilo (1,5 g, 26%) como un aceite amarillo.

20 Paso 3: *N*-Ciclopropil-hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo

Se añadió agua (24 mL) durante 1 min a una mezcla de *N*-nitroso-*N*-ciclopropil-carbamato de *tert*-butilo (2,01 g, 10,8 mmol), polvo de zinc (7,2 g, 110 mmol) y cloruro de amonio (8,8 g, 165 mmol) en metanol (48 mL). Se notó una reacción exotérmica y una evolución de gas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,25 h y a 50 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar. Se filtró a través de Celite, y el Celite se lavó bien con metanol. Los solventes se evaporaron y se añadió diclorometano (250 mL). Las sales se eliminaron por filtración y la solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó. El residuo se pasó a través de un tapón de algodón con una pequeña cantidad de diclorometano, el solvente se evaporó para proporcionar un aceite claro. Éste se purificó por cromatografía utilizando una columna ISCO 120g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 10-60% para proporcionar *N*-ciclopropilhidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (207 mg, 11%) como un aceite amarillo pálido, junto con un 36% producido del ciclopropil-carbamato de *tert*-butilo sobrereducido.

25 Intermedio 29: *N*-(2-Fluoro-fenil)-hidrazina-carboxilato de *tert*-butilo

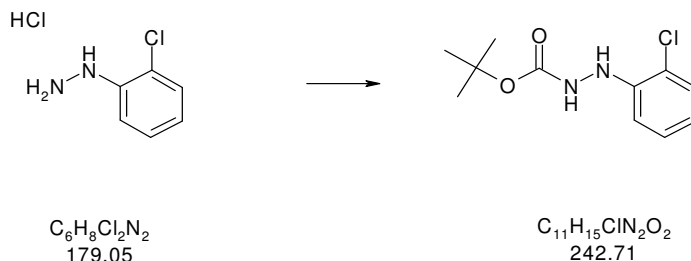


Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,40 g, 20,2 mmol) en una porción a una solución enfriada (0 °C) de trietilamina (8,3 mL, 59,6 mol) y clorhidrato de 2-fluorofenilhidrazina (3,00 g, 18,5 mmol) en metanol (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, y a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó y se añadió acetato de etilo (100 mL). La solución se lavó con agua (2 x 25 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, se evaporó, y se coevaporó con hexano. Se añadió una solución de acetato de etilo 5% /hexano (25 mL) al sólido gomoso amarillo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después en un baño de hielo a 0 °C durante 1 h. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con hexano, y se secó

para proporcionar *N*-(2-fluoro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (2,97 g, 71%) como un sólido amarillo pálido.

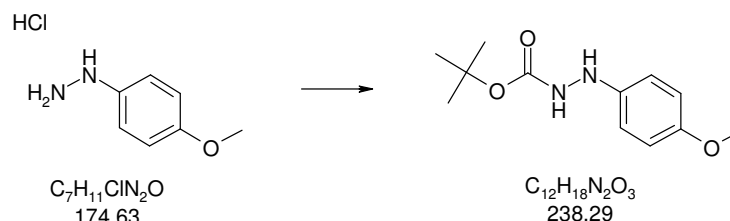
Intermedio 30: *N*-(2-Cloro-fenil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

5



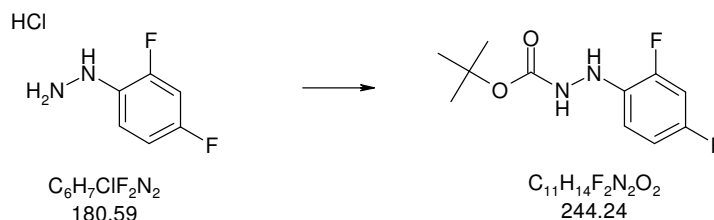
Una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (101,2 g, 464 mmol) en metanol (300 mL) se añadió por goteo durante 15 min a una solución enfriada (~0 °C) de trietilamina (162 mL, 1,16 mol), clorhidrato de 2-clorofenilhidrazina (69,4 g, 388 mmol) y metanol (350 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 2 h, en reflujo durante 6 h, y después a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió otra cantidad de dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,2 g, 19 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y se añadió acetato de etilo (1 L). La solución se lavó con agua (4 x 1 L), hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso (600 mL) y salmuera (400 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se evaporó. El sólido rojo resultante se troceó y trituró varias veces con hexanos (volumen total: 350 mL) y el material resultante se secó bajo un vacío elevado toda la noche para proporcionar *N*-(2-cloro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (77,8 g, 83%) como un polvo tostado claro.

Intermedio 31: *N*-(4-Metoxi-fenil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo



Se añadió trietilamina (60 mL, 430 mmol) a una mezcla enfriada (~0 °C) de clorhidrato de 4-metoxi-fenilhidrazina (25,01 g, 143,2 mmol) y metanol (275 mL). La solución se agitó durante 5 min y dicarbonato de di-*tert*-butilo (34,4 g, 157,6 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, en reflujo durante 5 h, y después a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó, se añadió acetato de etilo (500 mL), y la solución se lavó con una mezcla de agua y salmuera (100 mL agua y 250 mL salmuera), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite rojo fuerte. Otro secado bajo un vacío elevado proporcionó un sólido rojo fuerte. El sólido se recrystalizó a partir de acetato de etilo 10% /hexanos (30 mL), con un enfriamiento lento a temperatura ambiente seguido por enfriamiento en el frigorífico. Los cristales se quebraron, se filtraron, se lavaron con hexanos y se secaron bajo un vacío elevado para proporcionar *N*-(4-metoxi-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (19,85 g, 58%) como un sólido tostado.

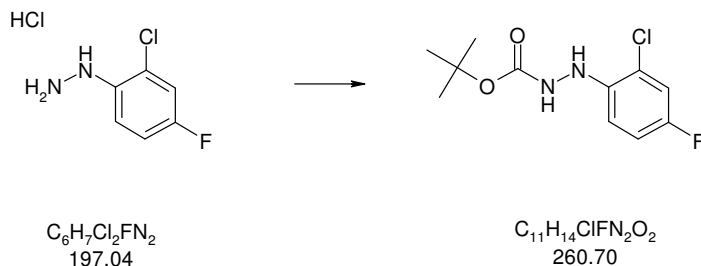
Intermedio 32: *N*-(2,4-Difluoro-fenil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo



Se añadió trietilamina (58 mL, 416 mmol) en dos porciones a una mezcla enfriada (~0 °C) de clorhidrato de 2,4-difluoro-fenilhidrazina (25 g, 138 mmol) y metanol (200 mL). La solución se agitó durante 5 min y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (33,1 g, 152 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, en reflujo durante 11 h, y después a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. El solvente se evaporó, se añadió acetato de etilo

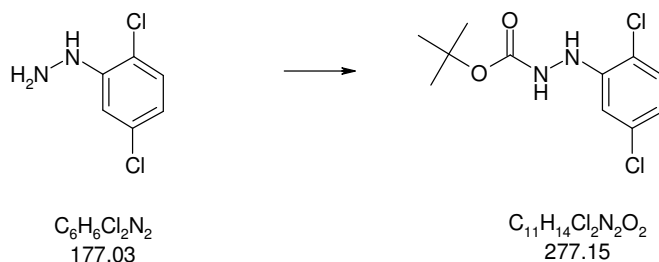
(600 mL), y la solución se lavó con una mezcla de agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite naranja. Se añadió una mezcla de acetato de etilo 5% /hexanos (100 mL). La mezcla se calentó, se rascó el frasco con una varilla de cristal, y la mezcla se colocó en el congelador durante 30 min. Los cristales se eliminaron por filtración, se lavaron con hexano frío y se secaron bajo un vacío elevado para proporcionar *N*-(2,4-difluoro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (19,85 g, 58%) como un sólido tostado.

Intermedio 33: *N*-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-hidra-zinacarboxilato de terc-butilo



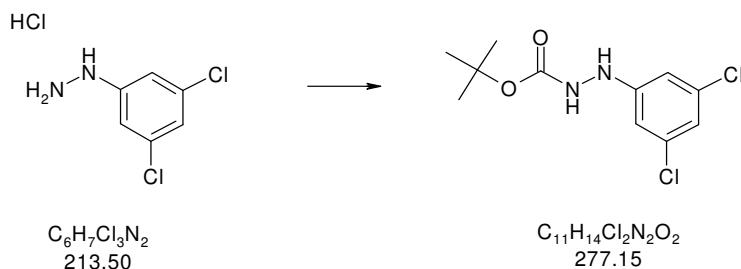
10 Se añadió trietilamina (21,3 mL, 153 mmol) en una porción a una mezcla enfriada (~0 °C) de clorhidrato de 2-cloro-4-fluorofenilhidrazina (10 g, 50,8 mmol) y metanol (100 mL). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (12,2 g, 55,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, a 75 °C (temperatura del baño de aceite) durante 7 h, y después a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó y se añadió acetato de etilo (300 mL). La solución se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó. El residuo se recogió en acetato de etilo 5% /hexanos. El recipiente de vidrio se rascó y la mezcla se guardó en el congelador. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con hexano para proporcionar *N*-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (9,88 g, 75%).

Intermedio 34: *N*-(2,5-Dicloro-fenil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo



25 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (13,56 g, 62,1 mmol) en una porción a una solución enfriada (0 °C) de 2,5-dicloro-fenilhidrazina (Aldrich; 10,00 g, 56,5 mmol) en metanol (130 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, entonces se retiró el baño frío y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó, y el residuo se coevaporó con hexano. Se añadió una solución de acetato de etilo 5% /hexanos y el vidrio se rascó para proporcionar un sólido. La mezcla se agitó en un baño de hielo a 0 °C durante 1 h, entonces el sólido se eliminó por filtración, se lavó con hexano, y se secó bajo un vacío elevado para proporcionar *N*-(2,5-dicloro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (8,68 g, 55%) como un sólido tostado.

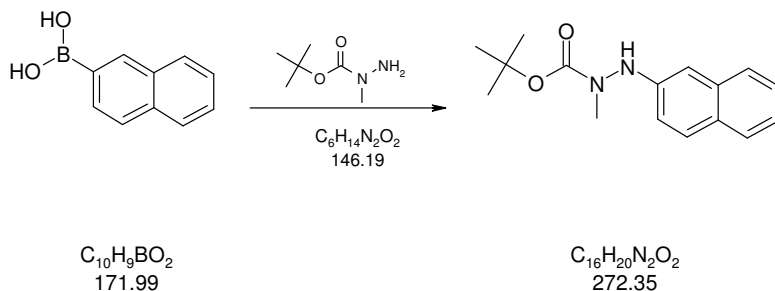
Intermedio 35: *N*-(3,5-Dicloro-fenil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo



35 Se añadió trietilamina (9,8 mL, 70 mmol) en dos porciones a una solución enfriada (~0 °C) de clorhidrato de 3,5-dicloro-fenilhidrazina (5 g, 23,4 mmol) en metanol (50 mL). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (33,1 g, 152 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2-3 min, y entonces a 75 °C (temperatura del baño de aceite)

5 toda la noche. Se añadieron más porciones de dicarbonato de di-terc-butilo (0,5 g, 2,3 mmol) y trietilamina (1 mL, 7,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a 75 °C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y la solución se lavó con agua (100 mL) y salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se secaron bajo un vacío elevado durante 3 h para proporcionar *N*-(3,5-dicloro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (5,5 g, 85%).

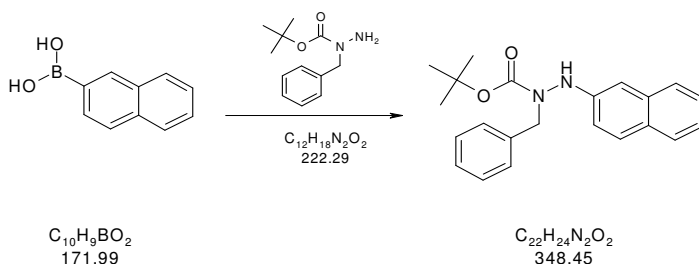
Intermedio 36: *N*-Metil-*N*-naftalen-2-il-hidrazina-carboxilato de terc-butilo



10 Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 1,50 g, 10,26 mmol), ácido 2-naftalenborónico (Lancaster; 1,90 g, 11,05 mmol), acetato de cobre(II) (1,90 g, 10,46 mmol) y trietilamina (3,6 mL, 25,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 mL) se calentaron en un baño de aceite a 50 °C durante 45 min. La mezcla se dejó enfriar, y se adsorbió entonces sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 15-20%, para proporcionar *N*-metil-*N*-naftalen-2-il-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (1,26 g, 45%) como un aceite naranja que solidificó parcialmente. La región Boc del espectro 1H RMN se integró alto, pero el material se utilizó directamente en los pasos posteriores sin más purificación.

Intermedio 37: *N*-Bencil-*N*-naftalen-2-il-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

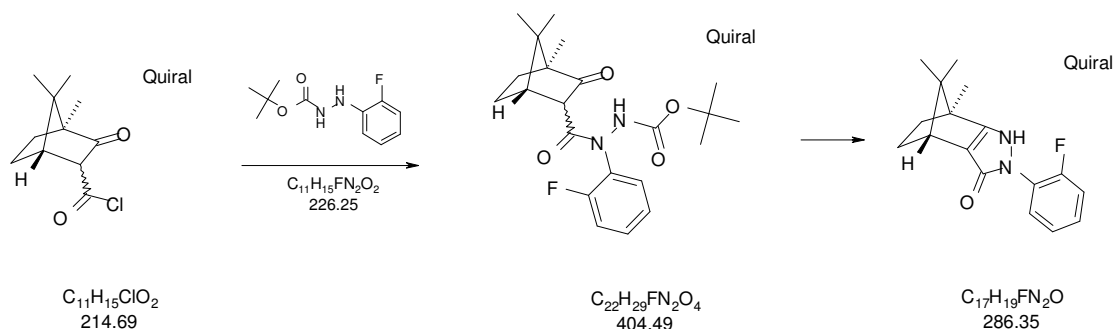
20



25 Una mezcla de *N*-bencil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 27; 1,21 g, 5,44 mmol), ácido 2-naftalen borónico (Lancaster; 1,00 g, 5,8 mmol), acetato de cobre(II) (990 mg, 5,45 mmol) y trietilamina (1,9 mL, 13,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar, y se absorbió entonces en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 15-30%, para proporcionar *N*-bencil-*N*-naftalen-2-il-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (929 mg, 49%) como un aceite amarillo que solidificó al reposar.

Intermedio 38: (4R,7S)-2-(2-Fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

30



Paso 1: *N*-(2-Fluoro-fenil)-*N*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de

terc-butilo

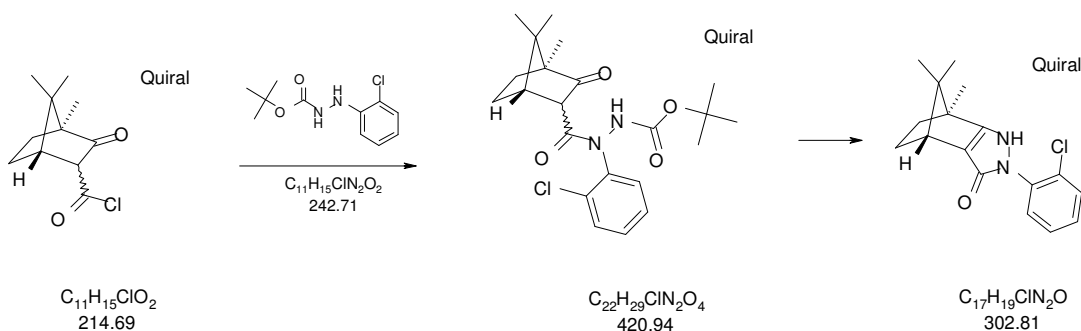
Se añadió por goteo trietilamina (3 mL, 21,5 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de cloruro de (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 25; 1,50 g, 7,0 mmol) en diclorometano (18 mL), proporcionando una suspensión espesa. Ésta se agitó durante 3 min y después se añadió *N*-(2-fluoro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo en una porción (Intermedio 29; 1,20 g, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 2,5 h. La mezcla se añadió a agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se secaron bajo un vacío elevado a temperatura ambiente durante 30 min para proporcionar *N*-(2-fluoro-fenil)-*N*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (2,67 g, 124% de la cantidad esperada) como una espuma naranja. Éste se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

Paso 2: (4R,7S)-2-(2-Fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (10 mL) a una solución enfriada (0 °C) de *N*-(2-fluoro-fenil)-*N*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (~5,3 mmol) en diclorometano (10 mL), y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 3,5 h. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (80 mL). La solución se lavó con agua (4 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó para proporcionar una espuma naranja. Ésta se trituró con acetato de etilo 10% /hexano (25 mL) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0 °C durante 1 h. El sólido se eliminó por filtración y se secó para proporcionar (4R,7S)-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (890 mg, 58%) como un sólido amarillo pálido.

Intermedio 39: (4R,7S)-2-(2-Cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

25



Paso 1: *N*-(2-Cloro-fenil)-*N*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

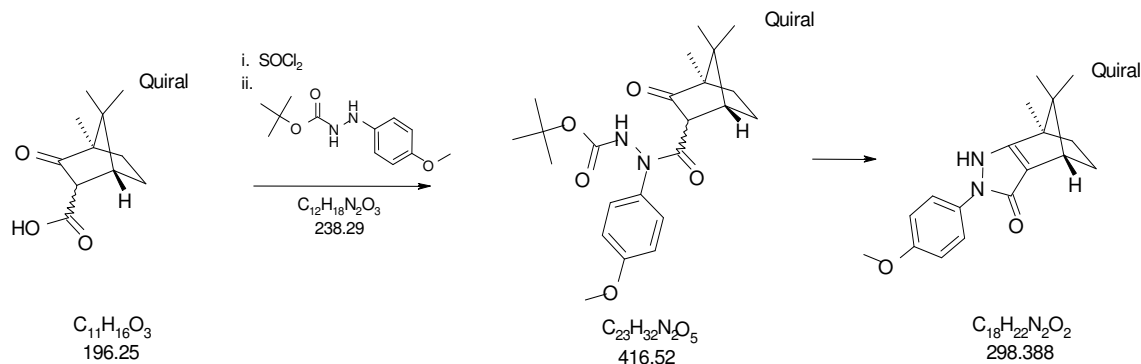
Se añadió por goteo trietilamina (1,7 mL, 12,1 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de cloruro de (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 25; 1,00 g, 4,66 mmol) en diclorometano (10 mL), proporcionando una suspensión densa. Se añadió diclorometano (5 mL) para facilitar la agitación. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y entonces se añadió *N*-(2-cloro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 30; 936 mg, 3,85 mmol) en pequeñas porciones durante 2-3 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar toda la noche, entonces se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron trietilamina (0,5 mL, 3,6 mmol) y una solución de *N*-(2-cloro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 30; 241 mg, 1,12 mmol) en diclorometano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 6 h. De nuevo se añadieron trietilamina (0,8 mL, 5,7 mmol) y una solución de *N*-(2-cloro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 30; 431 mg, 2,0 mmol) en diclorometano (1 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar a lo largo del fin de semana. El solvente se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua (25 mL), HCl 1 M (50 mL), y salmuera (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando un sistema Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc. Burlington, WI) con una columna de gel de sílice RediSep-40g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 5-50%, para proporcionar *N*-(2-cloro-fenil)-*N*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (1,275 g, 79%) como una espuma amarilla pálida.

Paso 2: (4R,7S)-2-(2-Cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (5 mL) a una solución de *N*-(2-cloro-fenil)-*N*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (1,26 g, 3,0 mmol) en diclorometano (5 mL), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (100 mL). La solución se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo claro. El sólido se guardó en el congelador a lo largo del fin de semana, y entonces se trituró con hexanos 50% /éter de dietilo (10 mL) y la mezcla se sonicó. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter, y se secó al aire para proporcionar (4R,7S)-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-

hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (790 mg, 86%) como un sólido blanquecino.

Intermedio 40: (4S,7R)-2-(4-Metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



5

Paso 1: *N*-(4-Metoxi-fenil)-*N*-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

Una solución de ácido (1R,4R)-3-alcanforcarboxílico (Intermedio 3; 4,81 g, 24,5 mmol) en diclorometano (25 mL) se enfrió en un baño de agua helada, y se añadieron cloruro de oxalilo (6,4 mL, 73,4 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 25 min y a temperatura ambiente durante 2,5 h. El solvente se evaporó y el residuo se coevaporó tres veces con diclorometano para eliminar el cloruro de oxalilo residual. El residuo se recogió en diclorometano (64 mL) y la solución se enfrió a ~0 °C. Se añadió trietilamina (7,8 mL, 56,0 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió *N*'-(4-Metoxi-fenil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 31; 4,41 g, 18,5 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante 20 min, en reflujo durante 3 h, y después a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (100 mL) y agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, y se evaporaron para proporcionar *N*'-(4-metoxi-fenil)-*N*-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1] heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo bruto (11,1 g, 144% de la cantidad esperada) como un aceite rojo viscoso. Este material se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

20

Paso 2: (4S,7R)-2-(4-Metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

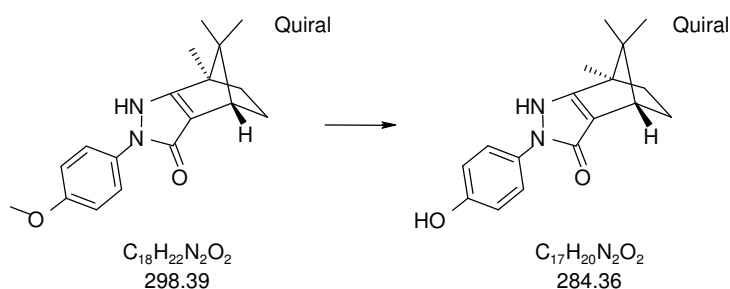
Se añadió ácido trifluoroacético (15 mL) a una solución enfriada (~0 °C) de *N*'-(4-metoxi-fenil)-*N*-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo bruto (~18,5 mmol) en diclorometano (15 mL), y la solución se agitó a ~0 °C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 2,5 h. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano (150 mL) y se lavó con agua (4 x 250 mL) hasta que el pH del lavado acuoso fue de ~5. La fase orgánica se lavó con salmuera (150 mL), se secó (sulfato de magnesio), y entonces el frasco se envolvió en papel de aluminio y se guardó en el congelador toda la noche. El sulfato de magnesio se eliminó por filtración, y el solvente se evaporó para proporcionar un semisólido naranja/rojo que se trituró con diclorometano 10%/hexanos, se filtró, y se lavó con hexanos. El sólido se machacó, se lavó de nuevo con hexanos, y entonces se secó al vacío para proporcionar (4S,7R)-2-(4-metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (3,95 g, 72%) como un sólido tostado.

25

30

Intermedio 41: (4S,7R)-2-(4-Hidroxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

35

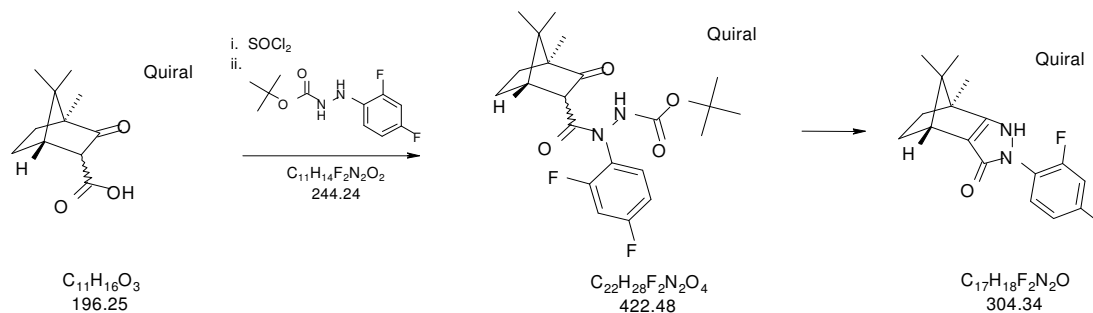


40

Una solución de cloruro de aluminio (2,40 g, 18,0 mmol) en etanol (20 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió (4S,7R)-2-(4-metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 40; 2,00 g, 6,7 mmol). El frasco se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante alrededor de 20 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se añadió a agua (100 mL) con agitación vigorosa y la mezcla resultante se acidificó a pH

1-2 con HCl 1 M. El sólido resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua y después con hexanos, se secó al aire y después se secó al vacío para proporcionar (4S,7R)-2-(4-hidroxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (1,63 g, 85%) como un sólido blanquecino.

5 **Intermedio 42: (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**
Procedimiento A



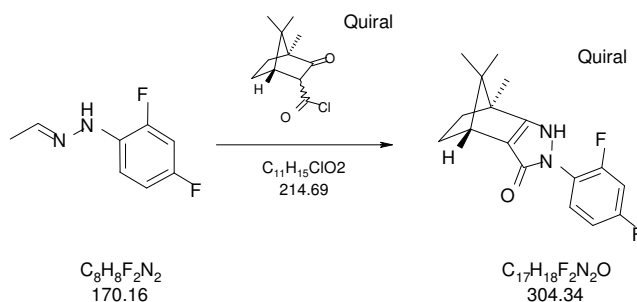
10 Paso 1: *N*-(2,4-Difluoro-fenil)-*N*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

15 Cloruro de oxalilo (34 mL, 390 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (4-5 gotas) se añadieron secuencialmente a una solución de ácido (1S,4S)-3-alcanforcarboxílico (Intermedio 24; 25,75 g, 131 mmol) en diclorometano (130 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y después a temperatura ambiente durante 2,5 h. El solvente se evaporó, y el residuo se coevaporó cuatro veces con diclorometano y entonces se secó bajo un vacío elevado para proporcionar cloruro de (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo bruto. El cloruro de ácido bruto se disolvió en diclorometano (340 mL) a 0 °C, y se añadió trietilamina (42 mL, 301 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, y entonces se añadió *N*-(2,4-difluoro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 32; 24,5 g, 100,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, en reflujo durante 2,5 h, y después a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron diclorometano (250 mL) y agua (250 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron para proporcionar *N*-(2,4-difluoro-fenil)-*N*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo bruto (66,5 g, 157% de la cantidad esperada) como un aceite negro que se utilizó directamente en el siguiente paso.

25 Paso 2: (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

30 Se añadió ácido trifluoroacético (80 mL) a una solución de *N*-(2,4-difluoro-fenil)-*N*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo bruto (~100 mmol) en diclorometano (80 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, y después a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se evaporó. El residuo se recogió en diclorometano (500 mL) y se lavó con agua (4 x 600 mL) añadiendo salmuera para ayudar a separar las fases cuando fue necesario. La solución se lavó de nuevo con salmuera (250 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó. Los sólidos se trituraron con diclorometano 10%/hexanos, se filtraron, se lavaron con diclorometano 5%/hexanos y después con hexanos, se almacenaron a lo largo del fin de semana en el congelador, y después se secaron bajo un vacío elevado para proporcionar (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (25,71 g, 84%) como un sólido marrón claro.

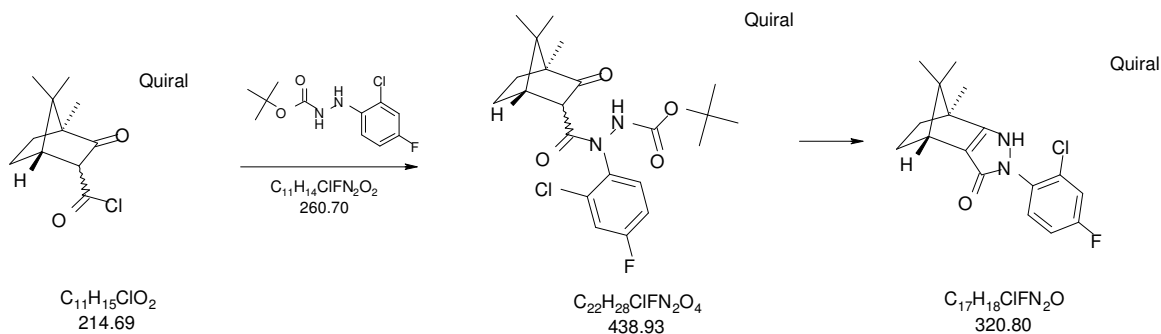
35 Procedimiento B



40 Una solución de cloruro de (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 25; ~ 15 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 mL) se añadió con una jeringa durante un periodo de 5 min a una solución enfriada (0 °C) de *N*-(2,4-difluoro-fenil)-*N*-etiliden-hidrazina (Intermedio 26; 2,32 g, 13,6 mmol) y piridina (1,8 mL, 22,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL). El frasco que contenía el cloruro de ácido se enjuagó con 1,2-dicloroetano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después a 50 °C durante 45 min. Se añadió una solu-

ción de HCl en dioxano (Aldrich; 4 M, 11 mL, 44 mmol). La solución se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y entonces se añadió ácido acético (18 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C bajo argón durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (150 mL) y 1:1 agua/salmuera (75 mL). La fase orgánica se lavó con 1:1 agua/salmuera (50 mL), y las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (50 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se evaporaron para proporcionar un semisólido marrón oscuro que se guardó en el congelador toda la noche y después se trituró con éter de dietilo. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con éter y se secó al aire para proporcionar (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (1,93 g, 47%) como un sólido marrón claro que se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

Intermedio 43: (4R,7S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



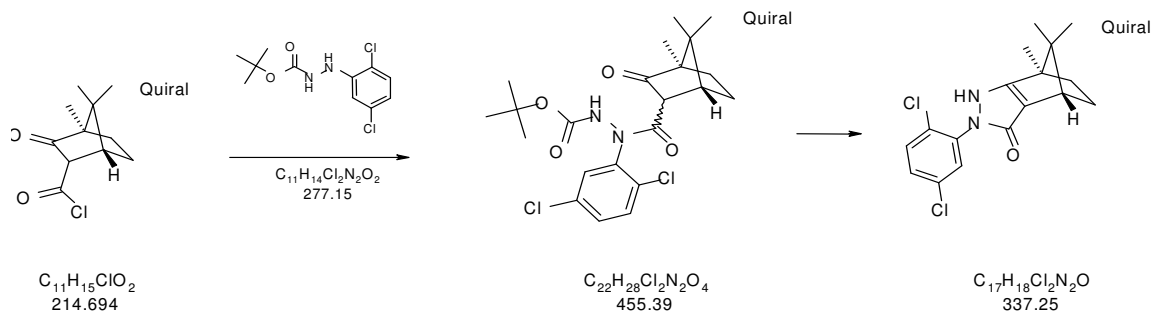
Paso 1: *N*-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-*N*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

Se añadió trietilamina (3,9 mL; 28 mmol) durante un periodo de 2-3 min a una solución enfriada (0 °C) de cloruro de (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 25; 2,2 g, 10,2 mmol) en diclorometano (25 mL), resultando un precipitado pesado. Se añadió diclorometano (10 mL), seguido por *N*'-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 33; 1,87 g, 7,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, y después a 50 °C (temperatura del baño de aceite) a lo largo del fin de semana. Se añadió diclorometano y la solución se lavó con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó (sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó, y se secó bajo un vacío elevado para proporcionar *N*-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-*N*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (3,8 g, 120% de la cantidad esperada). Éste se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

Paso 2: (4R,7S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió ácido trifluoroacético (15 mL) en dos porciones a una solución enfriada (0 °C) de *N*-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-*N*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (~7,2 mmol) en diclorometano (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó (usando al final un vacío elevado). Se añadió diclorometano (100 mL) al residuo y la solución se lavó con agua (4 x 50 mL), y salmuera (50 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó para proporcionar (4R,7S)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (2,6 g, 113% de la cantidad esperada) como un sólido tostado. Éste se utilizó directamente en los pasos posteriores sin más purificación.

Intermedio 44: (4S,7R)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Paso 1: *N*-(2,5-Dicloro-fenil)-*N*-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazina-carboxilato

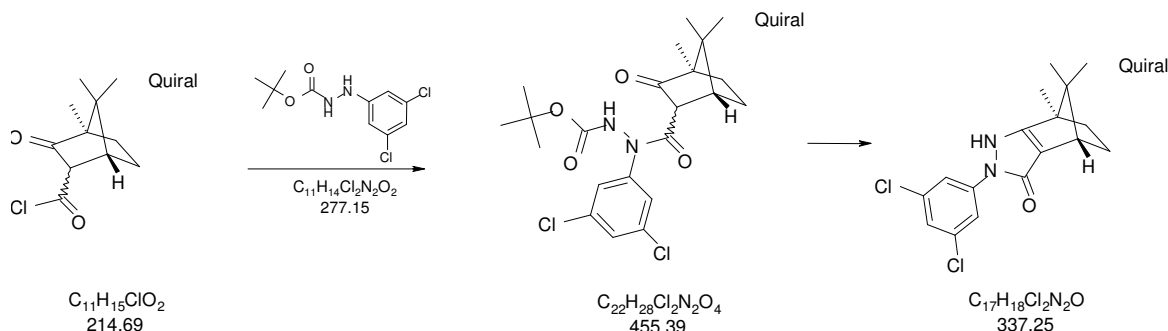
de terc-butilo

Se añadió por goteo trietilamina (26 mL, 186,5 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 13,33 g, 62,1 mmol) en diclorometano (150 mL), proporcionando una suspensión espesa. Ésta se agitó durante 3 min y entonces se añadió *N*-(2,5-dicloro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 34; 13,00 g, 46,9 mmol) en una porción. Se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después en un baño de aceite a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, entonces se añadió a agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, y se evaporaron para proporcionar *N*-(2,5-dicloro-fenil)-*N*-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (29,55 g, 138% de la cantidad esperada) como un aceite marrón. Éste se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

Paso 2: (4S,7R)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (100 mL) a una solución enfriada (0 °C) de *N*-(2,5-dicloro-fenil)-*N*-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (~46,9 mmol) en diclorometano (100 mL), y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (200 mL). La solución se lavó con agua (4 x 80 mL) y salmuera (80 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó para proporcionar una espuma marrón. Ésta se trituró con acetato de etilo 10% /hexano (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se enfrió en un baño de hielo a 0 °C durante 1 h. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con hexano, y se secó para proporcionar (4S,7R)-2-(2,5-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (13,55 g, 86%) como un sólido tostado.

Intermedio 45: (4S,7R)-2-(3,5-Dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



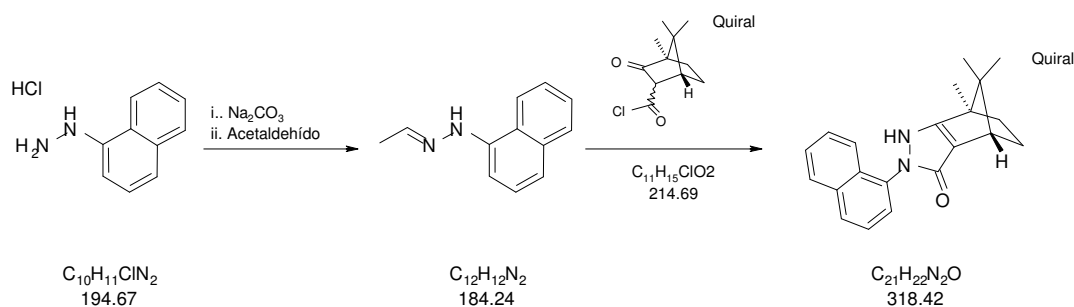
Paso 1: *N*'-(3,5-Dicloro-fenil)-*N*'-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

Se añadió trietilamina (10,75 mL, 77 mmol) en dos porciones a una solución enfriada (0 °C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 5,5 g, 25,6 mmol) en diclorometano (55 mL), proporcionando un precipitado espeso. Se añadió *N*-(3,5-dicloro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 35; 5,5 g, 19,8 mmol), junto con diclorometano (25-30 mL). La mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite a 50 °C, se calentó a esta temperatura toda la noche y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente y agitar durante 20 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se separaron dos fases. La fase orgánica se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y entonces se secó bajo un vacío elevado para proporcionar *N*-(3,5-dicloro-fenil)-*N*'-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (10 g, 111% de la cantidad esperada) como una espuma naranja, que se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

Paso 2: (4S,7R)-2-(3,5-Dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

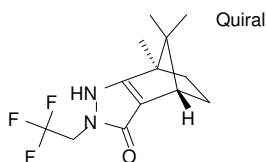
Se añadió ácido trifluoroacético (15 mL) en una porción a una solución enfriada (0 °C) de *N*-(3,5-dicloro-fenil)-*N*'-((1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (~0,19 mmol) en diclorometano (15 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y entonces se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 4 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y entonces bajo un vacío elevado. Se añadió diclorometano (200 mL). La solución se lavó con agua (4 x 125 mL), y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se secó toda la noche bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(3,5-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (7,2 g, 108% de la cantidad esperada). Este material se utilizó en posteriores reacciones sin más purificación.

Intermedio 46: (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



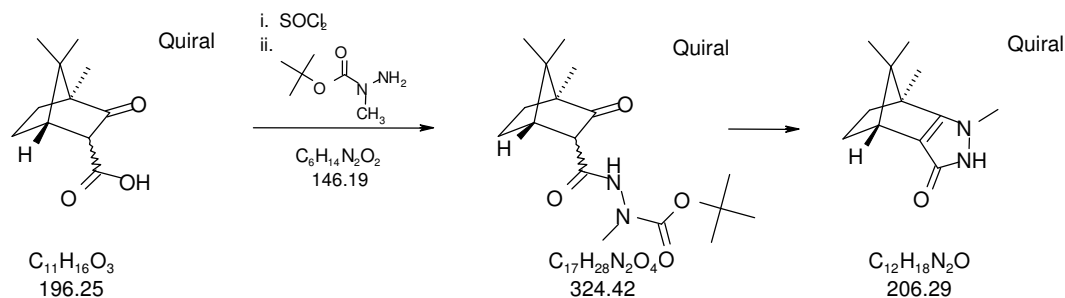
Se preparó naftilhidrazina tratando una mezcla de clorhidrato de 1-naftilhidrazina con metanol 10% /diclorometano y carbonato sódico saturado acuoso). Una solución de 1-naftilhidrazina (501 mg, 3,2 mmol) en tolueno (45 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno, y una solución de acetaldehído (440 µL, 7,9 mmol) en tolueno frío (5 mL) se añadió por goteo durante 15 min. La mezcla se dejó agitando a 0 °C durante 5 min y después a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó por decantación y el material restante se evaporó para proporcionar un aceite oscuro que se disolvió en 1,2-dicloroetano (5 mL). La solución se añadió a una solución de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; ~ 1 equivalente) y piridina (~1,5 equivalentes) en 1,2-dicloroetano (10 mL) a 0 °C para proporcionar un precipitado inmediatamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después a 50 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl en dioxano (4 M; 3 mL, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, entonces se añadió ácido acético glacial (10 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se enfrió, y los solventes se evaporaron. Se añadió diclorometano (200 mL) y la solución se lavó con agua/salmuera 1:1 (2 x 50mL). Las fases acuosas combinadas se reextrajeron con diclorometano (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante elución a través de gel de sílice con acetato de etilo 30%/hexanos. Las fracciones homogéneas para el producto se evaporaron y se secaron bajo un vacío elevado durante 20 min para proporcionar (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (459 mg, 46%) como un sólido gomoso naranja.

20 **Intermedio 47: (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



Una mezcla de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de etilo (Intermedio 4; 5,00 g, 22,3 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilhidrazina (70% en agua; Aldrich; 25,00 g, 153 mmol) se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se añadió cuidadosamente HCl en dioxano (4 M; 40 mL, 160 mmol). La mezcla de reacción se calentó de nuevo a 100 °C durante 45 min, enfriada a temperatura ambiente, y añadida a agua (200 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, se evaporaron, se purificaron mediante cromatografía flash (20-50% acetato de etilo) para proporcionar (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (1,04 g, 17%) como un sólido naranja claro.

Intermedio 48: (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



35 Paso 1: N-Metil-N-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo. Se añadió por goteo cloruro de oxalilo (4,1 mL, 46,9 mmol) a una solución de ácido (1S,4S)-3-alcanforcarboxílico (Intermedio 24; 4,0 g, 20,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas) en diclorometano (20 mL) a 0 °C. La mezcla de

reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y después a temperatura ambiente durante 1,5 h. El solvente se evaporó, y el residuo se coevaporó tres veces con diclorometano y entonces se secó bajo un vacío elevado para proporcionar cloruro de (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo bruto como un aceite naranja marronoso. El cloruro de ácido bruto se disolvió en diclorometano (52 mL) a 0 °C, y se añadieron trietilamina (6,5 mL, 46,8 mmol) y

5 *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 2,29 g, 15,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después a ~50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron para proporcionar *N*-metil-*N'*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo bruto (6,15 g, 93%) que se utilizó directamente en el siguiente

10 paso.

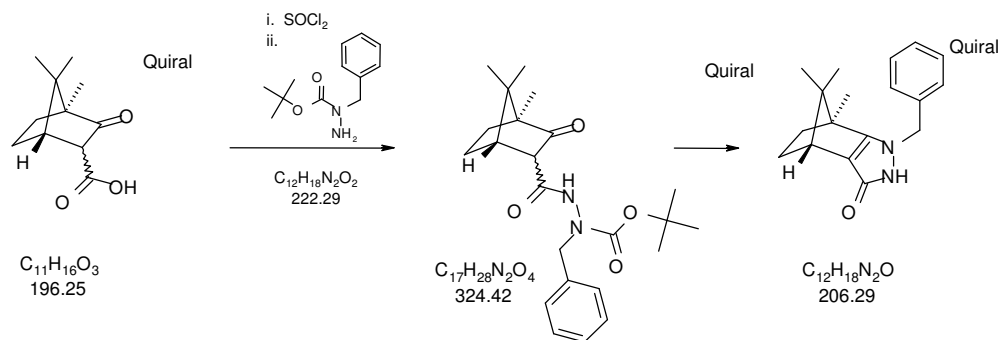
Paso 2: (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió ácido trifluoroacético (15,7 mL) a una solución de *N*-metil-*N'*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (6,13 g, 18,9 mmol) en diclorometano (15,7 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, a temperatura ambiente durante 1 h, y después se calentó a reflujo durante 6 h. Siguiendo la agitación toda la noche a temperatura ambiente, el solvente se evaporó. El residuo se recogió en diclorometano (100 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando un sistema Biotage eluyendo con metanol 2% /diclorometano

15 para proporcionar (4R,7S)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (2,46 g, 63%) como un sólido blanco.

20

Intermedio 49: (4R,7S)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Paso 1: *N*-Bencil-*N'*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

25 Se añadieron cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano; 35,1 mL, 70,3 mmol) y dimetilformamida (unas cuantas gotas) a una solución de ácido (1S,4S)-3-alcanforcarboxílico (Intermedio 24; 6,00 g, 30,6 mmol) en diclorometano (31 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó, y el residuo se coevaporó tres veces con diclorometano y entonces se secó bajo un vacío elevado para proporcionar cloruro de (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo bruto. El cloruro

30 de ácido bruto se disolvió y se añadió una cantidad mínima de diclorometano y durante un periodo de 20 min a una solución enfriada (~0 °C) de *N*-bencil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 27; 7,47 g, 33,6 mmol) en una mezcla de diclorometano (93 mL) e hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso (47 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, a temperatura ambiente durante 3 h, y después a alrededor de 50 °C toda la noche. La

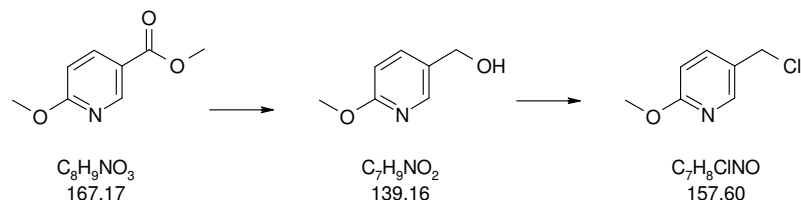
35 mezcla de reacción se enfrió y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron para proporcionar *N*-bencil-*N'*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo bruto que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: (4R,7S)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

40 Se añadió ácido trifluoroacético (25,5 mL) a una solución de *N*-bencil-*N'*-((1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (~30 mmol) en diclorometano (25,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, a temperatura ambiente durante 2 h, se calentó en un frasco equipado con un condensador de reflujo a la temperatura del baño de aceite de 80 °C durante 6 h, y después a una temperatura del baño de aceite de 100 °C toda la noche en presencia de tamices moleculares. Los tamices moleculares se eliminaron por filtración y se lavaron con diclorometano. El filtrado se lavó con agua hasta que los lavados se neutralizaron. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando un sistema Biotage con una columna de 330 g, eluyendo con metanol/diclorometano 2-5%, para proporcionar (4R,7S)-1-bencil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (610 mg, 7%) como un sólido amarillo.

45

50 Intermedio 50: 5-Clorometil-2-metoxi-piridina



5

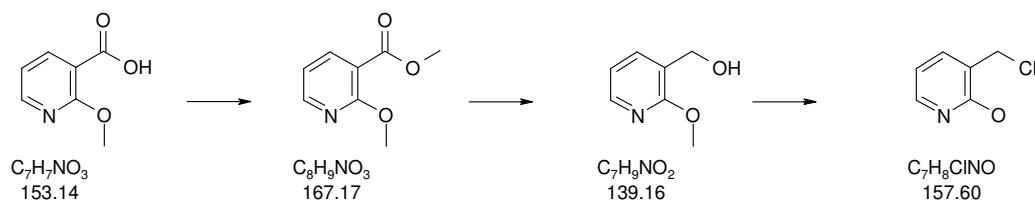
Paso 1: (6-Metoxi-piridin-3-il)-metanol

Se añadió una solución de 6-metoxinicotinato de metilo (3,00 g, 17,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante un embudo de adición durante un periodo de 10 min a una mezcla enfriada (0 °C) de hidruro de aluminio litio (817 mg, 21,5 mmol) en tetrahidrofurano (18 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de tartrato sódico potásico (10% p/v; 100 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se filtró a través de un filtro de celite, se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se eluyeron a través de un tapón de sílice utilizando acetato de etilo 40% /hexanos para proporcionar (6-metoxi-piridin-3-il)-metanol (1,8 g, 72%) como un aceite claro.

Paso 2: 5-Clorometil-2-metoxi-piridina

Se añadió cloruro de tionilo (9,2 mL, 126 mmol) por goteo a una solución de (6-metoxi-piridin-3-il)-metanol (1,00 g, 7,2 mmol) en diclorometano (38 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (100 mL). La solución se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso (resultado del burbujeo). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se evaporaron para proporcionar 5-clorometil-2-metoxi-piridina (995 mg, 88%) como un aceite claro.

25

Intermedio 51: 3-Clorometil-2-metoxi-piridina**Paso 1: 2-Metoxi-nicotinato de metilo**

Una mezcla de ácido 2-metoxi-nicotínico (5,00 g, 32,6 mmol), cloruro de tionilo (50 mL) y tetracloruro de carbono (50 mL) se calentaron a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio. El residuo se coevaporó tres veces con tetracloruro de carbono para eliminar el cloruro de oxalilo residual. Se añadió metanol (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó y se añadió cloroformo (150 mL). La solución se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso (2 x 150 mL) y salmuera (150 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó para proporcionar 2-metoxinicotinato de metilo (4,42 g, 81%) como un aceite amarillo claro.

35

Paso 2: (2-Metoxi-piridin-3-il)-metanol

Una solución de 2-metoxi-nicotinato de metilo (4,42 g, 26,5 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) se añadió mediante un embudo de adición durante un periodo de 15-20 min a una mezcla enfriada (0 °C) de hidruro de aluminio litio (1,22 g, 32,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 min y después a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de tartrato sódico potásico (10% p/v) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. La mezcla se filtró a través de un filtro de celite, se lavó con acetato de etilo (400 mL). La fase orgánica del filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se purificaron utilizando un sistema Biotage 40M, eluyendo con acetato de etilo 30% /hexanos, para proporcionar (2-metoxi-piridin-3-il)-metanol (2,97 g, 81%) como un sólido blanco.

45

Paso 3: 3-Clorometil-2-metoxi-piridina

Se añadió cloruro de tionilo (9,5 mL, 130 mmol) en porciones a una solución de (2-metoxi-piridin-3-il)-metanol (1,02 g, 7,3 mmol) en diclorometano (36 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El

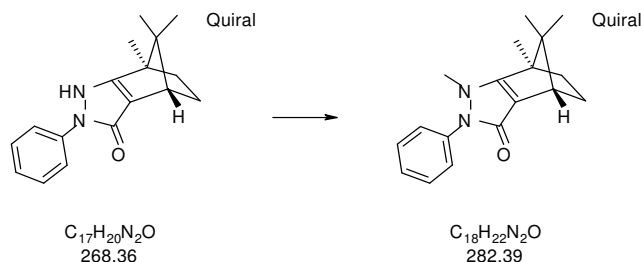
50

solvente se evaporó y se añadió diclorometano (100 mL). La solución se trató cuidadosamente con hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso y la mezcla se agitó durante 5-10 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se evaporaron para proporcionar 3-clorometil-2-metoxi-piridina (989 mg, 86%) como un aceite amarillo claro.

5

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS PREFERIDOS

Ejemplo 1: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

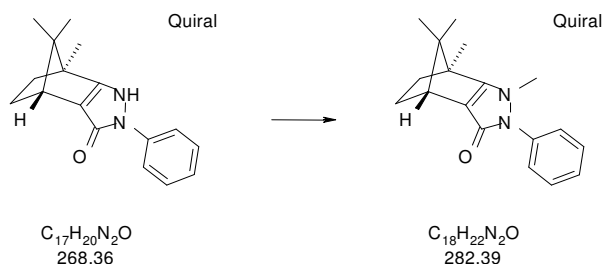


10 **Procedimiento A:** Una mezcla de (4S,7R)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 6; 4,77 g, 17,8 mmol) y yoduro de metilo (2,2 mL, 35,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se purgó con argón y entonces se calentó en un tubo sellado a 100°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna Analytical Sales 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 25-75% seguido de recristalización a partir del acetato de etilo para proporcionar (4S,7R)-2-fenil-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (2,8 g) de cristales blancos. El filtrado se evaporó y se recristalizó a partir del acetato de etilo para proporcionar 0,53 g más, y el filtrado resultante se evaporó, se disolvió en diclorometano, se trató con carbón vegetal decolorante y se cristalizó a partir del diclorometano para proporcionar 0,77 g más de producto. El rendimiento total fue de 4,1 g (82%). El(+)-MS (M+H) 283.

25 **Procedimiento B:** Se añadió sulfato de dimetilo (0,4 mL, 4,1 mmol) a (4S,7R)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 6; 1,00 g, 3,7 mmol) en NaOH 1 M (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y entonces se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna RS-12, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-16% para proporcionar (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (213 mg, 20%) como un sólido blanco, (4S,7R)-3-metoxi-7,8,8-trimetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-4,7-metano-indazol (243 mg, 23%) como un sólido amarillo y material de partida que no ha reaccionado (243 mg, 24%).

30

Ejemplo 2: (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



35

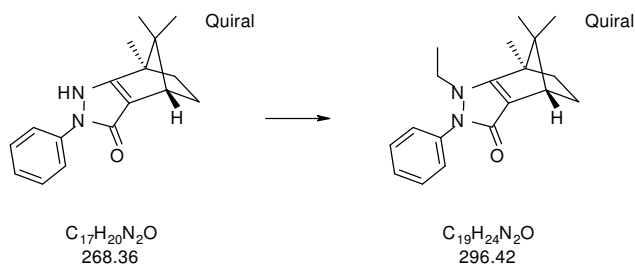
Se añadió sulfato de dimetilo (66 µL, 0,7 mmol) a (4R,7S)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 7; 185 mg, 0,7 mmol) en NaOH 1 M (5 mL). La mezcla se vorteoó y entonces se calentó con una pistola de calentamiento durante 30 s., entonces se agitó durante 10 min, y se extrajo dos veces con diclorometano. La TLC indicó que la solución de hidróxido sódico aún contenía material de partida por lo que se añadió una cantidad adicional de sulfato de dimetilo (150 µL, 1,6 mmol) y la mezcla se vorteoó, se calentó con una pistola de calentamiento durante 30 s. y entonces se calentó durante 90 min a 100 grados. La mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos de diclorometano combinados se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía en columna, eluyendo inicialmente con acetato de etilo 50%/hexanos y después con metanol 12,5%/acetato de etilo para proporcionar (4R,7S)-3-metoxi-7,8,8-trimetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-4,7-metano-indazol (70 mg, 35%) como un

45

sólido amarillo, y (4R,7S)-1,7,8,8-tetrametil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (33 mg, 17%) como un sólido blanco. APCI-MS (M+H) 283.

Ejemplo 3: (4S,7R)-1-Etil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

5

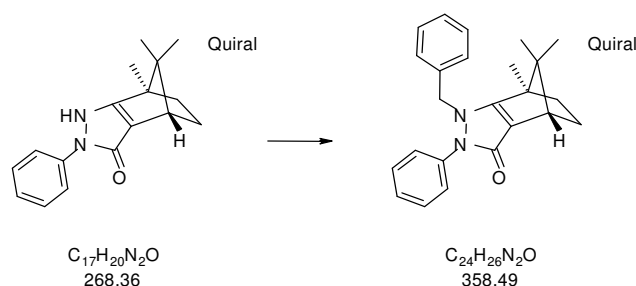


Una mezcla de bromoetano (1,05 mL, 14,1 mmol), carbonato de potasio (3,58 g, 25,9 mmol), y (4S,7R)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 6; 1,74 g, 6,5 mmol) en acetona (20 mL) y metanol (3 mL) se agitó a temperatura ambiente a lo largo de un fin de semana, entonces el solvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía (acetato de etilo/hexanos 0-50%) y se recrystalizó a partir del acetato de etilo para proporcionar (4S,7R)-1-etil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (168 mg, 9%) como un sólido blanco. APCI-MS (M+H) 297.

10

15

Ejemplo 4: (4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Procedimiento A: Una mezcla de bromuro de bencilo (1,54 mL, 13,0 mmol), carbonato de potasio (3,58 g, 25,9 mmol), y (4S,7R)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 6; 1,74 g, 6,5 mmol) en acetona (20 mL) y metanol (3 mL) se calentó en reflujo toda la noche, entonces se añadió una porción adicional de bromuro de bencilo (0,75 mL, 6,3 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (acetato de etilo/hexanos 0-50%), y se recrystalizó a partir del acetato de etilo/hexanos para proporcionar (4S,7R)-1-bencil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (94 mg, 3%) como un sólido blanco. APCI-MS (M+H) 359.

20

25

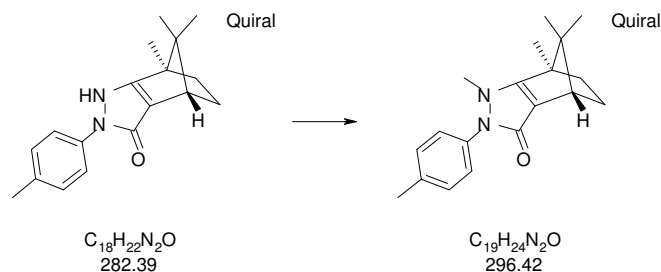
Procedimiento B: Una mezcla de bromuro de bencilo (0,54 mL, 4,5 mmol) y (4S,7R)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 6; 1,11 g, 4,1 mmol) en N,N-dimetilformamida se calentó a 78°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 M (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 M y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y evaporaron. El residuo se recrystalizó a partir del acetato de etilo/hexanos para proporcionar (4S,7R)-1-bencil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (114 mg, 8%) como un sólido tostado. APCI-MS (M+H) 359.

30

Procedimiento C: Una mezcla de bromuro de bencilo (3,87 mL, 31,9 mmol), (4S,7R)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 6; 2,14 g, 8,0 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (2,06 g, 5,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 16 h. El solvente se evaporó y se añadieron diclorometano (100 mL) y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 100 mL). El solvente se evaporó y el residuo se purificó con una columna Isco 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 33-100% para proporcionar (4S,7R)-1-bencil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (2,41 g, 84%) como un sólido blanquecino/tostado. ES(+)-MS (M+H) 359.

35

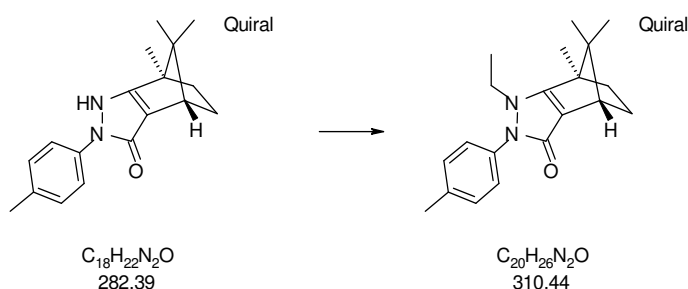
40

Ejemplo 5: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

5

Se disolvió (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 9; 400 mg, 1,4 mmol) en NaOH 1 M (5 mL) y se añadió sulfato de dimetilo (0,14 mL, 1,46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y entonces se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, evaporaron, y se purificaron utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna RS-12, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-100% para proporcionar (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (82 mg, 20%) como un sólido blanquecino y (4S,7R)-3-metoxi-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4,7-metano-indazol (134 mg, 32%) como un sólido amarillo. ES(+)-MS (M+H) 297.

10

15 Ejemplo 6: (4S,7R)-1-Etil-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

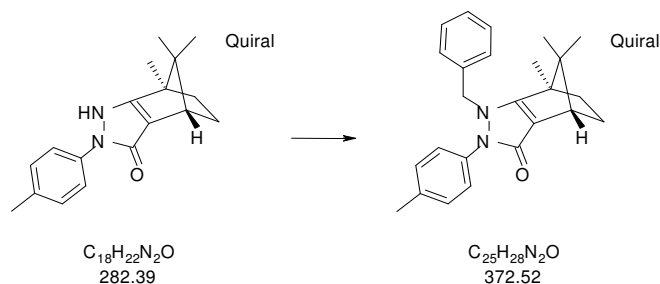
20

Se añadió yodoetano (0,12 mL, 1,5 mmol) a (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 9; 400 mg, 1,4 mmol) y carbonato de potasio (400 mg, 2,8 mmol) en dimetilformamida (5 mL). La mezcla se calentó a 60 grados en argón toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, evaporaron, y se purificaron utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna RS-12, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-75% para proporcionar (4S,7R)-1-etil-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (30 mg, 7%) como un sólido blanco y (4S,7R)-3-etoxi-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4,7-metano-indazol (266 mg, 60%) como un sólido amarillo claro. ES(+)-MS (M+H) 311.

25

30 Ejemplo 7: (4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

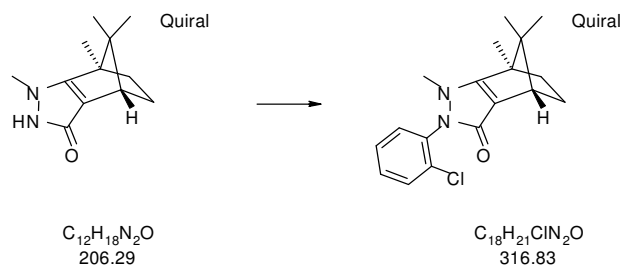
30



Se añadió bromuro de bencilo (0,18 mL, 1,5 mmol) a (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-

metano-indazol-3-ona (Intermedio 9; 400 mg, 1,4 mmol), yoduro de potasio (34 mg, 0,14 mmol) y carbonato de potasio (400 mg, 2,8 mmol) en dimetilformamida (5 mL). La mezcla se calentó a 80 grados en argón toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, evaporaron, y se purificaron utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna RS-12, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-65% para proporcionar (4S,7R)-1-bencil-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (19 mg, 3,5) como un sólido blanquecino y (4S,7R)-3-benciloxi-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4,7-metano-indazol (279 mg, 53) como un aceite amarillo. ES(+)-MS (M+H) 373.

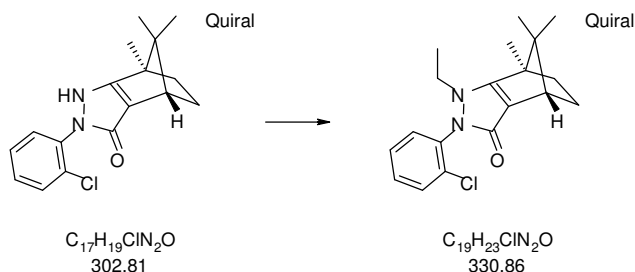
10 Ejemplo 8: (4S,7R)-2-(2-Cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



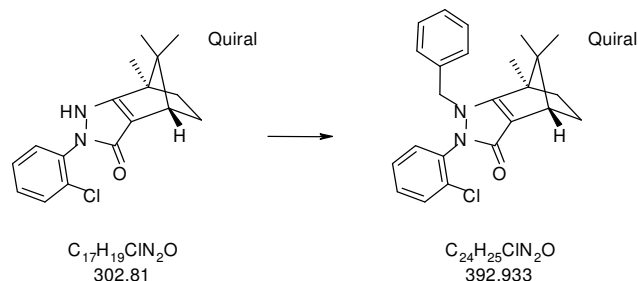
Procedimiento A: Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 1,24 g, 6 mmol), 1-cloro-2-yodobenceno (666 μ L, 5,4 mmol), yoduro de cobre(I) (57 mg, 0,3 mmol), ácido picolínico (150 mg, 1,2 mmol), y bicarbonato de potasio (840 mg, 8,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se irradiaron en un horno microondas a 200 $^{\circ}$ C durante 160 min. La mezcla de reacción se diluyó con 0,1 M HCl (200 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con 0,1 M HCl, 0,25 M NaOH, y salmuera, entonces se secaron (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando un equipo de cromatografía ISCO CombiFlash $\text{\textcircled{R}}$ Sg100c, eluyendo con acetato de etilo/diclorometano 5-100% para proporcionar un semisólido tostado que se recogió en acetato de etilo y se lavó con HCl 0,1 M. El solvente se evaporó y el residuo se recrystalizó a partir del acetato de etilo. La solución madre se evaporó y el residuo se recrystalizó a partir del acetato de etilo. Los cristales se combinaron para proporcionar (4S,7R)-2-(2-cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (80 mg, 5%) como un sólido blanco. APCI-MS (M+H) 317.

Procedimiento B: Una mezcla de (4S,7R)-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 10; 5,11 g, 16,9 mmol) y yoduro de metilo (1,05 mL, 16,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se calentó hasta 80 $^{\circ}$ C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y bicarbonato sódico saturado (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico), se filtraron, evaporaron, y se purificaron utilizando un equipo de cromatografía ISCO CombiFlash $\text{\textcircled{R}}$ Sg100c eluyendo con acetato de etilo/hexanos 10-100% para proporcionar (4S,7R)-2-(2-cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (233 mg, 4%). ES(+)-MS (M+H) 317.

35 Ejemplo 9: (4S,7R)-2-(2-Cloro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



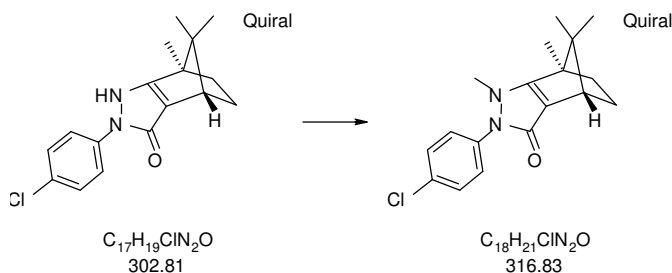
Se añadió yodoetano (14 μ L, 0,18 mmol) a (4S,7R)-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 10; 47 mg, 0,16 mmol) y carbonato de potasio (43 mg, 0,31 mmol) en dimetilformamida (1 mL). La mezcla se calentó a 60 grados durante 4 h, y entonces se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH. El solvente se evaporó de la fase de acetato de etilo y el residuo se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-70%, para proporcionar 2-(2-cloro-fenil)-3-etoxi-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4,7-metano-indazol (12,3 mg, 16%) y (4S,7R)-2-(2-cloro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (4,4 mg, 9%). APCI-MS (M+H) 331.

Ejemplo 10: (4S,7R)-1-Bencil-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

5

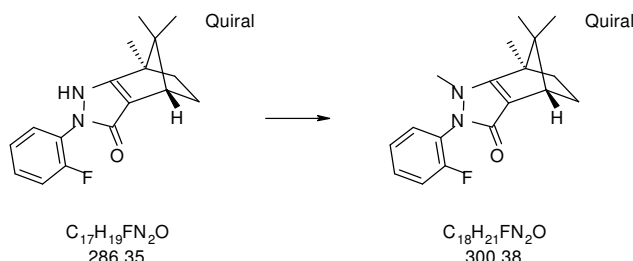
Se preparó bencil-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona a partir de (4S,7R)-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 10) y bromuro de bencilo utilizando el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de (4S,7R)-2-(2-cloro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Ejemplo 9). APCI-MS (M+H) 393.

10

Ejemplo 11: (4S,7R)-2-(4-Cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió sulfato de dimetilo (84 μ L, 0,92 mmol) a una solución de (4S,7R)-2-(4-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 11; 252 mg, 0,83 mmol) en NaOH 1 M (3 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El sobrenadante acuoso se decantó de la goma roja, y la goma se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua, se secó (sulfato sódico), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna Aguas Sep-Pak®, eluyendo con acetato de etilo 20% /hexanos para eluir 2-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4,7-metano-indazol, y entonces un gradiente en etapas de acetato de etilo 50%/hexanos, acetato de etilo 66%/hexanos, y finalmente metanol 4%/acetato de etilo para proporcionar (4S,7R)-2-(4-cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (18 mg, 7%). ES(+)-MS (M+H) 317.

20

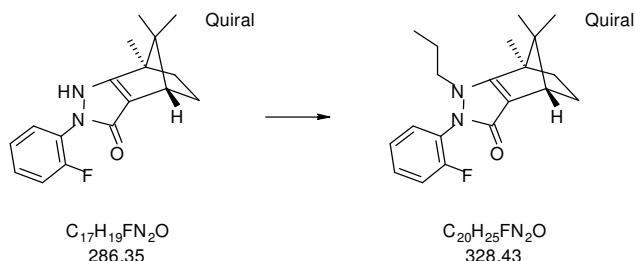
Ejemplo 12: (4S,7R)-2-(2-Fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

30

Una mezcla de (4S,7R)-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 12; 1,06 g, 3,7 mmol) y yodometano (450 μ L, 7,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) en un tubo sellado se calentó hasta 98°C y se agitó durante 5 h. Se permitió que se enfriara a mezcla de reacción y se añadieron agua (20 mL) y solución saturada de bicarbonato sódico (200 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (200 mL), y la fase orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó (sulfato sódico), se filtró, y se evaporó. El residuo se trituró con hexanos (4 x 5 mL) y el sólido se recrystalizó dos veces a partir del acetato de etilo/hexanos para proporcionar (4S,7R)-2-(2-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (451 mg, 41%) como

agujas blancas. ES(+)-MS (M+H) 301.

Ejemplo 13: (4S,7R)-2-(2-Fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



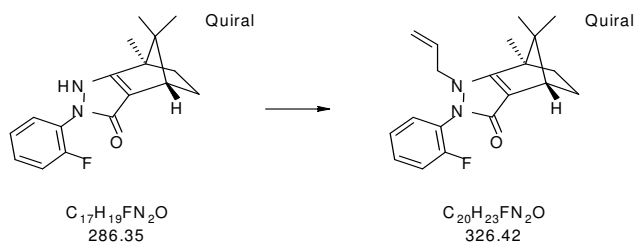
5

Una mezcla de (4S,7R)-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 12; 150 mg, 0,52 mmol) y 1-yodopropano (103 μ L, 1,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) en un tubo de ensayo de microondas se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 18 h. Se permitió que se enfriara la mezcla de reacción, se diluyó con bicarbonato sódico saturado, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron utilizando un equipo de cromatografía ISCO CombiFlash® Sg100c con una columna Isco 12 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 25-100% para proporcionar (4S,7R)-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (59,7 mg, 35%) como un aceite naranja. ES(+)-MS (M+H) 329.

10

15

Ejemplo 14: (4S,7R)-1-Alil-2-(2-Fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



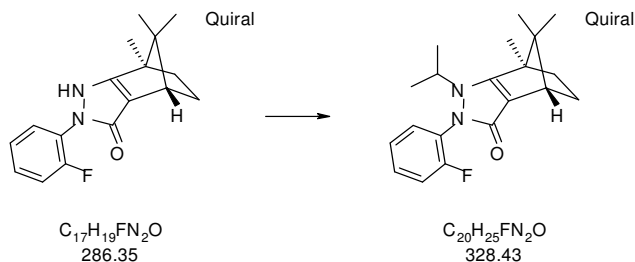
20

Una mezcla de (4S,7R)-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 12; 150 mg, 0,52 mmol) y yoduro de alilo (100 μ L, 1,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) en un tubo de ensayo de microondas se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 18 h. Se permitió que se enfriara la mezcla de reacción, se diluyó con bicarbonato sódico saturado, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron utilizando un equipo de cromatografía ISCO CombiFlash® Sg100c con una columna Isco 12 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 25-100% para proporcionar (4S,7R)-1-Alil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (56 mg, 33%) como un sólido naranja. ES(+)-MS (M+H) 327.

25

30

Ejemplo 15: (4S,7R)-2-(2-Fluoro-fenil)-1-isopropil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

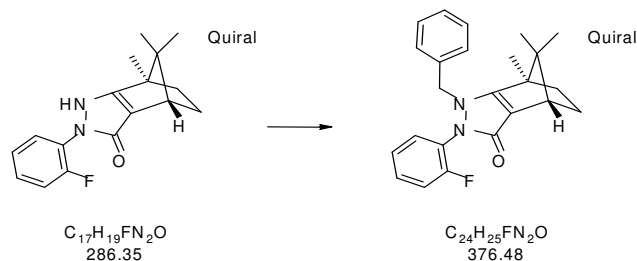


35

Una mezcla de (4S,7R)-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 12; 150 mg, 0,52 mmol) y 2-yodopropano (105 μ L, 1,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) en un tubo de ensayo de microondas se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 18 h. Se permitió que se enfriara la mezcla de reacción, se diluyó con bicarbonato sódico saturado, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se

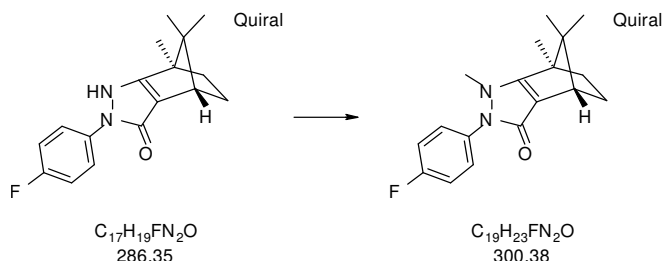
combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron utilizando un equipo de cromatografía ISCO CombiFlash® Sg100c con una columna Isco 12 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 25-100% seguido de cristalización a partir del diclorometano para proporcionar (4S,7R)-2-(2-fluoro-fenil)-1-isopropil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (7 mg, 4%) como un sólido amarillo. ES(+)-MS (M+H) 329.

Ejemplo 16: (4S,7R)-1-Bencil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



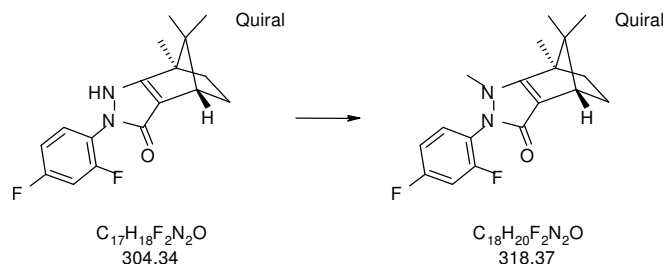
Una mezcla de (4S,7R)-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 12; 150 mg, 0,52 mmol) y bromuro de bencilo (130 μ L, 1,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) en un tubo de ensayo de microondas se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 18 h. Se permitió que se enfriara la mezcla de reacción, se diluyó con bicarbonato sódico saturado, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron utilizando un equipo de cromatografía ISCO CombiFlash® Sg100c con una columna Isco 12 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 25-100% para proporcionar (4S,7R)-1-bencil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (59 mg, 30%) como un sido marrón claro. ES(+)-MS (M+H) 377.

Ejemplo 17: (4S,7R)-2-(4-Fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una mezcla de sulfato de dimetilo (1,1 mL, 11,6 mmol) y (4S,7R)-2-(4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 13; 1,65 g, 5,8 mmol) en NaOH 1 M (25 mL) se calentó a 50 grados toda la noche, y entonces se permitió que quedara a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, y se recristalizó a partir del acetato de etilo para proporcionar (4S,7R)-2-(4-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (239 mg, 14%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 301.

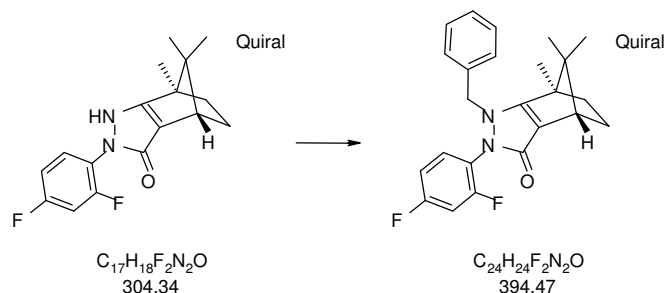
Ejemplo 18: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una mezcla de sulfato de dimetilo (0,56 mL, 5,9 mmol) y (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 1,82 g, 6,0 mmol) en NaOH 1 M (25 mL) se calentó a 45 grados durante 4,5 h, entonces se añadió una porción adicional de sulfato de dimetilo (0,56 mL, 5,9 mmol) y la reacción se

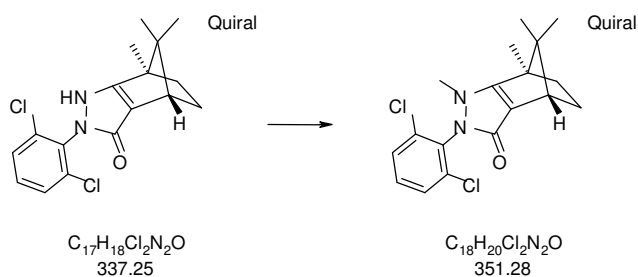
5 calentó a 45 grados toda la noche. Se añadió NaOH y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/diclorometano 10-50% seguido de recristalización a partir del acetato de etilo/hexanos para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (199 mg, 11%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 319.

Ejemplo 19: (4S,7R)-1-Bencil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



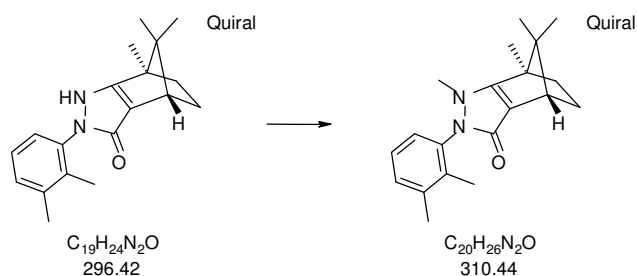
10 Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 1,28 g, 4,2 mmol) y bromuro de bencilo (0,5 mL, 4,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente toda la noche y entonces se calentó a 60°C durante 3 h. Se añadió una porción adicional de bromuro de bencilo (0,5 mL, 4,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó toda la noche a 60°C, y entonces a 80°C durante 24 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con diclorometano (60 mL). La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, y salmuera, entonces se secó (sulfato sódico), se filtró, y se concentró para proporcionar un aceite rojo viscoso. Éste se coevaporó con éter de petróleo, luego hexanos y luego éter. El triturado con éter proporcionó 0,48 g de sólido rosa. El sobrenadante se concentró y entonces se coevaporó con éter de petróleo y luego hexanos. El triturado con hexanos proporcionó 0,61 g de sólido rosa. El sobrenadante se concentró y se pasó a través de un tapón de gel de sílice (38 g) eluyendo con acetato de etilo/hexanos 25-75%. El producto bruto resultante se combinó con los dos sólidos rosa obtenidos previamente y se purificó utilizando un equipo de cromatografía ISCO CombiFlash® Sg100c eluyendo con acetato de etilo/hexanos 10-100% para proporcionar (4S,7R)-1-bencil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (1,01 g, 61%) como un sólido rosa pálido. ES(+)-MS (M+H) 395.

Ejemplo 20: (4S,7R)-2-(2,6-Dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



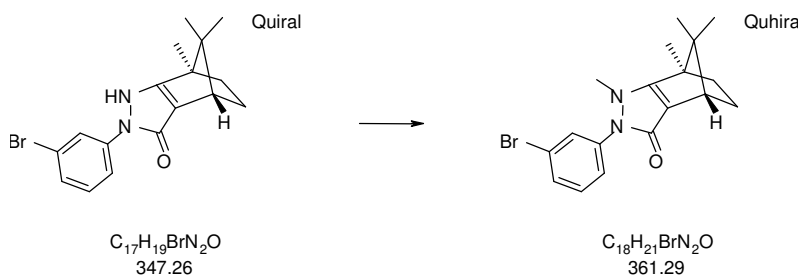
30 Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,6-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 15; 1,2 g, 3,6 mmol) y yodometano (0,45 mL, 8,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se calentó hasta 80°C y se agitó durante 4,5 h. Se permitió que se enfriara la mezcla de reacción y se añadió agua (200 mL). Precipitó un sólido. Se añadió agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo /diclorometano 5-80%. Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron, y se recristalizaron a partir del acetato de etilo/hexanos para proporcionar (4S,7R)-2-(2,6-dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (220 mg 18%) como un sólido tostado claro. ES(+)-MS (M+H) 351

Ejemplo 21: (4S,7R)-2-(2,3-Dimetil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



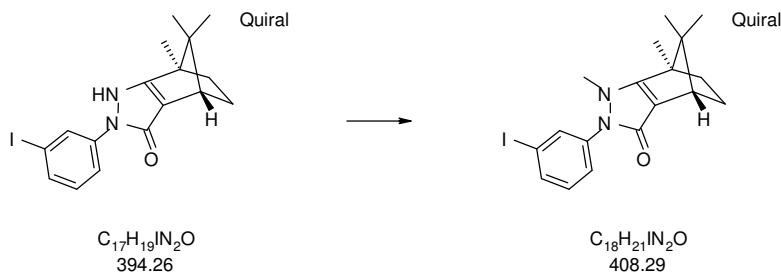
Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,3-dimetil-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 16; 4,07 g, 13,8 mmol) y yodometano (1,5 mL, 24,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 mL) en un tubo sellado se calentó hasta 105 °C y se agitó durante 1,5 h. Se permitió que se enfriara la mezcla de reacción y se añadió una solución de bicarbonato sódico saturada (200 mL). Precipitó un sólido. Se añadió agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (300 mL), se concentró y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo/diclorometano 60-100%. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron, y se recristalizaron a partir del acetato de etilo/hexanos para proporcionar (4S,7R)-2-(2,3-dimetil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (2,12 g 49%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 311.

Ejemplo 22: (4S,7R)-2-(3-Bromo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Se añadió sulfato de dimetilo (0,26 mL, 2,7 mmol) a (4S,7R)-2-(3-bromo-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 17; 770 mg, 2,2 mmol) en NaOH 1 M (12 mL) a 40-45 grados. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y entonces se añadió una porción adicional de sulfato de dimetilo (0,35 mL, 3,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40-45 grados durante 2 h. Se añadió una porción adicional de sulfato de dimetilo (0,35 mL, 3,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El sobrenadante acuoso se eliminó por decantación de una goma marrón claro/tostada y la goma se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró, y se evaporó para proporcionar 0,73 g de goma marrón claro cuyo CL/EM confirmó contenía la masa, y cuyo RP-HPLC indicó contenía 2 productos principales. Este material se combinó con el producto de una segunda carrera utilizando 1 g de material de partida. Los productos brutos combinados se purificaron utilizando un equipo de cromatografía ISCO CombiFlash® Sg100c con una columna RS-120, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-75% para proporcionar (4S,7R)-2-(3-bromo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (32 mg, 2%). ES(+)-MS (M+H) 361.

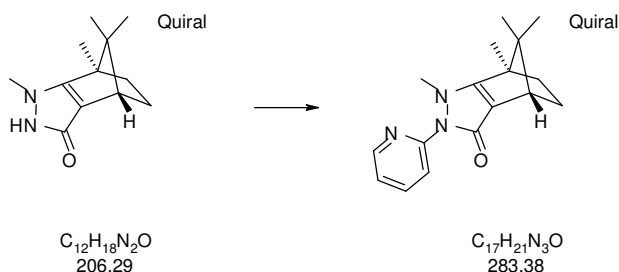
Ejemplo 23: (4S,7R)-2-(3-Yodo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Se añadió sulfato de dimetilo (0,6 mL, 6,3 mmol) a una mezcla de (4S,7R)-2-(3-yodo-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 18; 1,62 g, 4,1 mmol) en metanol (10 mL) y NaOH 1 M (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y entonces se añadieron porciones adicionales de sulfato de dimetilo (0,6 mL, 6,3 mmol) inmediatamente, tras 2 h, y tras 5 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana, y entonces se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 125 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se

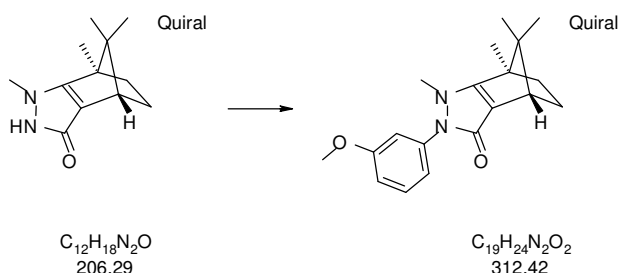
filtraron, se evaporaron, y se purificaron utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna RS-90, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-100% para proporcionar (4S,7R)-2-(3-yodo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (620 mg, 38%), como un sólido blanco, (4S,7R)-2-(3-yodo-fenil)-3-metoxi-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4,7-metano-indazol (606 mg, 37%) como un sólido amarillo y material de partida que no ha reaccionado (140 mg, 9%). ES(+)-MS (M+H) 409.

Ejemplo 24: (4S,7R)-2-(Piridin-2-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



10 Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 412 mg, 2 mmol), 2-bromo-piridina (175 μ L, 1,8 mmol), yoduro de cobre(I) (19 mg, 0,1 mmol), ácido picolínico (49 mg, 0,4 mmol), y bicarbonato de potasio (280 mg, 2,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se irradió en un horno microondas a 220 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 0,1 M (200 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 0,1 M, NaOH 0,25 M, y salmuera, entonces se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando un equipo ISCO, eluyendo con acetato de etilo/diclorometano 5-60% para proporcionar (4S,7R)-2-(piridin-2-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (132 mg, 23%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 284.

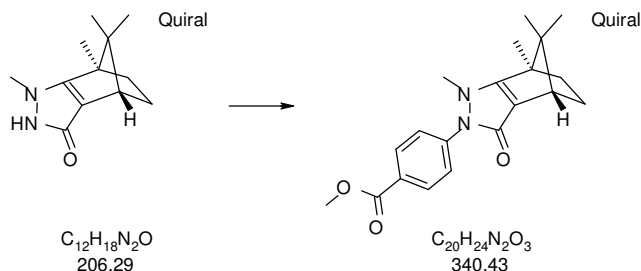
Ejemplo 25: (4S,7R)-2-(3-Metoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



25 Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 412 mg, 2 mmol), 3-yodo-metoxi-benceno (264 μ L, 2,2 mmol), yoduro de cobre(I) (19 mg, 0,1 mmol), ácido picolínico (49 mg, 0,4 mmol), y bicarbonato de potasio (280 mg, 2,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se irradió en un horno microondas a 220 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 0,1 M (200 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 0,1 M, NaOH 0,25 M, y salmuera, entonces se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando un equipo ISCO, eluyendo con acetato de etilo/diclorometano 5-60% para proporcionar un semi-sólido tostado. Este se disolvió en acetato de etilo (30 mL) y se lavó con HCl 0,1 M (30 mL), luego se secó, se filtró, se evaporó y se trituroó con éter de petróleo para proporcionar (4S,7R)-2-(3-metoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (107 mg, 20%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 313.

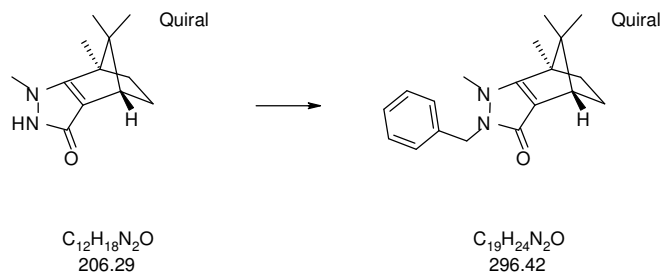
Ejemplo 26: 4-((4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzoato de metilo

35



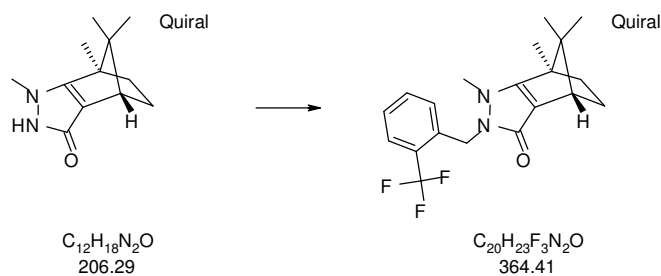
Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,48 mmol), ácido 4-metoxicarbonil-fenil-borónico (180 mg, 0,97 mmol), y acetato de cobre(II) (133 mg, 0,73 mmol) en diclorometano (1 mL) y piridina (0,8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna Isco 12 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 10-60% para proporcionar 4-((4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzoato de metilo (48,2 mg, 29%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 341.

10 **Ejemplo de referencia 27: (4S,7R)-2-Bencil-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y bromuro de bencilo (52 μ L, 0,44 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,5 mL) se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/cloroformo 0-1%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-bencil-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (71,5 mg, 55%) como un sólido blanquecino. APCI-MS (M+H) 297.

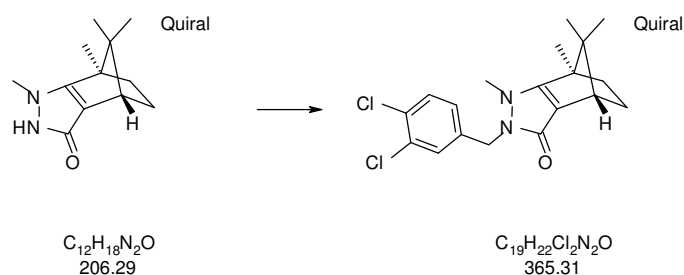
20 **Ejemplo 28 de referencia: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y bromuro de 2-trifluorometil-bencilo (77 μ L, 0,51 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/cloroformo 0-1%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (55,3 mg, 32%) como un sólido amarillo claro. APCI-MS (M+H) 365.

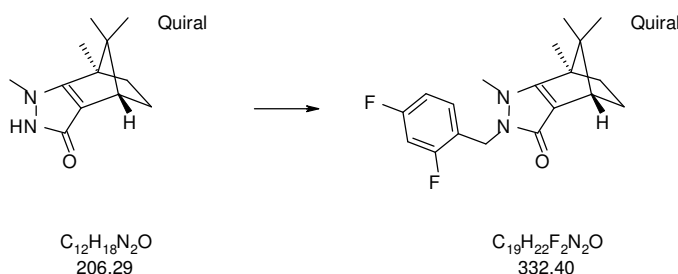
30 **Ejemplo 29 de referencia: (4S,7R)-2-(3,4-Dicloro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**

35



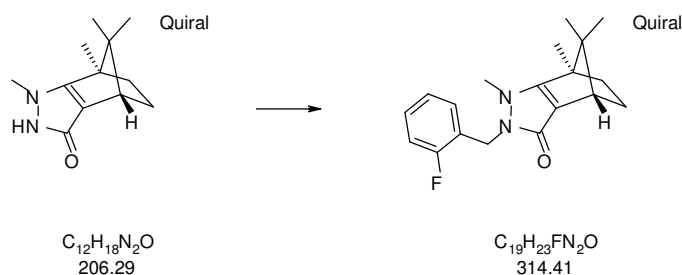
Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y bromuro de 3,4-dicloro-bencilo (116 mg, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100 °C toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/cloroformo 0-1%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(3,4-dicloro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (104 mg, 59%) como un sólido amarillo claro. APCI-MS (M+H) 365.

10 **Ejemplo 30 de referencia: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



15 Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y bromuro de 2,4-difluoro-bencilo (62 µL, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100 °C toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/cloroformo 0-1%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (82 mg, 51%) como un sólido blanquecino. APCI-MS (M+H) 333.

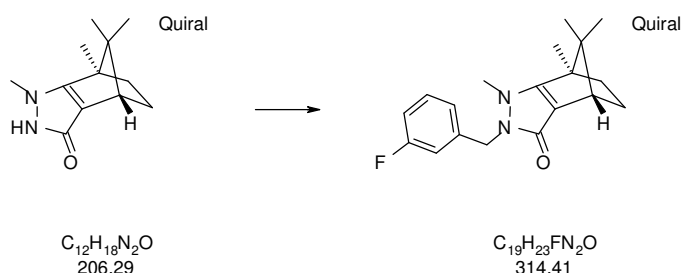
20 **Ejemplo 31 de referencia: (4S,7R)-2-(2-Fluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



25 Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y bromuro de 2-fluoro-bencilo (58 µL, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100 °C toda la noche y entonces se permitió que quedara a temperatura ambiente durante cinco días. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/cloroformo 0-1%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(2-fluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (63 mg, 42%) como un sólido blanco. APCI-MS (M+H) 315.

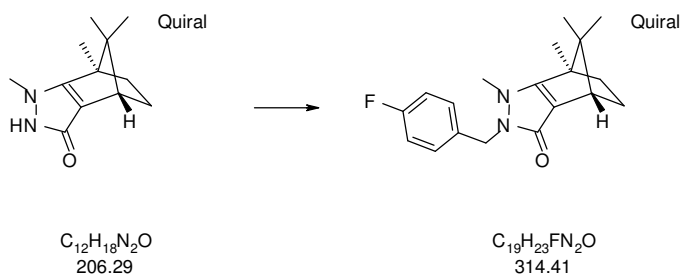
30 **Ejemplo 32 de referencia: (4S,7R)-2-(3-Fluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**

35



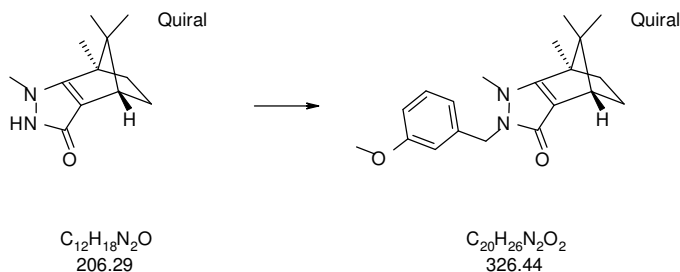
- 5 Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y bromuro de 3-fluoro-bencilo (59 μ L, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100 °C toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/cloroformo 0-1%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(3-fluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (64 mg, 42%) como un sólido blanco.
- 10 APCI-MS (M+H) 315.

Ejemplo 33 de referencia: (4S,7R)-2-(4-Fluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

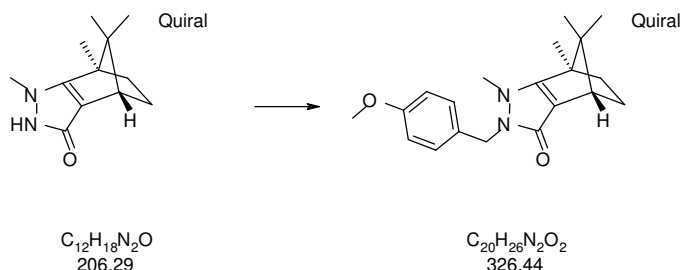


- 15 Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y bromuro de 4-fluoro-bencilo (60 μ L, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100 °C toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/cloroformo 0-1%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(4-fluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (61 mg, 41%) como un sólido blanco.
- 20 APCI-MS (M+H) 315.

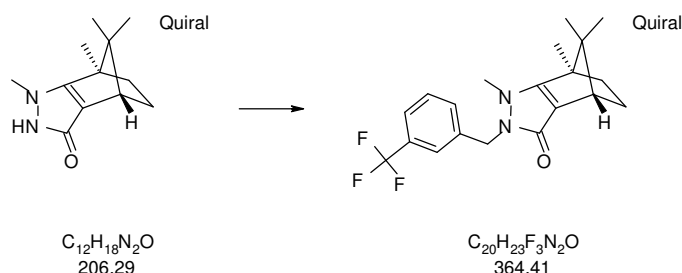
Ejemplo 34 de referencia: (4S,7R)-2-(3-Metoxi-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



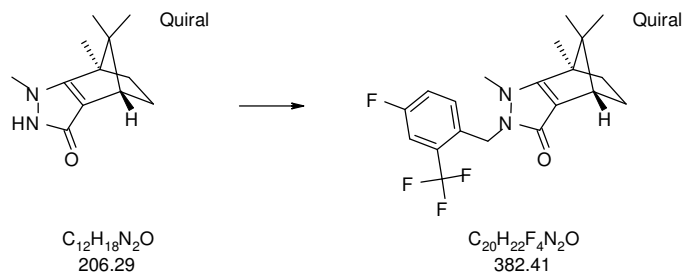
- 25 Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y bromuro de 3-metoxi-bencilo (67 μ L, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100 °C toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/cloroformo 0-1%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(3-metoxi-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (65 mg, 42%) como un aceite amarillo claro. APCI-MS (M+H) 327.
- 30

Ejemplo 35 de referencia: (4S,7R)-2-(4-Metoxi-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

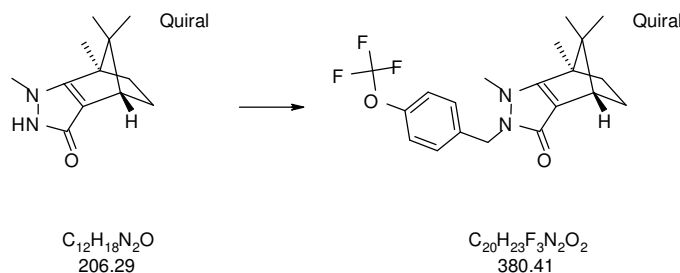
5 Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 102 mg, 0,49 mmol) y bromuro de 4-metoxi-bencilo (73 μ L, 0,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente toda la noche, entonces se calentó hasta 100°C y se dejó a lo largo del fin de semana. En ese momento se detectó que el baño caliente había fallado y la mezcla de reacción estaba a temperatura ambiente. La mezcla de
10 reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/cloroforno 0-1%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(4-metoxi-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (48 mg, 30%) como un sólido blanco. APCI-MS (M+H) 327.

Ejemplo 36 de referencia: (4S,7R)-2-(3-Trifluorometil-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

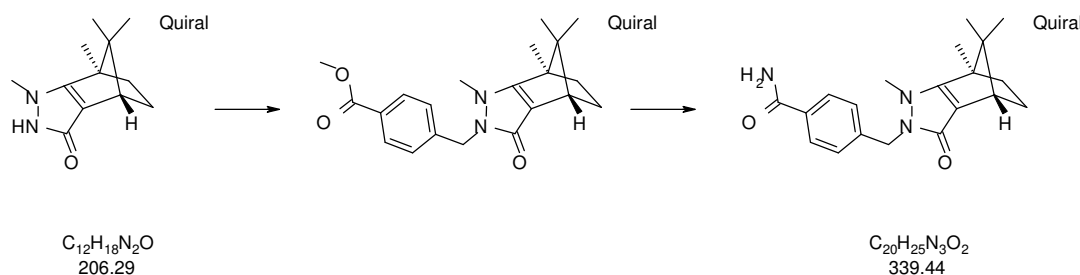
20 Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y bromuro de 3-trifluorometil-bencilo (75 μ L, 0,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/cloroforno 0-1%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(3-trifluorometil-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (64 mg, 36%) como un sólido blanquecino. APCI-MS (M+H) 365.

Ejemplo 37 de referencia: (4S,7R)-2-(4-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

30 Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 210 mg, 1,02 mmol) y bromuro de 4-fluoro-2-trifluorometil-bencilo (470 μ L, 3,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40M, eluyendo con metanol/cloroforno 0-0,5%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (215 mg, 55%) como un sólido blanquecino. APCI-MS (M+H) 383.

Ejemplo 38 de referencia: (4S,7R)-2-(4-Trifluorometoxi-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

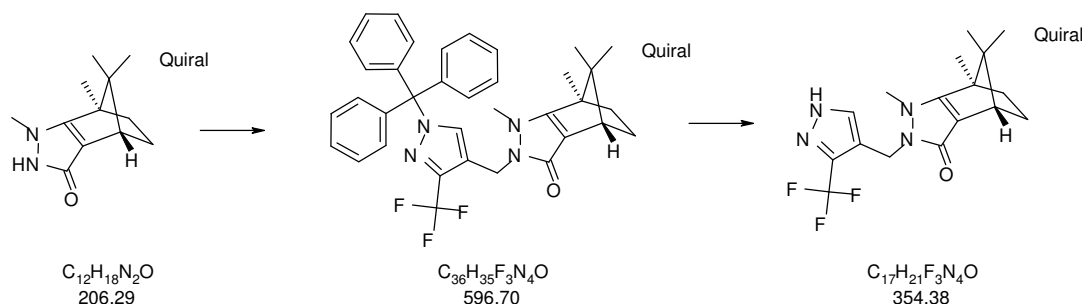
5 Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y bromuro de 4-trifluorometoxi-bencilo (77 μ L, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100 °C toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/cloroformo 0-1%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(4-trifluorometoxi-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (110 mg, 60%) como un aceite amarillo claro. APCI-MS (M+H) 381.

Ejemplo 39 de referencia: (4S,7R)-4-(1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzamida

20 Paso 1: (4S,7R)-4-(1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzoato de metilo
Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 250 mg, 1,21 mmol) y 4-(bromometil)-benzoato de metilo (0,27 g, 1,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 mL) se calentó a 100 °C toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/cloroformo 0-1%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-4-(1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzoato de metilo (256 mg, 61%) como un aceite amarillo claro.

25 Paso 2: Ácido (4S,7R)-4-(1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzoico
Se añadió NaOH 1 M (1,1 mL, 1,1 mmol) a solución de (4S,7R)-4-(1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzoato de metilo (228 mg, 0,644 mmol) en metanol (0,9 mL) y tetrahidrofurano (1,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y se repartió entonces entre agua (100 mL) y éter (100 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M hasta pH < 3 y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (100 mL). El extracto de cloroformo se lavó con salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó para proporcionar ácido (4S,7R)-4-(1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzoico (168 mg, 77%) como un sólido blanco.

35 Paso 3: (4S,7R)-4-(1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzamida
Una mezcla de ácido 4-(1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzoico (50 mg, 0,147 mmol) y diclorometano (1,5 mL) se enfrió hasta 0 °C y se añadieron cloruro de oxalilo (26,6 μ L, 0,29 mmol) y N,N-dimetilformamida (una gota). La mezcla de reacción se agitó a ~0 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se coevaporó tres veces con diclorometano para eliminar el cloruro de oxalilo residual. Se añadió diclorometano (1,5 mL) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se hizo pasar gas de amonio anhidro a través de un tubo se secado de carbonato cálcico y se insufló en la solución a ~0 °C durante 15 min. El frasco se tapó y la mezcla se agitó a ~0 °C durante 50 min y luego a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (25 mL) y cloroformo (25 mL). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/cloroformo 0-7%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-4-(1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzamida (35 mg, 70%) como un sólido blanco. APCI-MS (M+H) 340.

Ejemplo 40 de referencia: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

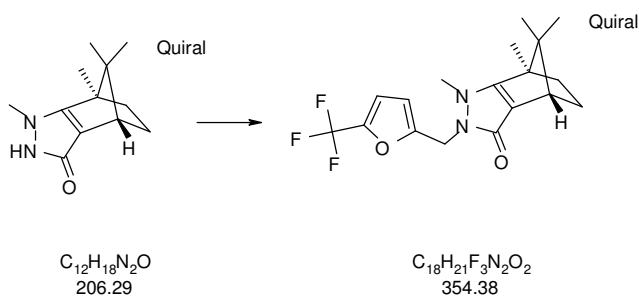
5 Paso 1: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y 4-bromometil-3-trifluorometil-1H-pirazol (0,23 g, 0,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100 °C a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante
10 cromatografía flash, eluyendo con metanol 3%/diclorometano, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (213 mg, 73%).

15 Paso 2: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(3-trifluoro-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

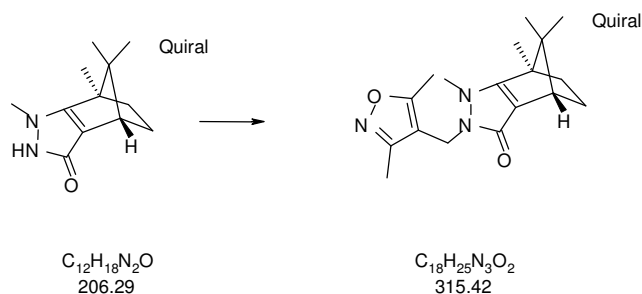
Se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a solución de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (210 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (2 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se añadió trietilsilano (56 µL, 0,35 mmol) y la solución se agitó durante 5 min, y entonces se evaporó y se mantuvo bajo un vacío elevado toda la noche. El residuo se recogió
20 en diclorometano y agua y se ajustó el pH a ~7 añadiendo una solución de bicarbonato sódico saturada. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se sometió a cromatografía, eluyendo con metanol/acetato de etilo 1-3% para proporcionar (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(3-trifluoro-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (86 mg, 69%). ES(+)-MS (M+H) 355.

25 **Ejemplo 41 de referencia: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(5-trifluoro-metil-furan-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



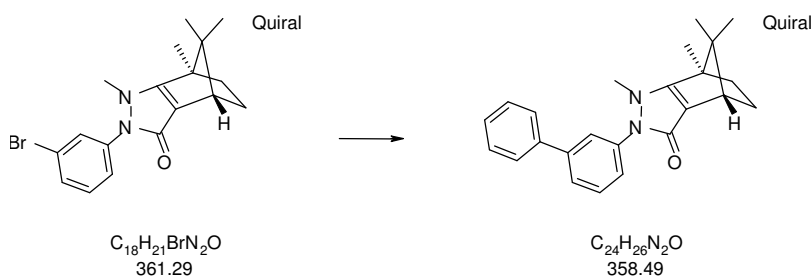
Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y 2-bromometil-5-trifluorometil-furano (144 mg, 0,63 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a
30 110 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL) y salmuera (25 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con metanol/diclorometano 2-3% para proporcionar (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (136 mg, 78%) como un sólido blanco. APCI-MS (M+H) 355.

35 **Ejemplo 42 de referencia: (4S,7R)-2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



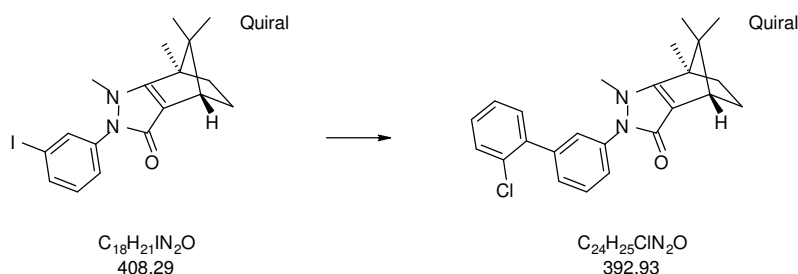
Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y 4-clorometil-3,5-dimetil-isoxazol (60 μ L, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100°C toda la noche. Se añadió una porción adicional de 4-clorometil-3,5-dimetil-isoxazol (30 μ L, 0,24 mmol) y la solución se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La fase de cloroformo se lavó con agua, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con metanol 3%/diclorometano para proporcionar (4S,7R)-2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (62 mg, 41%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 316.

Ejemplo 43: (4S,7R)-2-Bifenil-3-il-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una mezcla desgasificada de 2-(3-bromo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Ejemplo 22; 75 mg, 0,2 mmol), ácido fenil-borónico (38 mg, 0,3 mmol), fosfato de potasio (132 mg, 0,62 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (17 mg, 0,024 mmol) en dimetoxietano (3 mL) se selló en argón y se calentó a 80 grados toda la noche y luego a 60 grados a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con dimetoxietano. El solvente se evaporó del filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía en una columna Sep-Pak, eluyendo con acetato de etilo 15%/hexanos para proporcionar (4S,7R)-2-bifenil-3-il-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (13 mg, 17%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 359.

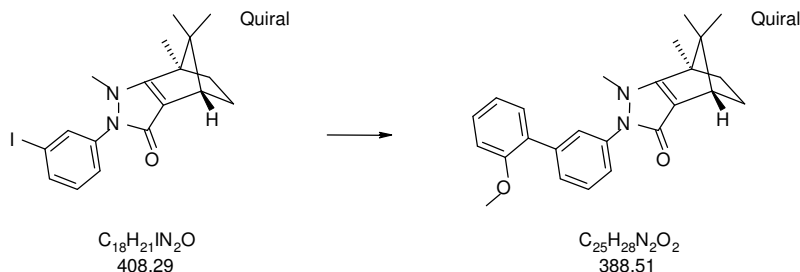
Ejemplo 44: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2'-cloro-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una mezcla de 2-(3-yodo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Ejemplo 23; 80 mg, 0,2 mmol), ácido 2-cloro-fenil-borónico (46 mg, 0,29 mmol), carbonato de potasio (66 mg, 0,47 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (10 mg, 0,014 mmol) en dimetoxietano (4 mL) se selló en argón y se calentó a 80 grados toda la noche y luego a 90 grados a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró a través de un tapón de algodón y material sinterizado, se evaporó, y se purificó utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna RS-12, eluyendo con acetato

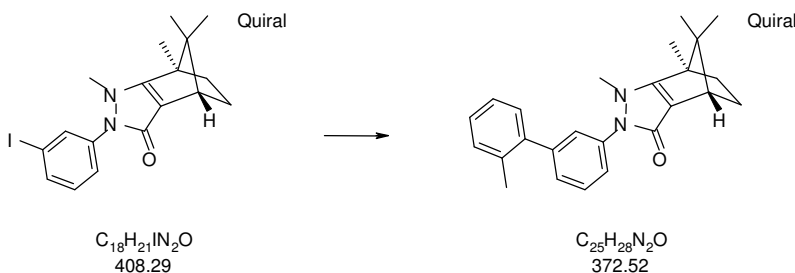
de etilo/hexanos 0-75% para proporcionar (4S,7R)-2-(2'-cloro-bifenil-3-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (23 mg, 30%) como un sólido marrón claro y material de partida que no ha reaccionado (37 mg, 46%). ES(+)-MS (M+H) 393.

5 **Ejemplo 45: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2'-metoxi-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



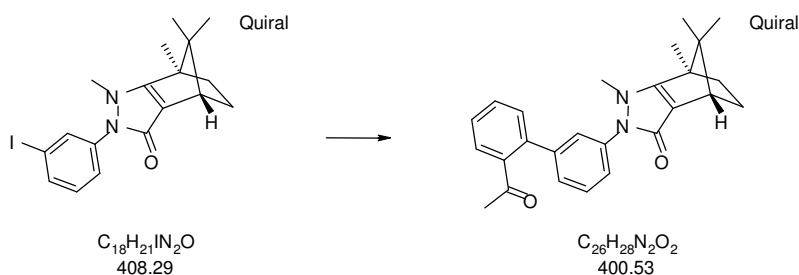
Una mezcla de 2-(3-yodo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Ejemplo 23; 80 mg, 0,2 mmol), ácido 2-metoxi-fenil-borónico (46 mg, 0,29 mmol), carbonato de potasio (66 mg, 0,47 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (10 mg, 0,014 mmol) en dimetoxietano (4 mL) se selló en argón y se calentó a 80 grados toda la noche y luego a 90 grados a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró a través de un tapón de algodón y material sinterizado, se evaporó, y se purificó utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna RS-12, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-80% para proporcionar (4S,7R)-2-(2'-metoxi-bifenil-3-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (8 mg, 10%) como un sólido blanco y material de partida que no ha reaccionado (54 mg, 67%). ES(+)-MS (M+H) 389.

10 **Ejemplo 46: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2'-metil-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



20 Una mezcla de 2-(3-yodo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Ejemplo 23; 80 mg, 0,2 mmol), ácido 2-metil-fenil-borónico (40 mg, 0,29 mmol), carbonato de potasio (66 mg, 0,47 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (10 mg, 0,014 mmol) en dimetoxietano (4 mL) se selló en argón y se calentó a 80 grados toda la noche y luego a 90 grados a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró a través de un tapón de algodón y material sinterizado, se evaporó, y se purificó utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna RS-12, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-35% para proporcionar (4S,7R)-2-(2'-metil-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (32 mg, 44%) como un sólido marrón claro. ES(+)-MS (M+H) 373.

25 **Ejemplo 47: (4S,7R)-2-(2'-Acetil-bifenil-3-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**

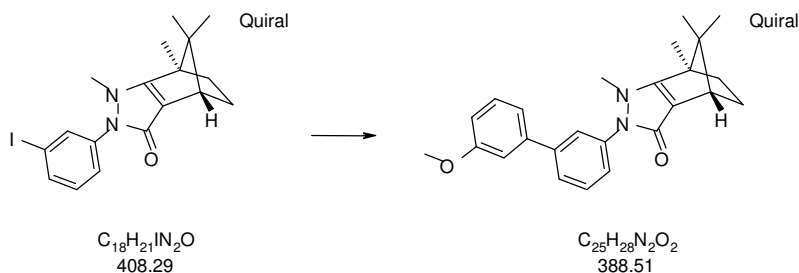


30

35

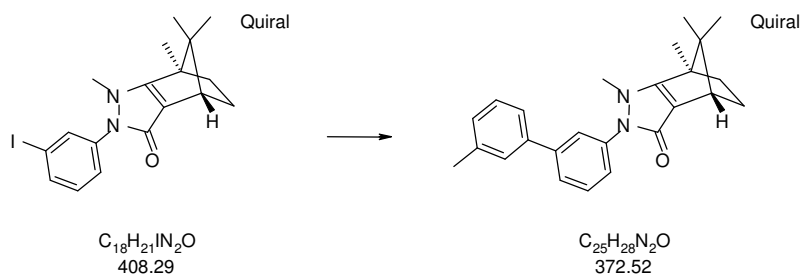
Una mezcla de 2-(3-yodo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Ejemplo 23; 80 mg, 0,2 mmol), ácido 2-acetil-fenil-borónico (49 mg, 0,29 mmol), carbonato de potasio (66 mg, 0,47 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (10 mg, 0,014 mmol) en dimetoxietano (4 mL) se selló en argón y se calentó a 80 grados toda la noche y luego a 90 grados a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró a través de un tapón de algodón y material sinterizado, se evaporó, y se purificó utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna RS-12, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-80% para proporcionar (4S,7R)-2-(2'-acetil-bifenil-3-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona y material de partida que no ha reaccionado (40 mg, 50%). El producto se purificó además mediante HPLC preparativo (colector Gilson 215, equipo de HPLC prep Shimadzu, autoinyector Leap. Solvente (A) TFA/H₂O 0,05% (B) TFA/ACN 0,035%, utilizando un gradiente lineal de solvente B al 20-80% en 10 minutos, con una columna C-18, 2,0 X 10 cm eluyendo a 20 ml/min y con recogida dirigida por UV) seguido de liofilización para proporcionar (4S,7R)-2-(2'-acetil-bifenil-3-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (9 mg, 11%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 401.

15 **Ejemplo 48: (4S,7R)-2-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**

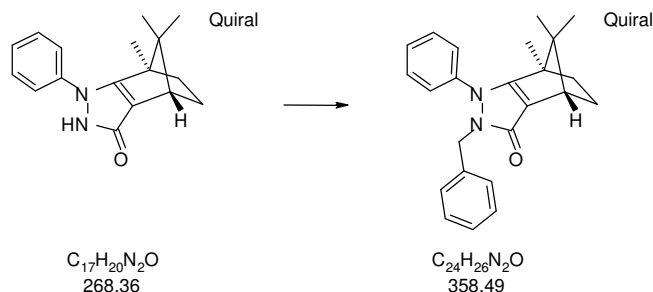


Una mezcla de 2-(3-yodo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Ejemplo 23; 80 mg, 0,2 mmol), ácido 3-metoxi-fenil-borónico (46 mg, 0,29 mmol), carbonato de potasio (66 mg, 0,47 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (10 mg, 0,014 mmol) en dimetoxietano (4 mL) se selló en argón y se calentó a 80 grados toda la noche y luego a 90 grados a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró a través de un tapón de algodón y material sinterizado, se evaporó, y se purificó utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna RS-12, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-60% para proporcionar (4S,7R)-2-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona y material de partida que no ha reaccionado (54 mg, 67%). El producto se purificó además mediante HPLC preparativo (colector Gilson 215, equipo de HPLC prep Shimadzu, autoinyector Leap. Solvente (A) TFA/H₂O 0,05% (B) TFA/ACN 0,035%, utilizando un gradiente lineal de solvente B de 20-80% en 10 minutos, con una columna C-18, 2,0 X 10 cm eluyendo a 20 ml/min y con recogida dirigida por UV) seguido de liofilización para proporcionar (4S,7R)-2-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (13 mg, 17%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 389.

30 **Ejemplo 49: (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-(3'-metil-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



Una mezcla de 2-(3-yodo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Ejemplo 23; 80 mg, 0,2 mmol), ácido 3-metil-fenil-borónico (41 mg, 0,29 mmol), carbonato de potasio (66 mg, 0,47 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (10 mg, 0,014 mmol) en dimetoxietano (4 mL) se selló en argón y se calentó a 80 grados toda la noche y luego a 90 grados a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró a través de un tapón de algodón y material sinterizado, se evaporó, y se purificó utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna RS-12, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-35% para proporcionar (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-(3'-metil-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (15 mg, 20%) como un sólido marrón. ES(+)-MS (M+H) 373.

Ejemplo 50 de referencia: (4S,7R)-2-Bencil-7,8,8-trimetil-1-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

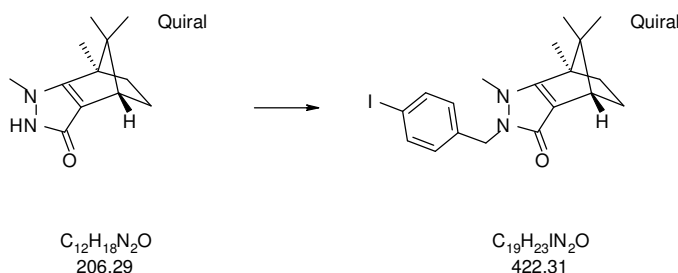
5

Una mezcla de (4S,7R)-1-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 8; 1,00 g, 3,7 mmol) y bromuro de bencilo (0,9 mL, 7,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna Isco 80 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 5-75% para proporcionar (4S,7R)-2-bencil-7,8,8-trimetil-1-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (1,01 g, 76%) como un aceite marrón. ES(+)-MS (M+H) 359.

10

Ejemplo 51 de referencia de referencia: (4R,7S)-2-(4-Yodo-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

15

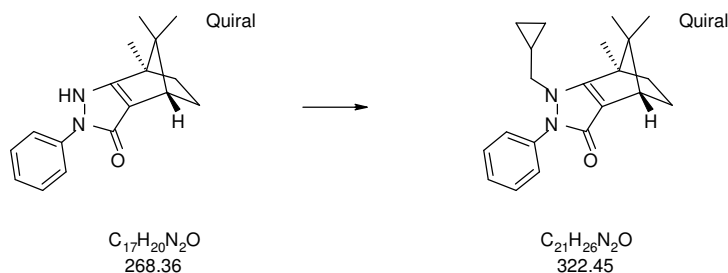


Una mezcla de (4R,7S)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 104 mg, 0,50 mmol) y 4-yodo-bromuro de bencilo (163,5 mg, 0,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 80°C a lo largo del fin de semana y luego se permitió que quedara a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/clorofórmico 0-1%, seguido de secado bajo un vacío elevado para proporcionar (4R,7S)-2-(4-yodo-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (144 mg, 68%) como un sólido blanquecino. APCI-MS (M+H) 423.

20

Ejemplo 52: (4S,7R)-1-Ciclopropilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

25

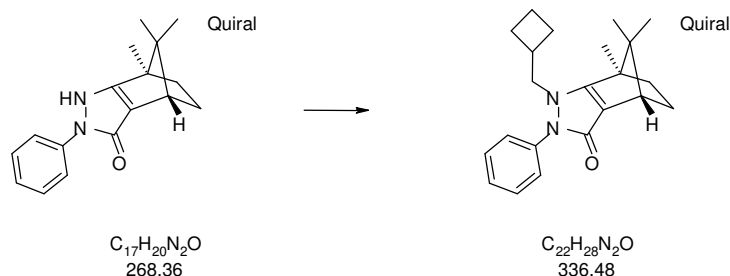


Una mezcla de (bromometil)ciclopropano (263 μ L, 2,75 mmol), (4R,7S)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 6; 184 mg, 0,69 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (1,02 g, 2,75 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,3 mL) se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 16 h. El solvente se evaporó y se añadieron diclorometano (100 mL) y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 100 mL) y luego con una solución de tiosulfato sódico (100 mL). El solvente se evaporó y el residuo se purificó con una columna Isco 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 33-100% para proporcionar (4R,7S)-1-(ciclopropil)metil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-

30

ona (108 mg, 49%) como un aceite blanquecino/tostado. APCI-MS (M+H) 323.

Ejemplo 53: (4S,7R)-1-Ciclobutilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



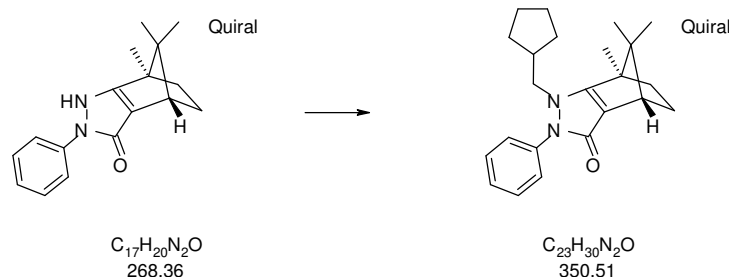
5

Una mezcla de (bromometil)ciclobutano (1,7 mL, 15,1 mmol), (4R,7S)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 6; 393 mg, 1,46 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (400 mg, 1,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 mL) se calentó un baño de aceite a 100°C durante 16 h. Se añadieron cantidades adicionales de (bromometil)ciclobutano (1,7 mL, 8,9 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (400 mg, 1,08 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 135°C durante 6 días. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara y se diluyó entonces con diclorometano (75 mL) y agua (30 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 30 mL), solución de tiosulfato sódico (30 mL) y salmuera (30 mL). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y el residuo se purificó con una columna Isco 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 15-75% y luego se mantuvo bajo un vacío elevado para proporcionar (4R,7S)-1-(ciclobutil)metil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (52 mg, 11%) como una goma amarilla. ES(+)-MS (M+H) 337.

10

15

Ejemplo 54: (4S,7R)-1-Ciclopentilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

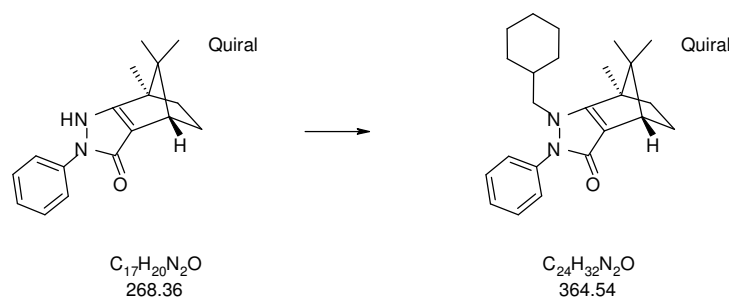


Una mezcla de (yodometil)ciclopentano (preparado de acuerdo con W. L. Corbett US 20040067939; 352 mg, 1,68 mmol) y (4R,7S)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 6; 90 mg, 0,34 mmol) se calentó un baño de aceite a 100°C durante 6 días. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara y se diluyó entonces con diclorometano (200 mL) y se lavó con agua (5 x 30 mL), solución acuosa de tiosulfato sódico (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y el residuo se purificó con una columna Isco 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 30-100% y luego se mantuvo bajo un vacío elevado para proporcionar (4R,7S)-1-(ciclopentil)metil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (4,5 mg, 4%) como un semi-sólido. ES(+)-MS (M+H) 351.

20

25

Ejemplo 55: (4S,7R)-1-Ciclohexilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

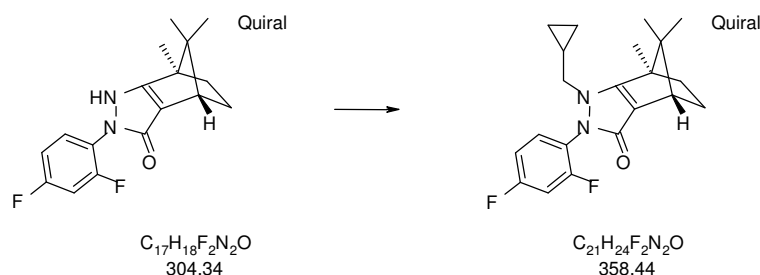


30

Una mezcla de bromuro de ciclohexilmetilo (2,1 mL, 15 mmol), (4R,7S)-2-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 6; 395 mg, 1,47 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (400 mg, 1,08 mmol)

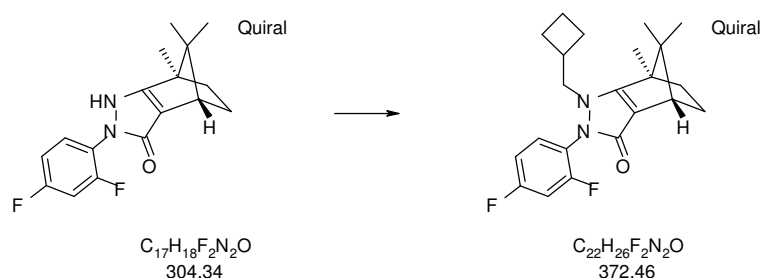
en N,N-dimetilformamida (4 mL) se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 64 h. Se añadieron cantidades adicionales de bromuro de ciclohexilmetilo (2,1 mL, 15 mmol), y yoduro de tetra-n-butilamonio (400 mg, 1,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL), y la mezcla se calentó a 135°C durante 20 h. Se añadió una cantidad adicional de bromuro de ciclohexilmetilo (2,1 mL, 15 mmol) y la mezcla se calentó a 135°C durante 6 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se diluyó con diclorometano (150 mL) y se lavó con agua (5 x 30 mL), solución acuosa de tiosulfato sódico (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y el residuo se purificó con una columna Isco 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 15-100% y luego se mantuvo bajo un vacío elevado para proporcionar una goma naranja. Éste se trató con carbón vegetal en metanol en un baño de agua templada, y la mezcla resultante se filtró, se evaporó y se mantuvo bajo un vacío elevado para proporcionar (4R,7S)-1-(ciclohexil)metil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (22 mg, 4%) como una goma amarilla. ES(+)-MS (M+H) 365.

Ejemplo 56: (4S,7R)-1-Ciclopropilmetil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



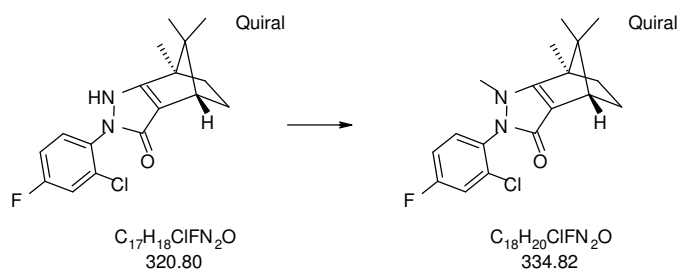
Una mezcla de (bromometil)ciclopropano (2 mL, 20,6 mmol), (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 414 mg, 1,36 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (0,80 g, 2,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó en un tubo sellado en un baño de aceite a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se diluyó con diclorometano (200 mL). La solución se lavó con agua (5 x 30 mL), solución acuosa de tiosulfato sódico (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), entonces se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó, y el residuo se purificó con una columna Isco 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 30-100% para proporcionar (4S,7R)-1-(ciclopropil)metil-7,8,8-trimetil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (209 mg, 43%) como una goma amarillo pálido. APCI-MS (M+H) 359.

Ejemplo 57: (4S,7R)-1-Ciclobutilmetil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



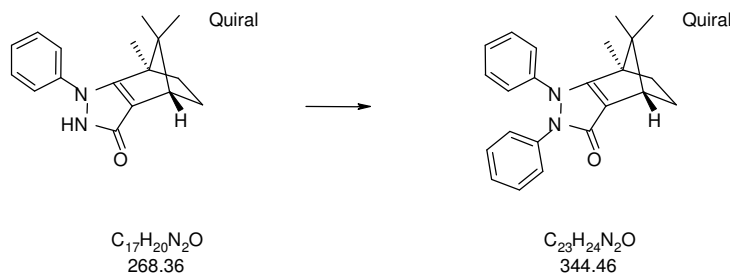
Una mezcla de (bromometil)ciclobutano (2 mL, 17,8 mmol), (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 402 mg, 1,3 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (830 mg, 2,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó en un baño de aceite a 135°C durante 42 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se diluyó con diclorometano (200 mL). La solución se lavó con agua (5 x 30 mL), solución acuosa de tiosulfato sódico (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), entonces se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó, y el residuo se purificó con una columna Isco 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 30-100% para proporcionar una goma marrón (145 mg). Ésta se disolvió en metanol y acetato de etilo, se trató con carbón vegetal, se agitó durante 20 min en agua templada, se filtró a través de celite, se concentró, se coevaporó dos veces con diclorometano, y se mantuvo bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-1-ciclobutilmetil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (120 mg, 24%) como una goma amarillo pálido. ES(+)-MS (M+H) 373.

Ejemplo 58: (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



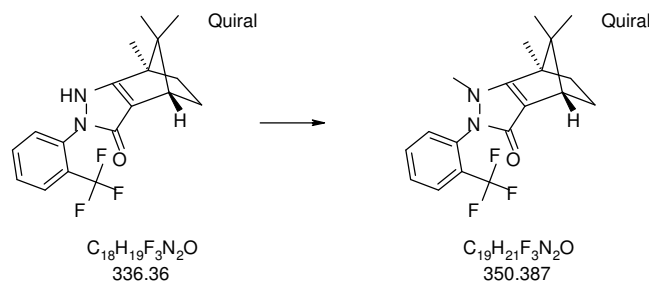
- 5 Una mezcla de (4S,7R)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 21; 290 mg, 0,90 mmol) y yodometano (0,15 mL, 2,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100 °C toda la noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, y se evaporaron para proporcionar (4S,7R)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (260 mg, 86%) como un sólido amarillo. ES(+)-MS (M+H) 335.

Ejemplo 59: (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-1,2-difenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



- 15 Una mezcla de (4S,7R)-1-fenil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 8; 1,00 g, 3,7 mmol), ácido fenil-borónico (0,94 g, 7,5 mmol), y acetato de cobre(II) (1,03 g, 5,6 mmol) en diclorometano (10 mL) y piridina (0,6 mL, 7,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y entonces se calentó en reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución de sulfato de cobre(II) al 10%, agua, y salmuera. La solución se secó entonces (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna Analytical Sales Aspire 90 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 10-50% para proporcionar (4S,7R)-7,8,8-trimetil-1,2-difenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (0,57 g, 44%) como un sólido marrón claro. ES(+)-MS (M+H) 345.

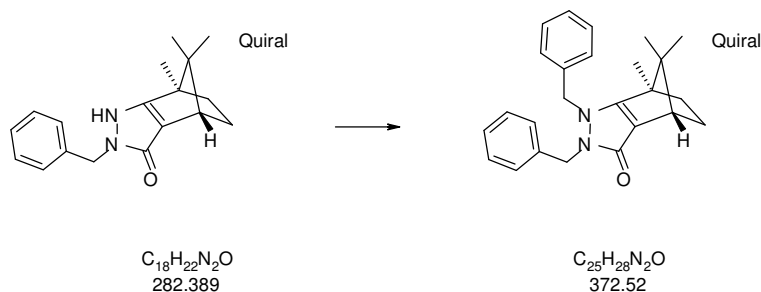
Ejemplo 60: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



- 30 Una mezcla de (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 22; 710 mg, 2,1 mmol) y yodometano (0,33 mL, 5,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) en un tubo sellado se calentó a 100 °C toda la noche. se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc., Burlington, WI) con una columna Analytical Sales Aspire 90 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 25-100%. Se evaporaron fracciones homogéneas de producto, se disolvieron en acetato de etilo y se calentaron en reflujo con carbón vegetal activado

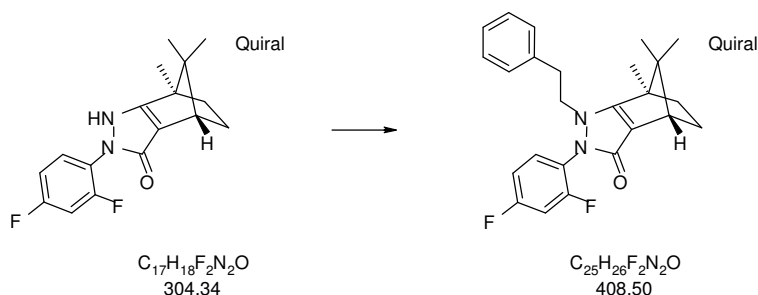
durante 10 min. La mezcla se filtró a través de Celite® y se evaporó para proporcionar (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (602 mg, 81%) como un sólido amarillo claro. ES(+)-MS (M+H) 351.

5 Ejemplo 61: (4S,7R)-1,2-Dibencil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



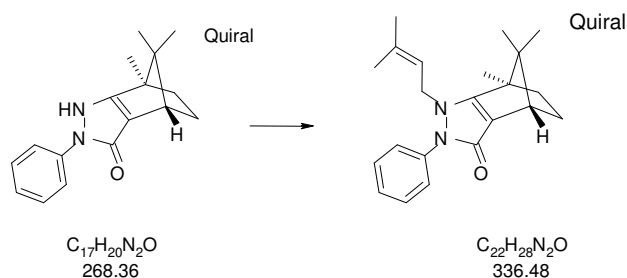
Una mezcla de bromuro de bencilo (300 μ L, 2,5 mmol), (4S,7R)-2-bencil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 23; 159 mg, 0,56 mmol), y yoduro de tetra-n-butilamonio (160 mg, 0,43 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (125 mL). La solución se lavó con agua (5 x 25 mL) y solución de tiosulfato sódico (25 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó y el residuo se purificó con una columna Isco 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-100% para proporcionar (4S,7R)-1,2-dibencil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (89 mg, 42%) como una goma amarilla. ES(+)-MS (M+H) 373.

Ejemplo 62: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-fenetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



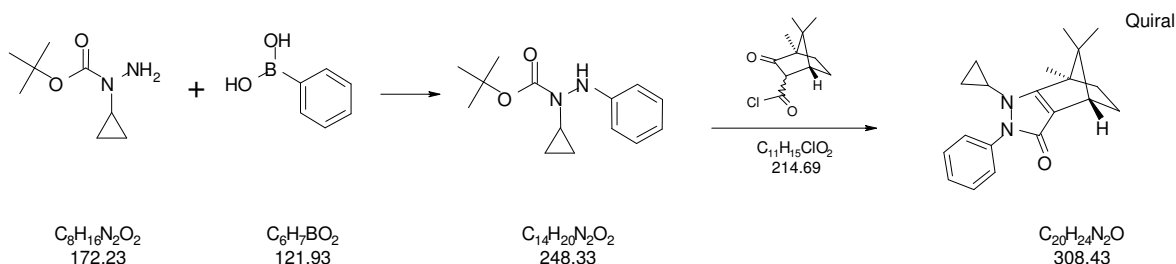
Una mezcla de (2-bromoetil)benceno (200 μ L, 1,46 mmol), (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 100 mg, 0,33 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (94 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se calentó en un tubo de presión en un baño de aceite a 100°C durante 18 h. Se añadieron porciones adicionales de (2-bromoetil)benceno (200 μ L, 2,2 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (100 mg, 0,27 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 días, y entonces se permitió que se quedara toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con agua (5 x 25 mL) y solución de tiosulfato sódico (25 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó y el residuo se purificó con una columna Isco 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 40-100% para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-fenetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (37 mg, 28%) como un aceite amarillo pálido que solidificó en reposo. ES(+)-MS (M+H) 409.

Ejemplo 63: (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-1-(3-metil-but-2-enil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una mezcla de (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 6; 420 mg, 1,57 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (2,31 g, 6,26 mmol) y 4-bromo-2-metil-2-buteno (720 μ L, 6,26 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 8 h. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 100 mL) y tiosulfato sódico acuoso (100 mL). El solvente se evaporó y el residuo se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 90-100% para proporcionar (4S,7R)-7,8,8-trimetil-1-(3-metil-but-2-enil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (38 mg, 7%) como un aceite amarillo viscoso. APCI(+)-MS (M+H) 337.

10 Ejemplo 64: (4S,7R)-1-Ciclopropil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



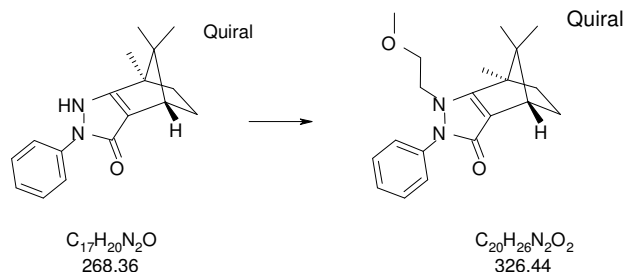
Paso 1: *N*-Ciclopropil-*N*-fenil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-ciclopropil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 28; 0,111 g, 0,64 mmol), ácido fenilborónico (Aldrich; 156 mg, 1,3 mmol), acetato de cobre(II) (116 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (180 μ L, 1,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 16 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y entonces se adsorbió en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 5-40%, para proporcionar *N*-ciclopropil-*N*-fenil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (72 mg, 45%) como un sólido amarillo pálido.

Paso 2: (4S,7R)-1-Ciclopropil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió trietilamina (120 μ L, 0,86 mmol) gota a gota a una solución preenfriada (0°C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 90 mg, 0,42 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 mL) durante 1 min. Se añadió una solución de *N*-ciclopropil-*N*-fenil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (66 mg, 0,27 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 15 min, y entonces en un baño de aceite a 50°C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 4 mL, 16 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 1 h. Se añadió una porción adicional de HCl en dioxano (4 M; 10 mL, 40 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 2 h. El solvente se evaporó. Se añadió diclorometano (30 mL) y la mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (10 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 25-100%. Se evaporaron fracciones homogéneas del producto, y luego se co-evaporaron con diclorometano y luego éter de petróleo. El residuo se secó bajo un vacío elevado a 75°C toda la noche para proporcionar (4S,7R)-1-ciclopropil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (35 mg, 43%) como un sólido amarillo claro. APCI(+)-MS (M+H) 309.

Ejemplo 65: (4S,7R)-1-(2-Metoxi-etil)-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

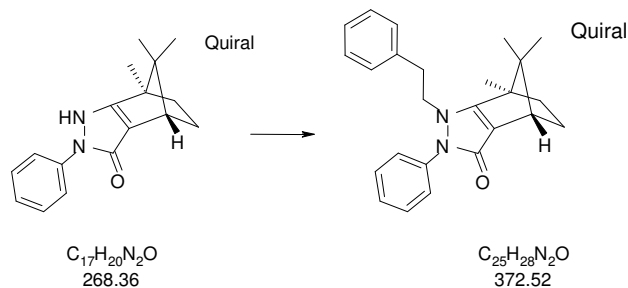


Una mezcla de (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 6; 150 mg, 0,56 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (207 mg, 0,56 mmol) y éter de 2-bromoetilmetilo (540 μ L, 5,75 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 17 h. Se añadió una porción adicional de éter de 2-bromoetilmetilo (540 μ L, 5,75 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 días. Se añadieron diclorometano (75 mL) y agua (25 mL), y la fase acuosa se reextrajo con diclorometano (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 20 mL), tiosulfato sódico acuoso (20 mL), y salmuera (30 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y el residuo se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-100% para proporcionar un aceite naranja. Este se trató con carbón vegetal en metanol y la mezcla se filtró a través de Celite. El solvente se evaporó para proporcionar (4S,7R)-1-(2-metoxi-etil)-7,8,8-

trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (10,3 mg, 6%) como un aceite naranja. La pureza de la muestra se valoró del 88% mediante RMN 1H. ES(+)-MS (M+H) 327.

Ejemplo 66: (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-1-fenetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

5



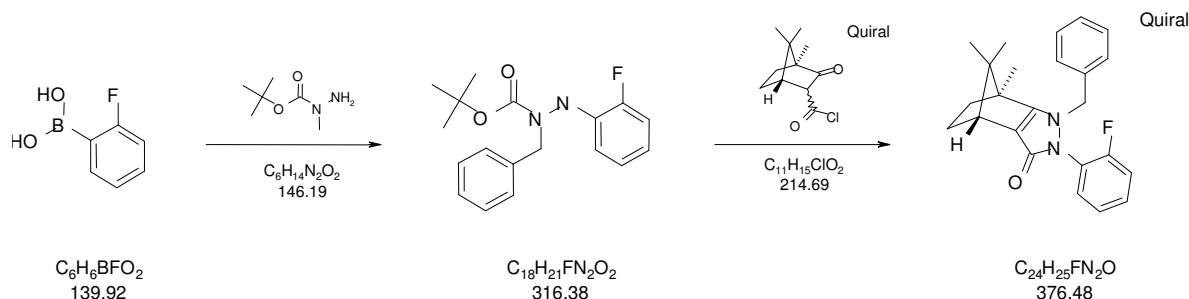
Una mezcla de (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 6; 150 mg, 0,56 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (200 mg, 0,54 mmol) y (2-bromoetil)benceno (500 μ L, 3,7 mmol) en dimetilformamida (1,5 mL) se calentó en un tubo de presión en un baño de aceite a 100°C durante 2 días. Se añadió diclorometano (100 mL) y la solución se lavó con agua (4 x 25 mL) y tiosulfato sódico acuoso (25 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 60-100%. Se evaporaron fracciones homogéneas del producto y se coevaporaron sucesivamente con diclorometano/éter de petróleo y luego metanol, y se secaron bajo un vacío elevado a lo largo del fin de semana a temperatura ambiente y luego a 80°C durante 4 h. El residuo se trató con éter de petróleo para proporcionar un sólido. El solvente se evaporó y el sólido se secó toda la noche a 70°C para proporcionar (4S,7R)-7,8,8-trimetil-1-fenetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (30 mg, 14%) como un sólido amarillo pálido. ES(+)-MS (M+H) 373.

10

15

Ejemplo 67: (4R,7S)-1-Bencil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona
Procedimiento A

20



Paso 1: *N*-Bencil-*N*-(2-Fluoro-fenil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-bencilhidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 27; 444 mg, 2 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (Matriz; 274 mg, 2,01 mmol), acetato de cobre(II) (363 mg, 2,0 mmol) y trietilamina (280 μ L, 2,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 2 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y entonces se adsorbió en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-40%, para proporcionar *N*-bencil-*N*-(2-fluoro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (242 mg, 38%) como un aceite incoloro.

25

30

Paso 2: (4R,7S)-1-Bencil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

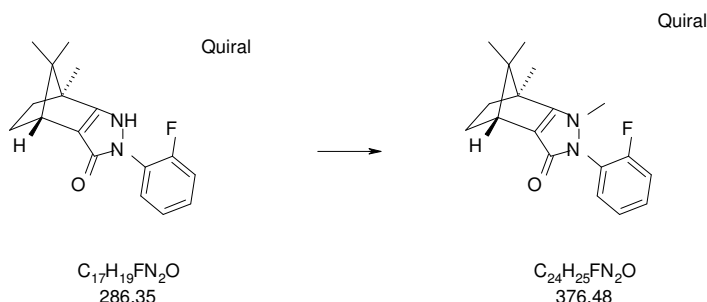
Se añadió trietilamina (440 μ L, 3,2 mmol) gota a gota a una solución de cloruro de (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxobicyclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 25; 318 mg, 1,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) durante 1 min. Entonces se añadió una solución de *N*-bencil-*N*-(2-fluoro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (242 mg, 0,77 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y entonces se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 45 min. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 4 mL, 16 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 1 h. Se añadió una porción adicional de HCl en dioxano (4 M; 2 mL, 8 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 2 h. Se permitió que se enfriara la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió diclorometano (100 mL). La mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó en un equipo ISCO utilizando una columna 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50-100%. Se evaporaron fracciones homogéneas del producto, se coevaporaron con éter de dietilo y éter de petróleo, y entonces se secaron bajo un vacío elevado a 90°C para proporcionar (4R,7S)-1-bencil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-

35

40

metano-indazol-3-ona (40 mg, 14%) como un sólido amarillo pálido. ES(+)-MS (M+H) 377.

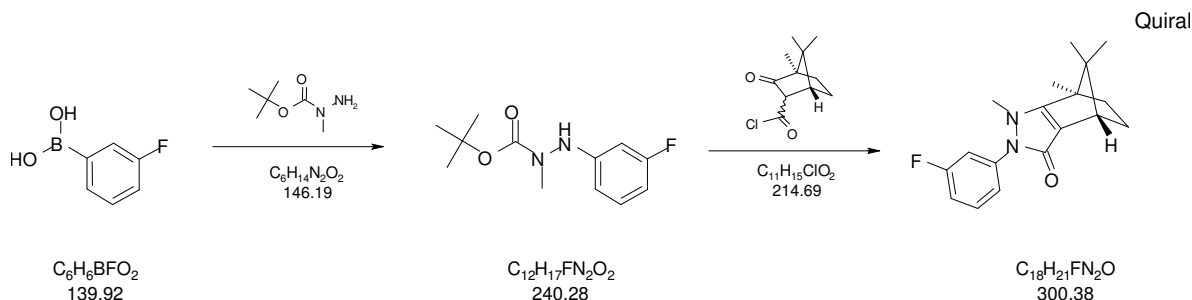
Procedimiento B



- 5 Una solución de (4R,7S)-2-(2-fluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 38; 890 mg, 3,11 mmol), yoduro de terabutylamonio (860 mg, 2,33 mmol) y bromuro de bencilo (1,7 mL, 14,3 mmol) en dimetilformamida (15 mL) se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó. Se añadió diclorometano (100 mL) y la solución se lavó con agua (5 x 25 mL), tiosulfato sódico acuoso (25 mL), y salmuera (25 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó utilizando una columna ISCO 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 60-100%.
- 10 Las fracciones que contenían el producto se concentraron y entonces se coevaporaron con éter. Se añadió éter de petróleo y la mezcla se rascó para proporcionar un sólido. El solvente se evaporó y el residuo se coevaporó tres veces con etanol, y luego se secó bajo un vacío elevado a 65°C y luego a 75°C para proporcionar (4R,7S)-1-bencil-2-(2-fluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (462 mg, 39%) como un sólido amarillo pálido. ES(+)-MS (M+H) 377.

15

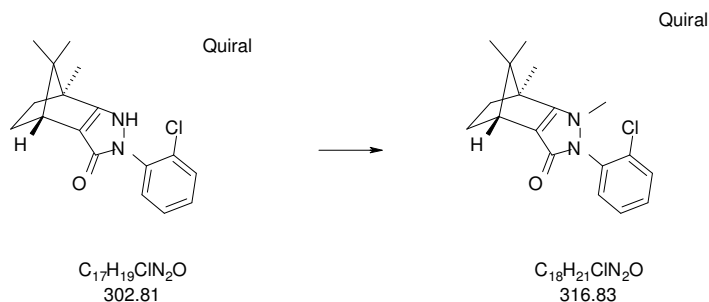
Ejemplo 68: (4S,7R)-2-(3-Fluoro-phenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



- 20 Paso 1: N'-(3-Fluoro-phenil)-N-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo
Una mezcla de N-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 570 mg, 4,1 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (Aldrich; 673 mg, 4,6 mmol), acetato de cobre(II) (750 mg, 4,1 mmol) y trietilamina (1,4 mL, 10,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 1,5 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y entonces se adsorbió en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 10-20%, para proporcionar N-(3-fluoro-phenil)-N-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (386 mg, 39%) como un aceite amarillo pálido.
- 25

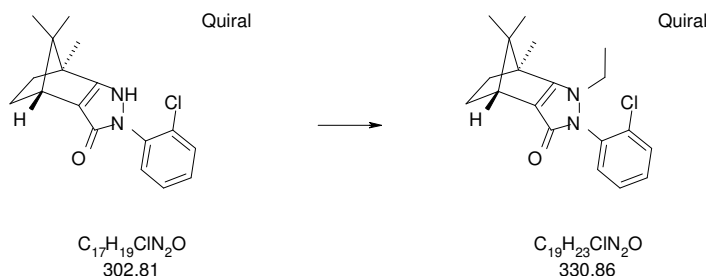
- 30 Paso 2: (4S,7R)-2-(3-Fluoro-phenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona
Se añadió trietilamina (1,1 mL, 7,9 mmol) gota a gota a una solución preenfriada (0°C) de N'-(3-fluoro-phenil)-N-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (380 mg, 1,58 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) durante 1 min. Se añadió una solución de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 980 mg, 4,56 mmol) en 1,2-dicloroetano (16 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 15 min, y luego en un baño de aceite a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 8 mL, 32 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 1 h. Se añadió diclorometano (100 mL) y la mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-50%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y entonces se coevaporaron con diclorometano y luego con éter de petróleo. El residuo se secó bajo un vacío elevado a 70°C toda la noche para proporcionar (4S,7R)-2-(3-fluoro-phenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (130 mg, 27%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 301.
- 35
- 40

Ejemplo 69: (4R,7S)-2-(2-Cloro-phenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



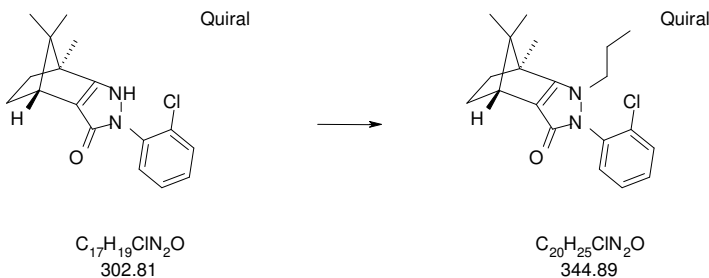
Una solución de (4R,7S)-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 39; 151,5 mg, 0,5 mmol) y yodometano (0,16 mL, 2,55 mmol) en N-metilpirrolidina (1 mL) se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar (4R,7S)-2-(2-cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (106 mg, 67%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 317.

Ejemplo 70: (4R,7S)-2-(2-Cloro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una solución de (4R,7S)-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 39; 151 mg, 0,5 mmol) y yodoetano (0,21 mL, 2,58 mmol) en N-metilpirrolidina (1 mL) se calentó a 100 °C en un tubo sellado toda la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar una goma marrón que se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10% (tres veces) y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró, se evaporó, y se secó bajo un vacío elevado para proporcionar (4R,7S)-2-(2-cloro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (76 mg, 46%) como una espuma blanquecina. ES(+)-MS (M+H) 331.

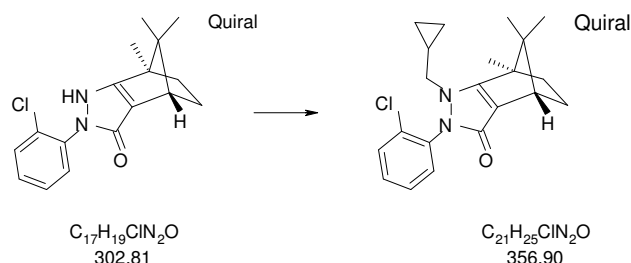
Ejemplo 71: (4R,7S)-2-(2-Cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una solución de (4R,7S)-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 39; 151 mg, 0,5 mmol) y yodopropano (0,25 mL, 2,54 mmol) en N-metilpirrolidina (1 mL) se calentó a 100 °C en un tubo sellado toda la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar una goma marrón que se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10% (tres veces) y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró, se evaporó, y se secó bajo un vacío elevado para proporcionar (4R,7S)-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (44 mg, 26%) como una goma marrón claro. ES(+)-MS (M+H) 345.

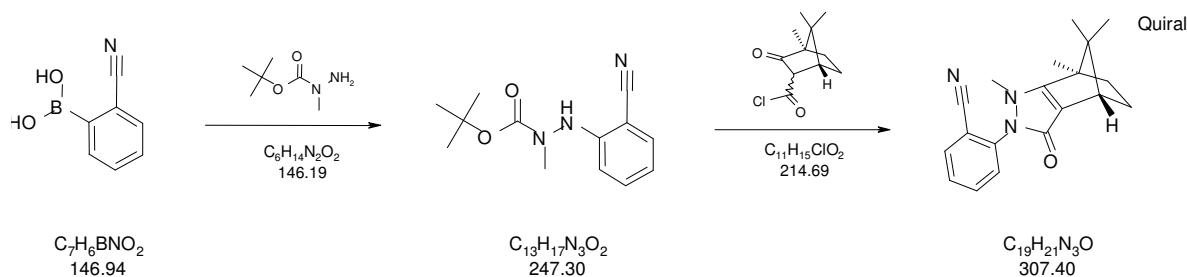
Ejemplo 72: (4S,7R)-2-(2-Cloro-fenil)-1-ciclopropil-metil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

30



5 Una mezcla de (4S,7R)-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 10; 154 mg, 0,51 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (752 mg, 2,0 mmol), y (bromometil)ciclopropano (Lancaster; 195 μ L, 2,0 mmol) en dimetilformamida (4,3 mL) se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 16 h. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 100 mL) y tiosulfato sódico acuoso (100 mL). El solvente se evaporó y el residuo se purificó utilizando una columna ISCO 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 65-100% para proporcionar (4S,7R)-2-(2-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (60 mg, 33%) como una goma amarilla. ES(+)-MS (M+H) 357.

15 **Ejemplo 73: 2-((4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzonitrilo**



Paso 1: N'-(2-Ciano-fenil)-N-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

20 Una mezcla de N-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 890 mg, 6,06 mmol), ácido 2-cianofenilborónico (CombiBlock; 1,00 g, 6,8 mmol), acetato de cobre(II) (1,25 g, 6,9 mmol) y trietilamina (2 mL, 14,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 3 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 10-20%, para proporcionar N-(2-ciano-fenil)-N-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (439 mg, 29%) como un aceite amarillo pálido.

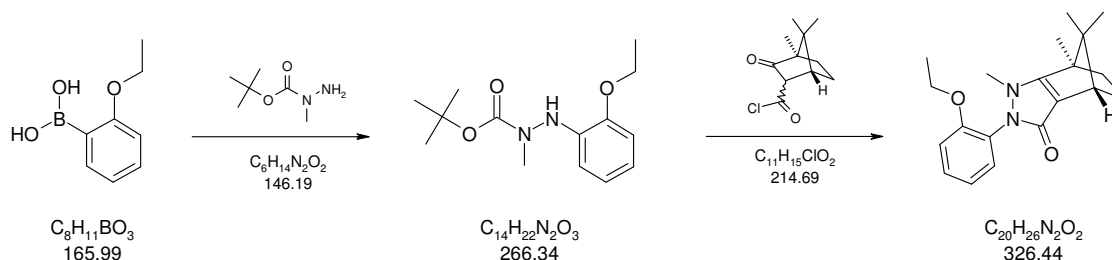
25 Paso 2: 2-((4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzonitrilo

30 Se añadió trietilamina (0,82 mL, 5,9 mmol) gota a gota a una solución preenfriada (0°C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 690 mg, 3,21 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante 1 min. Se añadió una solución de N-(2-ciano-fenil)-N-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (435 mg, 1,76 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 15 min, y luego en un baño de aceite a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 6 mL, 24 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 30 min y entonces a 100°C durante 1 h y se permitió que se enfriara. Se añadió diclorometano (150 mL) y la mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (30 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50-100%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y entonces se coevaporaron con metanol y luego con éter de dietilo. El residuo se secó bajo un vacío elevado a 70°C para proporcionar 2-((4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzonitrilo (55 mg, 10%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 308.

40 **Ejemplo 74: (4S,7R)-2-(2-Etoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**

40

45



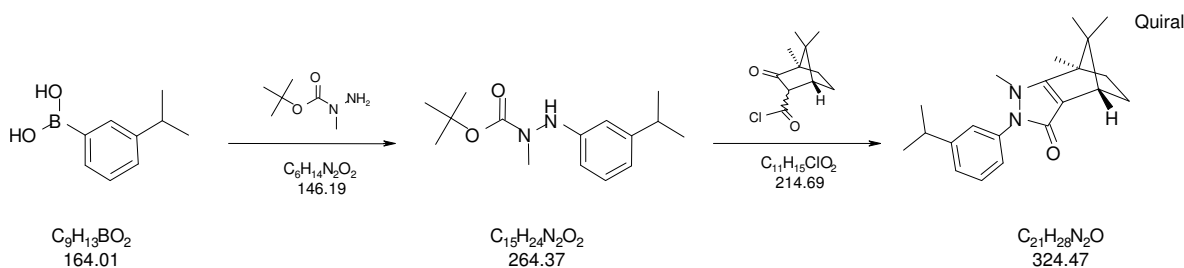
Paso 1: *N*-(2-Etoxi-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 1,00 g, 6,8 mmol), ácido 2-etoxfenilborónico (Combiblock; 1,12 g, 6,8 mmol), acetato de cobre(II) (1,24 g, 6,8 mmol) y trietilamina (960 μ L, 6,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C toda la noche. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-25%, para proporcionar *N*-(2-etoxi-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (751 mg, 38%) como un sólido blanquecino.

10 Paso 2: (4S,7R)-2-(2-Etoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió trietilamina (944 μ L, 6,7 mmol) gota a gota a una solución preenfriada (0°C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 693 mg, 3,23 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y entonces se añadió una solución de *N*-(2-etoxi-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (544 mg, 2,04 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 30 min, y entonces en un baño de aceite a 50°C durante 2 h. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 8 mL, 32 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 1 h y entonces se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (100 mL) y la mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-50%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y entonces se coevaporaron con éter y luego con éter de petróleo. El residuo se trituró con hexanos, y el sólido se secó toda la noche bajo un vacío elevado a 70°C y luego a 85°C durante 1 h para proporcionar (4S,7R)-2-(2-etoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (200 mg, 30%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 327.

25 Ejemplo 75: (4S,7R)-2-(3-Isopropil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Paso 1: *N*'-(3-Isopropil-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 300 mg, 2,05 mmol), ácido 2-isopropilfenilborónico (Lancaster; 330 mg, 2,01 mmol), acetato de cobre(II) (373 mg, 2,05 mmol) y trietilamina (287 μ L, 2,05 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 3 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo 5%/hexanos, para proporcionar *N*'-(3-isopropil-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (142 mg, 26%) como un aceite.

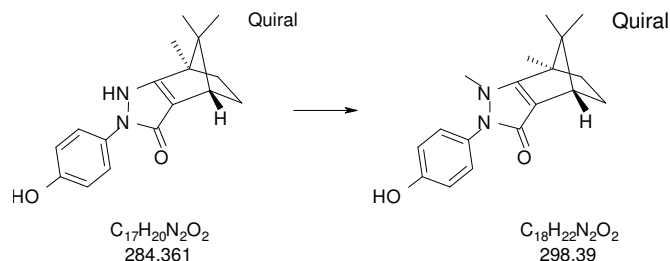
Paso 2: (4S,7R)-2-(3-Isopropil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió trietilamina (0,38 mL, 2,73 mmol) gota a gota a una solución preenfriada (0°C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 330 mg, 1,54 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) durante 1 min. Se añadió una solución de *N*'-(3-isopropil-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (142 mg, 0,54 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 15 min, y entonces en un baño de aceite a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 5 mL, 20 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 1 h y se permitió que se enfriara. Se añadió diclorometano (100 mL) y la mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con

acetato de etilo 50%/hexanos. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y entonces se coevaporaron con metanol y luego con éter de dietilo. El residuo se secó bajo un vacío elevado a 70 °C toda la noche para proporcionar (4S,7R)-2-(3-isopropil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (51 mg, 29%) como un sólido amarillo pálido. ES(+)-MS (M+H) 325.

5

Ejemplo 76: (4S,7R)-2-(4-Hidroxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

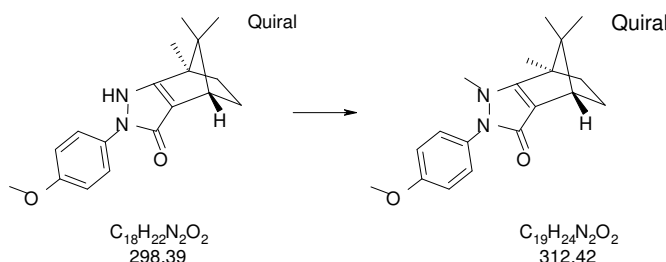


10 Una mezcla de (4S,7R)-2-(4-hidroxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 41; 1,60 g, 5,6 mmol) y yodometano (1,1 mL, 17,7 mmol) en dimetilformamida (50 mL) se calentó en un tubo sellado a alrededor de 100 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. El tubo se abrió cuidadosamente, y se permitió que el contenido reposara a temperatura ambiente durante un fin de semana. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (250 mL). La solución se lavó con agua (100 mL), tiosulfato sódico saturado (100 mL), agua (100 mL), y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó. El residuo se trituró con acetato de etilo y el sólido se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo 20%/hexanos y luego hexanos, y entonces se purificó utilizando un equipo Biotage 40M, eluyendo con metanol/diclorometano 3-5% para proporcionar (4S,7R)-2-(4-Hidroxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (1,26 g, 75%) como un sólido amarillo claro. APCI(+)-MS (M+H) 299.

15

20

Ejemplo 77: (4S,7R)-2-(4-Metoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

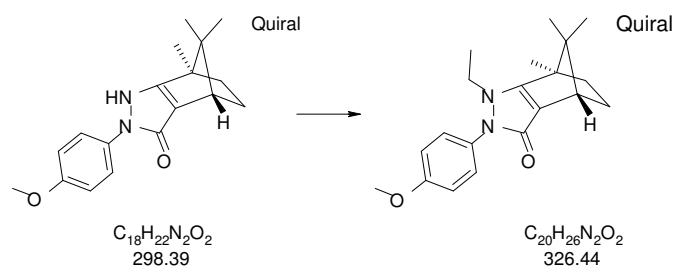


25 Una mezcla de (4S,7R)-2-(4-metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 40; 300 mg, 1,0 mmol) y yodometano (315 µL, 5,1 mmol) en dimetilformamida (9 mL) se calentó en un tubo sellado a ~100 °C durante 1 h 40 min. La mezcla de reacción se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (100 mL), se transfirió a un frasco de fondo redondeado y se evaporó. Se añadieron acetato de etilo (100 mL) y diclorometano (50 mL) y la solución se lavó con agua, tiosulfato sódico acuoso concentrado (50 mL; 50% p/v), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (50 mL) y salmuera (50 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol 3%/diclorometano. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, se coevaporaron con etanol y se secaron bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(4-metoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (235 mg, 75%) como un sólido blanquecino. APCI(+)-MS (M+H) 313.

30

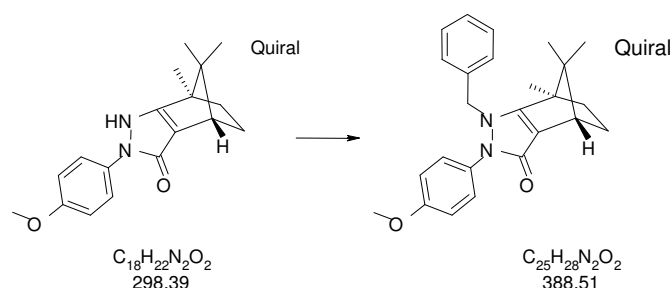
35

Ejemplo 78: (4S,7R)-1-Etil-2-(4-metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



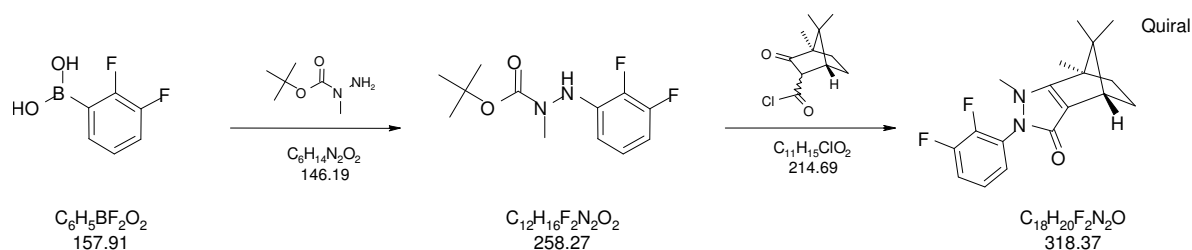
Una mezcla de (4S,7R)-2-(4-metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 40; 300 mg, 1,0 mmol) y yodoetano (405 μ L, 5,0 mmol) en dimetilformamida (9 mL) se calentó en un tubo sellado a $\sim 100^\circ\text{C}$ toda la noche. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (100 mL), se transfirió a un frasco de fondo redondeado y se evaporó. Se añadió acetato de etilo (100 mL) y la solución se lavó con agua, tiosulfato sódico acuoso concentrado (50 mL; 50% p/v), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (50 mL) y salmuera (50 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol 3%/diclorometano. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, se coevaporaron con etanol y se secaron bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-1-etil-2-(4-metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (152 mg, 46%) como un sólido amarillo claro. APCI(+)-MS (M+H) 327.

Ejemplo 79: (4S,7R)-1-Bencil-2-(4-metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una mezcla de (4S,7R)-2-(4-metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 40; 300 mg, 1,0 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (371 mg, 1,0 mmol) y bromuro de bencilo (478 μ L, 4,0 mmol) en dimetilformamida (10 mL) se calentó a $\sim 100^\circ\text{C}$ toda la noche. El solvente se evaporó. Se añadió diclorometano (150 mL) y la solución se lavó con salmuera (150 mL), tiosulfato sódico acuoso saturado (150 mL; 50% p/v), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (150 mL) y salmuera (150 mL). La solución se secó (sulfato sódico), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/diclorometano 0,5-2% para proporcionar un producto parcialmente purificado que aún contenía algo de yoduro de tetrabutilamonio (de acuerdo con la RMN ^1H). El sólido se disolvió en diclorometano, se lavó con tiosulfato sódico saturado y salmuera, y entonces se evaporó hasta sequedad. El sólido se pasó a través de un tapón de sílice, eluyendo con metanol/diclorometano 0-5%, para proporcionar (4S,7R)-1-Bencil-2-(4-metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (54,5 mg, 14%). APCI(+)-MS (M+H) 389.

Ejemplo 80: (4S,7R)-2-(2,3-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

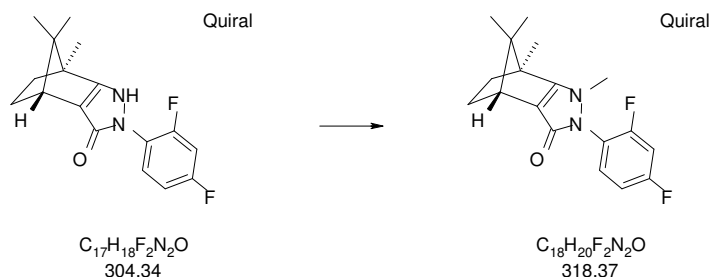


Paso 1: N'-(2,3-Difluoro-fenil)-N-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo
Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 500 mg, 3,4 mmol), ácido 2,3-difluorofenilborónico (Aldrich; 529 mg, 3,35 mmol), acetato de cobre(II) (621 mg, 3,4 mmol) y trietilamina (480 μ L, 3,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 3 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-40%, para proporcionar *N*-(2,3-difluoro-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 39%) como un aceite incoloro.

Paso 2: (4S,7R)-2-(2,3-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona
Se añadió trietilamina (1 mL, 7,2 mmol) gota a gota a una solución de *N*-(2,3-difluoro-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (360 mg, 1,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y entonces se añadió una solución de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxobicyclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 800 mg, 3,72 mmol) en 1,2-dicloroetano (14 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 1 h. Se permitió que la solución se enfriara y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 6 mL, 24 mmol) y la mezcla se calentó en reflujo durante 1,5 h y luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante

HPLC preparativo y se secaron bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(2,3-difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (129 mg, 29%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 319.

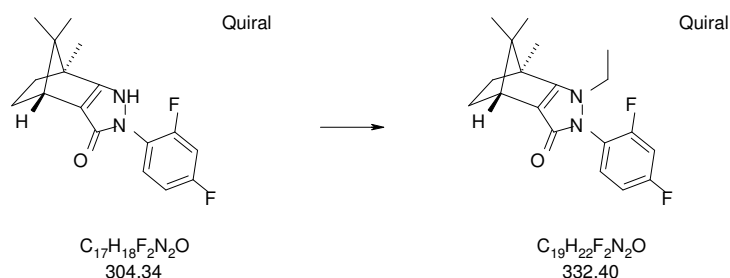
5 **Ejemplo 81: (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



10 Una solución de (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 42; 153 mg, 0,5 mmol) y yodometano (0,16 mL, 2,55 mmol) en N-metilpirrolidina (1 mL) se calentó a 100 °C en un tubo sellado toda la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar un semi-sólido marrón que se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10% (tres veces) y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró, y se evaporó para proporcionar (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (104 mg, 65%) como un sólido blanquecino.

15 ES(+)-MS (M+H) 319.

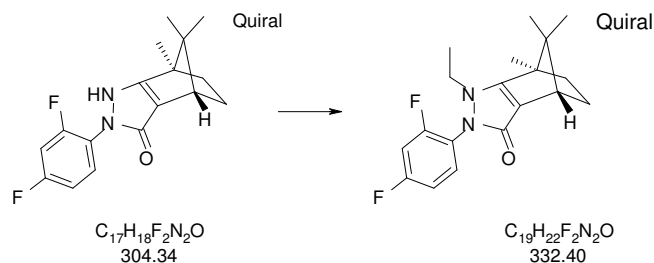
Ejemplo 82: (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



20 Una solución de (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 42; 153 mg, 0,5 mmol) y yodoetano (0,21 mL, 2,6 mmol) en N-metilpirrolidina (1 mL) se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 17 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar un semi-sólido marrón que se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10% (tres veces) y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró, se evaporó, y se secó bajo un vacío elevado para proporcionar (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (66 mg, 39%) como una espuma amarillo pálido. ES(+)-MS (M+H) 333.

25

Ejemplo 83: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

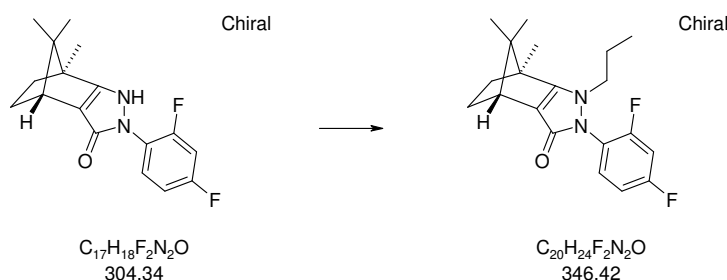


30 Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 200 mg, 0,65 mmol) y yoduro de etilo (262 µL, 3,3 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se calentó a 100 °C a lo largo del fin de semana. El solvente se evaporó y se añadió acetato de etilo. La solución se lavó dos veces con tiosulfato sódico acuoso saturado, y tres veces con agua. La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo 75%/éter de petróleo, para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (145

35

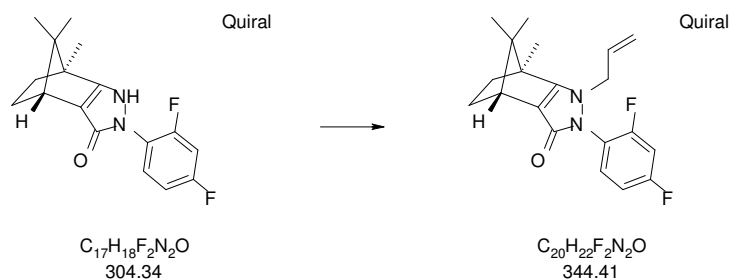
mg, 67%) como un sólido blanco. IR 1667 cm^{-1} .

Ejemplo 84: (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



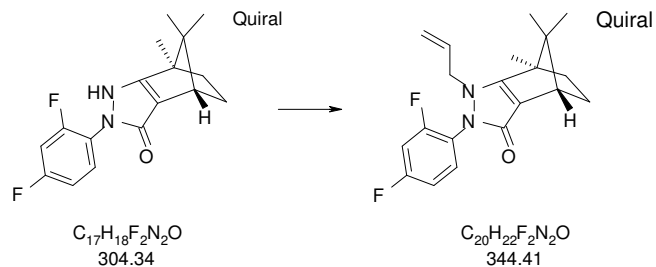
- 5 Una solución de (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 42; 153 mg, 0,5 mmol) y yodopropano (0,25 mL, 2,54 mmol) en N-metilpirrolidina (1 mL) se calentó a 100 °C en un tubo sellado toda la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar una goma marrón que se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10% (tres veces) y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró, se evaporó, y se secó bajo un vacío elevado para proporcionar
- 10 (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (75 mg, 39%) como una espuma beige. ES(+)-MS (M+H) 347.

Ejemplo 85: (4R,7S)-1-Alil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



- 15 Una mezcla de (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 42; 989 mg, 3,25 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (600 mg, 1,63 mmol) y yoduro de alilo (1,05 mL, 9,75 mmol) en dimetilformamida (5,7 mL) se calentó un baño de aceite a 100 °C toda la noche. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (400 mL). La solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso (2 x 100 mL) y los lavaos acuosos combinados se reextrajeron con diclorometano (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, y se purificaron utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-50%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y entonces se coevaporaron sucesivamente con metanol, éter, y éter de petróleo. El residuo se trituró con hexano y el sólido se secó bajo un vacío elevado a 70 °C toda la noche y entonces a 85 °C durante 1 h para proporcionar
- 20 (4R,7S)-1-Alil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (334 mg, 30%) como un sólido blanquecino. APCI(+)-MS (M+H) 345.

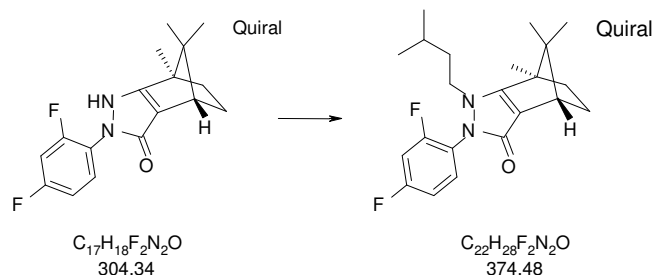
Ejemplo 86: (4S,7R)-1-Alil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



- 30 Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 420 mg, 1,38 mmol) y yoduro de alilo (600 μL , 5,5 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 8 h. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 100 mL) y tiosulfato sódico acuoso (100 mL). El solvente se evaporó y el residuo se purificó utilizando una columna ISCO
- 35 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 90-100% para proporcionar (4S,7R)-1-Alil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-

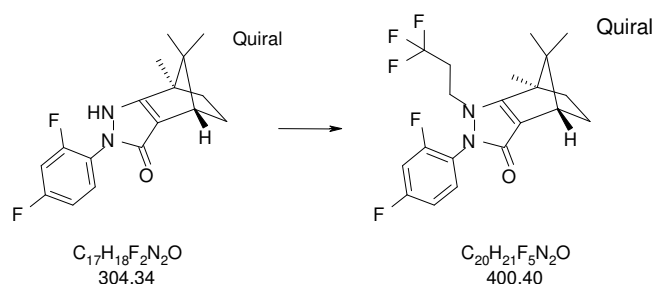
trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (313 mg, 66%) como un sólido blanco. APCI(+)-MS (M+H) 345.

5 **Ejemplo 87:** (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-metil-butil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



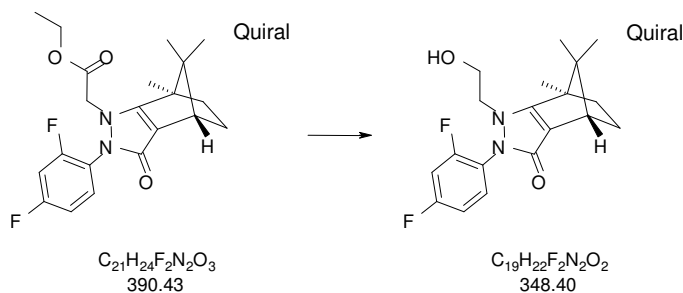
10 Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 600 mg, 1,97 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (770 mg, 2,1 mmol) y 1-bromo-3-metil-butano (2 mL, 16,7 mmol) en dimetilformamida (6 mL) se calentó un baño de aceite a 120°C durante 18 h. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (75 mL). La solución se lavó con agua (5 x 20 mL) y tiosulfato sódico acuoso (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-90% para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-metil-butil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (204 mg, 28%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 375.

15 **Ejemplo 88:** (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



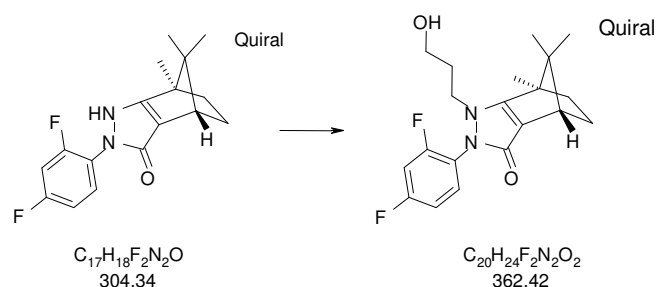
20 Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 200 mg, 0,66 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (190 mg, 0,51 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (Aldrich; 5,00 g, 28,25 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se calentó en un tubo de presión en un baño de aceite a 100°C durante 4 días. Se añadió una porción adicional de yoduro de tetrabutilamonio (190 mg, 0,51 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 días y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (150 mL) y la solución se lavó con agua (5 x 25 mL) y tiosulfato sódico acuoso (25 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 30-100%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron y el residuo se trituró con éter de petróleo. La mezcla se evaporó de nuevo y se secaron a 70°C bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (46 mg, 17%) como un sólido amarillo claro. ES(+)-MS (M+H) 401.

30 **Ejemplo 89:** (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



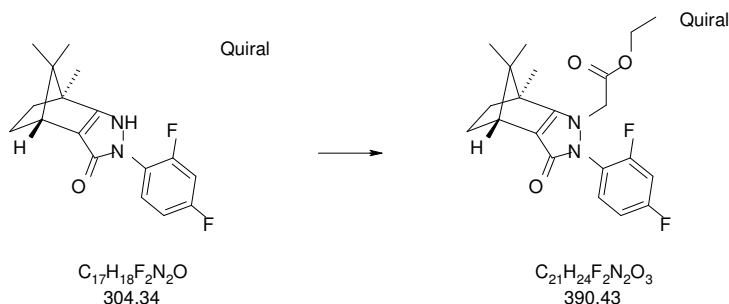
Una solución de hidruro de aluminio litio en tetrahidrofurano (Aldrich; 2 M; 80 μ L; 0,16 mmol) se añadió a una solución de [(4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-1-il]-acetato de etilo (Ejemplo 92; 57 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano seco (EMScience DriSolve; 700 μ L) durante 1 min, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (4 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso 2M (4 mL, 8 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo con diclorometano (50 mL) y el extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando una columna ISCO 4 g, eluyendo con metanol/acetato de etilo 0-10%. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron, se coevaporaron sucesivamente con metanol y éter, y luego se secaron bajo un vacío elevado a 75 °C para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (8 mg, 16%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 349.

Ejemplo 90: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(3-hidroxi-propil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



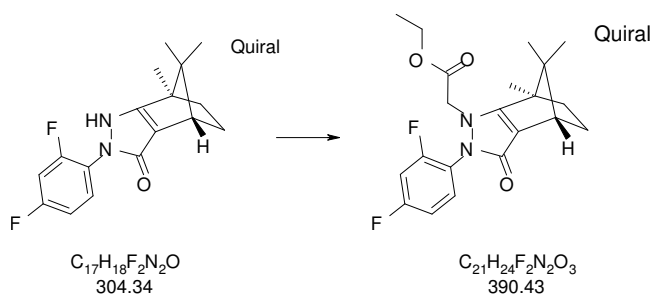
Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 355 mg, 1,17 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (220 mg, 0,60 mmol) y 3-bromo-1-propanol (450 μ L, 5,0 mmol) en dimetilformamida (4 mL) se calentó a 100 °C durante 21 h. Se añadió diclorometano (100 mL), y la solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso (25 mL), y agua (4 x 25 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), y se filtró. Se añadió gel de sílice y el solvente se evaporó. El material resultante se purificó utilizando una columna Isco 12 g, eluyendo con metanol/acetato de etilo 0-5%. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron, y se secaron bajo un vacío elevado a 95 °C toda la noche para proporcionar una goma que solidificó con rascado. De este modo se obtuvo (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(3-hidroxi-propil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (21 mg, 9%) como un sólido marrón claro. APCI(+)-MS (M+H) 363.

Ejemplo 91: [(4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-1-il]-acetato de etilo



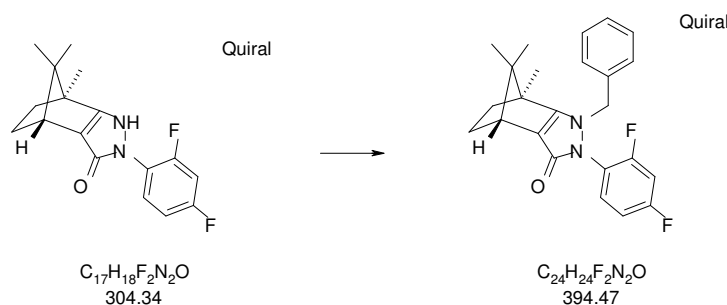
Una mezcla de (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 42; 355 mg, 1,16 mmol) and yodoacetato de etilo (700 μ L, 5,91 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100 °C durante 2 h. El solvente se evaporó, se añadió diclorometano (50 mL) y la solución se lavó con agua/tiosulfato sódico acuoso 1:1 (25 mL). La fase acuosa se reextrajo con diclorometano (2 x 25 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, se purificó utilizando una columna Isco 12 g, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 40-100%, y se secó bajo un vacío elevado a 75 °C para proporcionar [(4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-1-il]-acetato de etilo (269 mg, 59%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 391.

Ejemplo 92: [(4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-1-il]-acetato de etilo



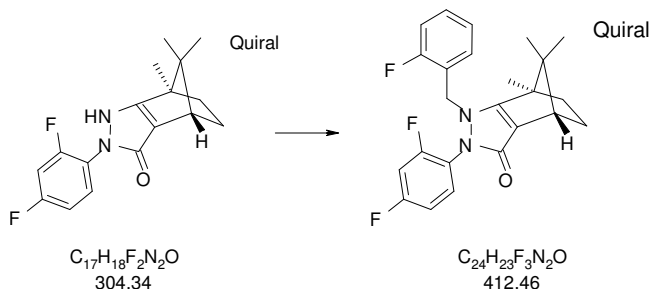
Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 256 mg, 0,84 mmol) y yodoacetato de etilo (500 μ L, 4,22 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100°C durante 2 h. El solvente se evaporó, se añadió diclorometano (75 mL) y la solución se lavó con agua/tiosulfato sódico acuoso 1:1 (25 mL). La fase acuosa se reextrajo con diclorometano (25 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, se purificó utilizando una columna Isco 12 g, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 40-100%, y se secó bajo un vacío elevado a 70°C toda la noche para proporcionar [(4S,7R)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-1-il]-acetato de etilo (130 mg, 40%) como un sólido amarillo claro. APCI(+)-MS (M+H) 391.

Ejemplo 93: (4R,7S)-1-Bencil-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una solución de (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 42; 213 mg, 0,7 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (271 mg, 0,7 mmol) y bromuro de bencilo (0,45 mL, 3,7 mmol) en dimetilformamida (1,4 mL) se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 24 h y entonces se dejó a temperatura ambiente durante 24 h más. El solvente se evaporó y se añadió acetato de etilo. La solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10% y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc. Burlington, WI) con una columna de gel de sílice RS-12G, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 10-100%, para proporcionar una espuma marrón claro. Ésta se disolvió en etanol y la solución se trató con carbón activado (15 mg) y se calentó a 50°C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el Celite se lavó con etanol. Los filtrados combinados se evaporaron y la espuma resultante se secó bajo un vacío elevado para proporcionar (4R,7S)-1-bencil-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (220 mg, 80%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 395.

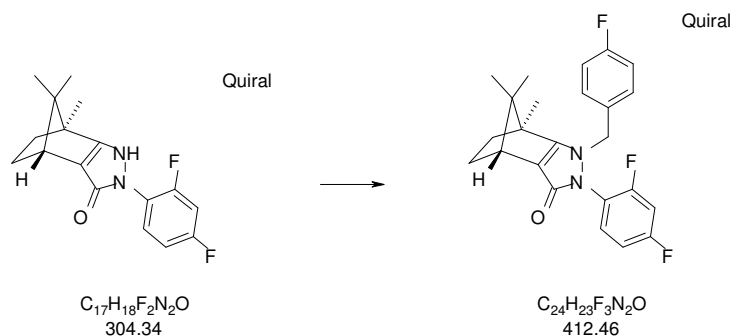
Ejemplo 94: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-phenil)-1-(2-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 100 mg, 0,33 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (85 mg, 0,23 mmol) y bromuro de 2-fluoro-bencilo (164 μ L, 1,3 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se calentó a 100°C toda la noche. Se añadieron diclorometano (50 mL) y una mezcla de agua (13 mL) y salmuera (6 mL). La fase orgánica se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10% (20 mL), y

salmuera (20 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 50-60%, para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(2-fluorobencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (106 mg, 78%) como un sólido pálido. ES(+)-MS (M+H) 413.

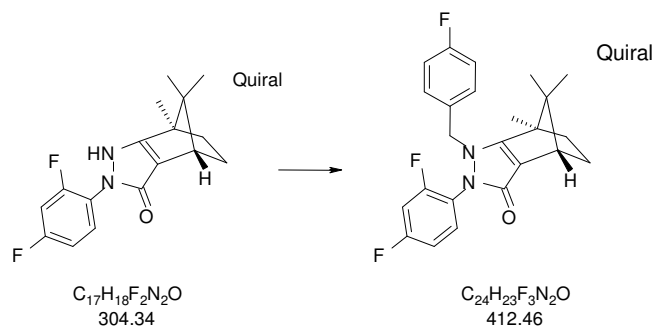
5 **Ejemplo 95: (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



10 Una solución de (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 42; 152 mg, 0,5 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (195 mg, 0,52 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (0,33 mL, 2,57 mmol) en dimetilformamida (1 mL) se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 9 h. El solvente se evaporó y se añadió acetato de etilo. La solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10% y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando un equipo Analogix Intelliflash 280 (Analogix, Inc. Burlington, WI)

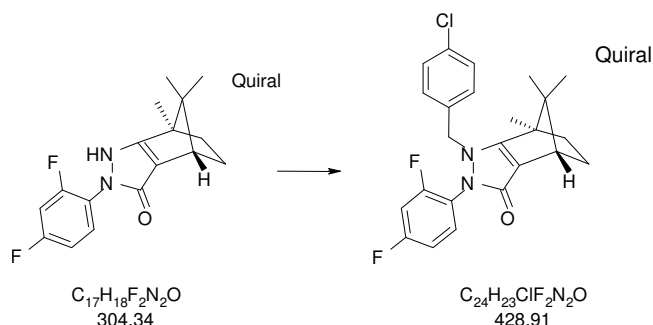
15 con una columna de gel de sílice RS-12G, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-100%, para proporcionar (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (167 mg, 81%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 395.

20 **Ejemplo 96: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



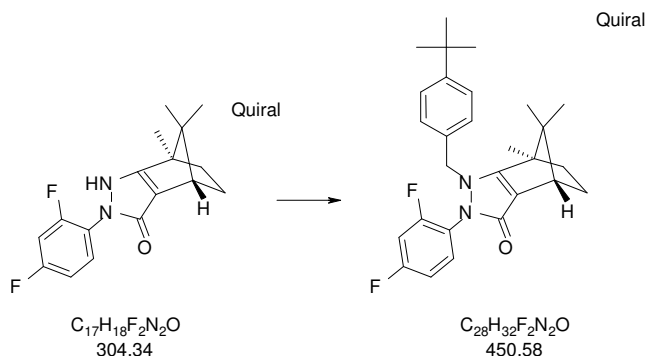
Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 100 mg, 0,33 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (85 mg, 0,23 mmol) y bromuro de 4-fluoro-bencilo (164 µL, 1,3 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se calentó a 100 °C toda la noche. Se añadieron diclorometano (50 mL) y una mezcla de agua (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10% (20 mL), y salmuera (20 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 50-60%, para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (105 mg, 78%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 413.

30 **Ejemplo 97: (4S,7R)-1-(4-Cloro-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



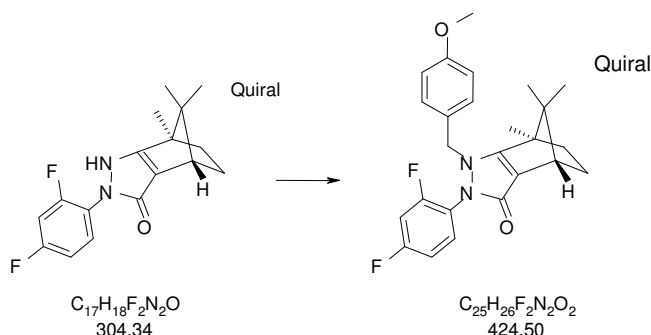
Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 150 mg, 0,49 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (181 mg, 0,49 mmol) y bromuro de 4-clorobencilo (400 mg, 1,95 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se calentó a 80 °C durante 4 días. El solvente se evaporó, se añadió diclorometano (50 mL) y la solución se lavó con agua (2 x 20 mL), tiosulfato sódico acuoso saturado (20 mL), y salmuera (20 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 60-70%, y se secaron bajo un vacío elevado toda la noche para proporcionar un sólido blanquecino. Éste se disolvió en etanol y la solución se trató con carbón vegetal, entonces se filtró a través de Celite y se evaporó. La RMN 1H indicó que había algo de yoduro de tetrabutilamonio presente. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y la solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso saturado (25 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se sometió a cromatografía, eluyendo con acetato de etilo 75%/éter de petróleo, para proporcionar (4S,7R)-1-(4-cloro-bencil)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (100 mg, 48%). APCI(+)-MS (M+H) 429.

Ejemplo 98: (4S,7R)-1-(4-terc-Butil-bencil)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



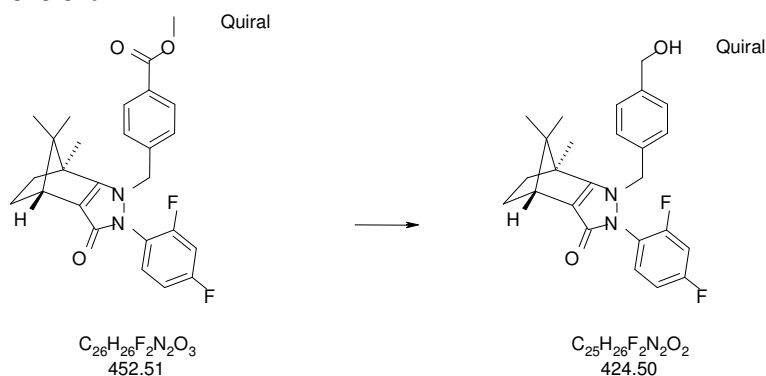
Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 150 mg, 0,49 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (181 mg, 0,49 mmol) y bromuro de 4-terc-butylbencilo (360 µL, 1,96 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se calentó a 80 °C durante 4 días. El solvente se evaporó, se añadió diclorometano (50 mL) y la solución se lavó con agua (2 x 20 mL), tiosulfato sódico acuoso saturado (20 mL), y salmuera (20 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 60-70%, y se secó bajo un vacío elevado toda la noche para proporcionar una espuma amarillo pálido. Ésta se disolvió en etanol y se trató con carbón vegetal. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se evaporó y se secó bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-1-(4-terc-butyl-bencil)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (151 mg, 68%). APCI(+)-MS (M+H) 451.

Ejemplo 99: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-phenil)-1-(4-metoxi-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



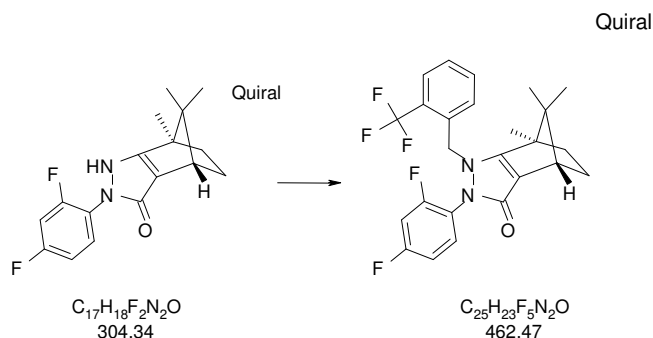
Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 150 mg, 0,49 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (181 mg, 0,49 mmol) y bromuro de 4-metoxibencilo (280 μ L, 1,94 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se calentó a 80°C toda la noche. El solvente se evaporó, se añadió diclorometano (50 mL) y la solución se lavó con agua (2 x 20 mL), tiosulfato sódico acuoso saturado (20 mL), y salmuera (20 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 60-75%, y se secó bajo un vacío elevado toda la noche para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (162 mg, 78%). APCI(+)-MS (M+H) 425.

Ejemplo 100: (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-hidroximetil-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



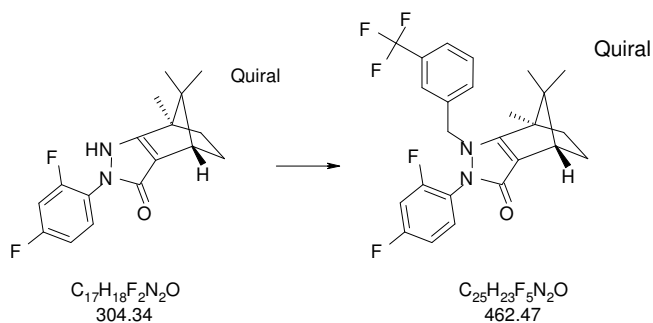
Una mezcla de 4-[(4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-1-ilmetil]-benzoato de metilo (Ejemplo 104; 189 mg, 0,42 mmol) y borohidruro sódico pulverizado (102 mg, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se calentó a 65°C durante 15 min. Se añadió metanol (2 mL) gota a gota durante un periodo de 2 min y se detectó evolución de gas. La mezcla se calentó a 65°C durante 1 h, y entonces se añadió una porción adicional de metanol (1 mL). La mezcla se calentó a 65°C durante 1 h, y entonces se añadió una porción adicional de borohidruro sódico (ca. 50 mg). La mezcla se calentó a 65°C durante 1 h, y entonces se añadió una porción adicional de borohidruro sódico (ca. 50 mg). La mezcla se calentó a 65°C durante 1 h, y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (6 mL) y diclorometano (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió agua/salmuera 1:1 (20 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó utilizando una columna Isco 12 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 75-100%. Las fracciones que contenían el producto se concentraron, se coevaporaron con éter y éter de petróleo, y entonces se secaron bajo un vacío elevado a 50°C toda la noche proporcionando (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(4-hidroximetil-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (76 mg, 43%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 425.

Ejemplo 101: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



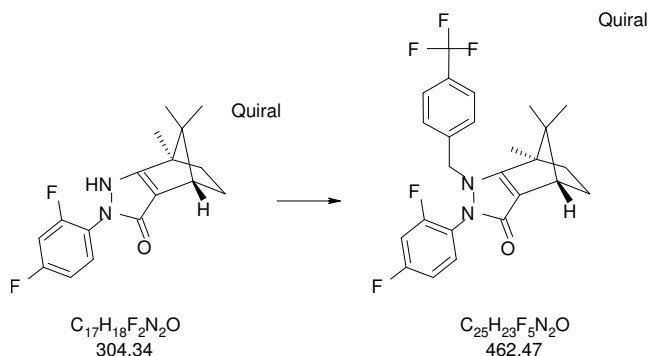
- 5 Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 100 mg, 0,33 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (120 mg, 0,32 mmol) y bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo (200 μ L, 1,3 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se calentó a 100°C toda la noche. Se añadió diclorometano (50 mL) y la solución se lavó con agua/salmuera 1:1 (20 mL), tiosulfato sódico acuoso, agua, y salmuera. La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 50-70%, para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (52 mg, 34%) como un sólido blanco. APCI(+)-MS (M+H) 463.

15 **Ejemplo 102: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



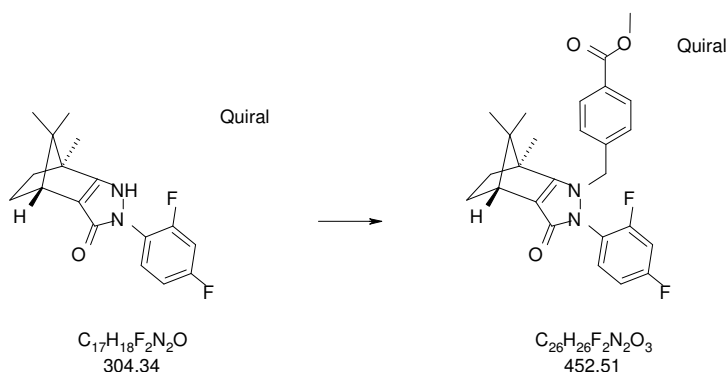
- 20 Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 100 mg, 0,33 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (85 mg, 0,23 mmol) y bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo (200 μ L, 1,3 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se calentó a 100°C toda la noche. Se añadió diclorometano (50 mL) y la solución se lavó con agua (3 x 20 mL), tiosulfato sódico acuoso al 50% (20 mL), y salmuera (20 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 50-100%, para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (108 mg, 71%) como un sólido blanco. APCI(+)-MS (M+H) 463.

25 **Ejemplo 103: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(4-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



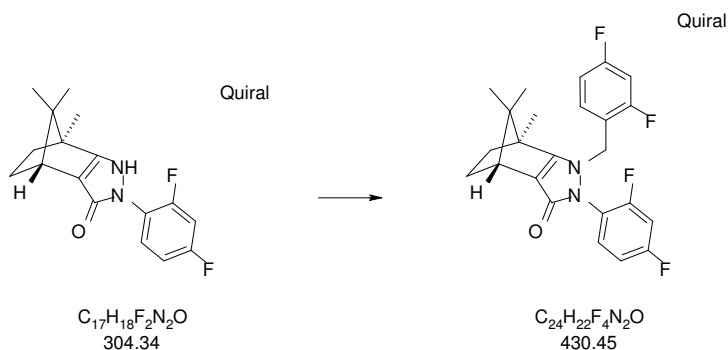
Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 100 mg, 0,33 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (85 mg, 0,23 mmol) y bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (315 mg, 1,3 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se calentó a 100 °C toda la noche. Se añadieron diclorometano (50 mL) y una mezcla de agua (13 mL) y salmuera (6 mL). La fase orgánica se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10% (20 mL), y salmuera (20 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo 50%/éter de petróleo, para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(4-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (58 mg, 38%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 463.

Ejemplo 104: 4-[(4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-1-ilmetil]-benzoato de metilo



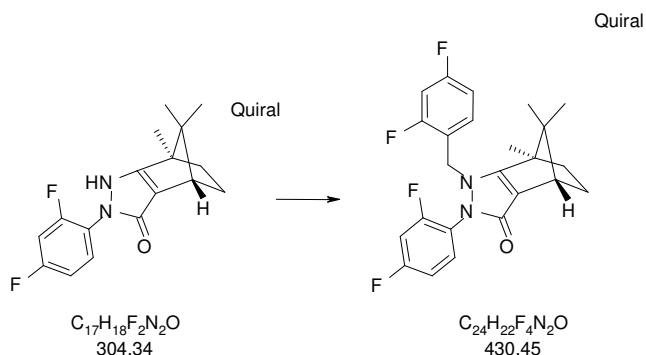
Una solución de (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 42; 300 mg, 0,99 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (270 mg, 0,7 mmol) y 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,00 g, 4,37 mmol) en dimetilformamida (10 mL) se calentó a 100 °C durante 3 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara. Se añadió diclorometano (100 mL), y la solución se lavó con (5 x 25 mL), tiosulfato sódico acuoso (25 mL), y salmuera (25 mL), se secó (sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó). El residuo se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50-100%. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y entonces se secaron bajo un vacío elevado a 50 °C proporcionando 4-[(4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-1-ilmetil]-benzoato de metilo (219 mg, 49%) como un sólido amarillo pálido. ES(+)-MS (M+H) 453.

Ejemplo 105: (4R,7S)-1-(2,4-Difluoro-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



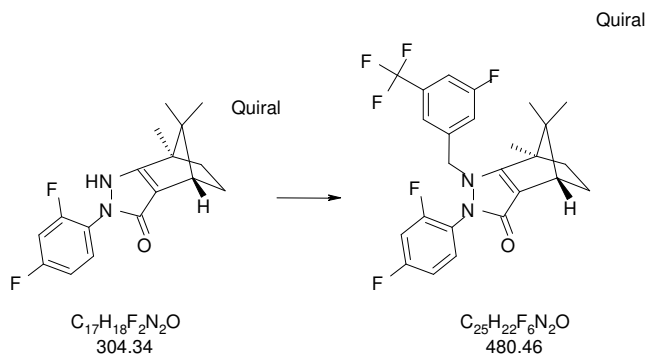
Una solución de (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 42; 101 mg, 0,33 mmol), yoduro de sodio (53 mg, 0,35 mmol) y bromuro de 2,4-difluorobencilo (0,22 mL, 1,68 mmol) en dimetilformamida (0,8 mL) se calentó por radiación microondas a 150 °C durante 1 h. Se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10% (tres veces), se secó (sulfato sódico), se filtró, se evaporó, y se purificó en una columna de gel de sílice RS-4g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-100% para proporcionar (4R,7S)-1-(2,4-Difluoro-bencil)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (82 mg, 58%) como una espumamarrón claro. ES(+)-MS (M+H) 431.

10 **Ejemplo 106: (4S,7R)-1-(2,4-Difluoro-bencil)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 500 mg, 1,64 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (605 mg, 1,64 mmol) y bromuro de 2,4-difluorobencilo (840 μ L, 6,54 mmol) en dimetilformamida (10 mL) se calentó a 100 °C toda la noche. Se añadió diclorometano (250 mL) y la solución se lavó con agua (3 x 100 mL), tiosulfato sódico acuoso (100 mL), y salmuera (100 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 45-50%. Fracciones homogéneas del producto se concentraron para proporcionar un aceite que se coevaporó con etanol y luego se mantuvo bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-1-(2,4-difluoro-bencil)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (508 mg, 71%). APCI(+)-MS (M+H) 431.

25 **Ejemplo 107: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-phenil)-1-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**

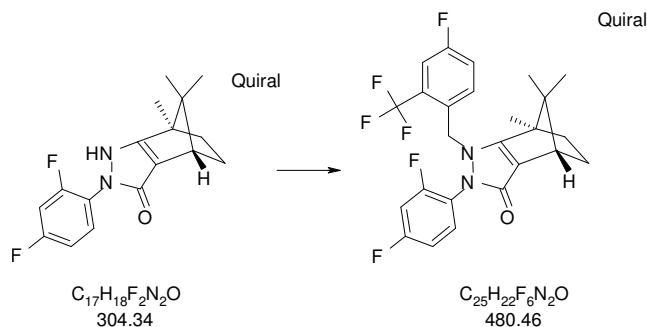


Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-phenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 25 mg, 0,08 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,08 mmol) y bromuro de 3-fluoro-5-trifluorometil-

bencilo (75 mg, 0,29 mmol) en dimetilformamida (1 mL) se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y la solución se lavó con agua/salmuera (1:1; 20 mL), agua (2 x 20 mL), tiosulfato sódico (20 mL) y salmuera (20 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo 50%/éter de petróleo, para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (21 mg, 53%) como un sólido blanquecino. APCI(+)-MS (M+H) 481.

Ejemplo 108: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

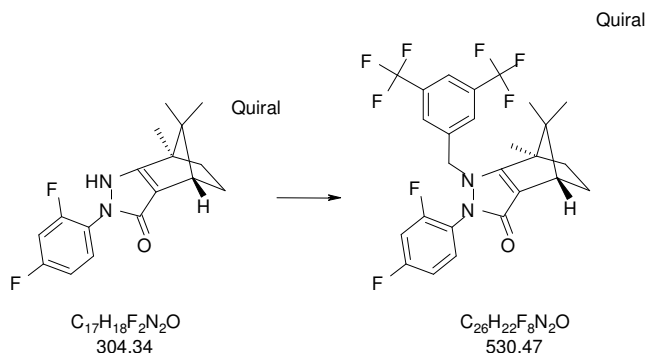
10



Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 100 mg, 0,33 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (120 mg, 0,32 mmol) y bromuro de 4-fluoro-2-(trifluorometil)bencilo (204 μ L, 1,3 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se calentó a 100°C toda la noche. Se añadió diclorometano (50 mL) y la solución se lavó con agua/salmuera 1:1 (2 x 25 mL), tiosulfato sódico acuoso, agua, y salmuera. La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo 50%/éter de petróleo, para proporcionar un aceite naranja. La RMN 1H mostró que este aceite contenía algo de dimetilformamida. El aceite se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con agua (3 x 10 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, entonces se coevaporó con éter de etilo y diclorometano, y se mantuvo bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (63 mg, 40%) como una espuma pálida. APCI(+)-MS (M+H) 481.

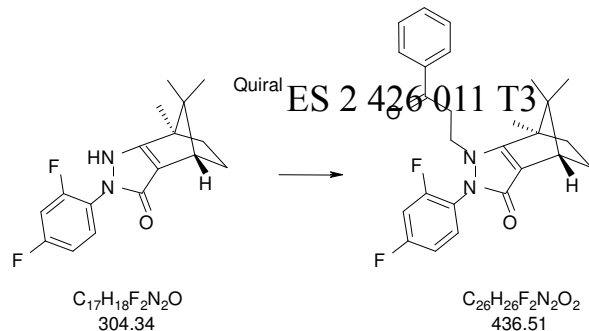
Ejemplo 109: (4S,7R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

25



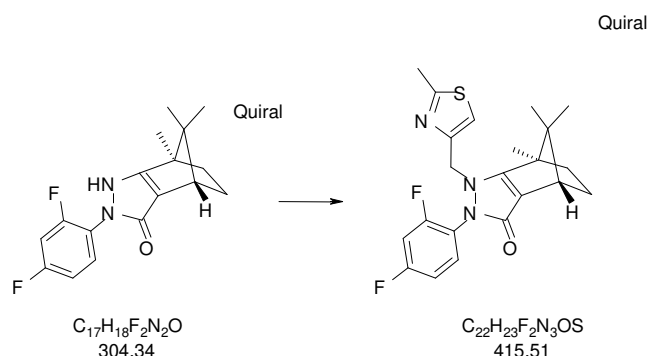
Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 100 mg, 0,33 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (120 mg, 0,32 mmol) y bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (240 μ L, 1,3 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se calentó a 100°C toda la noche. Se añadió diclorometano (50 mL) y la solución se lavó con agua/salmuera 1:1 (20 mL), agua (2 x 20 mL), tiosulfato sódico acuoso (20 mL), y salmuera (20 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 45-50%, para proporcionar un aceite. El aceite se coevaporó con etanol, y el residuo se mantuvo bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (128 mg, 73%) como un sólido blanco. APCI(+)-MS (M+H) 531.

Ejemplo 110: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-oxo-3-fenil-propil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



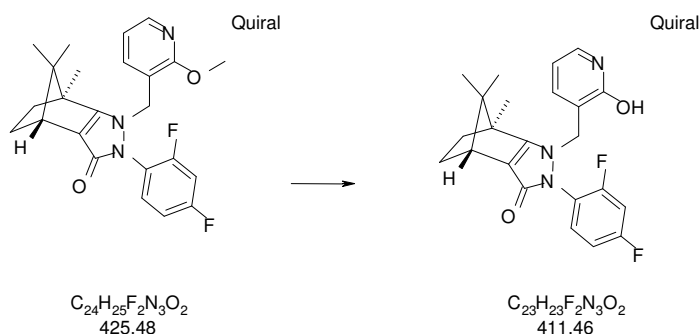
Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 330 mg, 1,08 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (400 mg, 1,08 mmol) y 3-cloropropiofenona (Acros; 820 mg, 4,86 mmol) en dimetilformamida (6 mL) se calentó a 100°C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (100 mL) y la solución se lavó con agua (4 x 25 mL), tiosulfato sódico acuoso (25 mL), y salmuera (25 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexano 50-100%. El material resultante se secó bajo un vacío elevado a 70°C durante 3 h para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-oxo-3-fenil-propil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (290 mg, 61%) como un sólido tostado. APCI(+)-MS (M+H) 437.

Ejemplo 111: (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 14; 100 mg, 0,33 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (120 mg, 0,32 mmol) y 4-(clorometil)-2-metiltiazol (Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK; 197 mg, 1,3 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se calentó a 100°C toda la noche. Se añadió diclorometano (50 mL) y la solución se lavó con agua/salmuera 1:1 (2 x 25 mL) y los lavados acuosos combinados se reextrajeron con diclorometano (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con tiosulfato sódico acuoso saturado (50 mL), y salmuera (50 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo 50-70%/éter de petróleo, para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (59 mg, 43%) como un sólido tostado claro. APCI(+)-MS (M+H) 416.

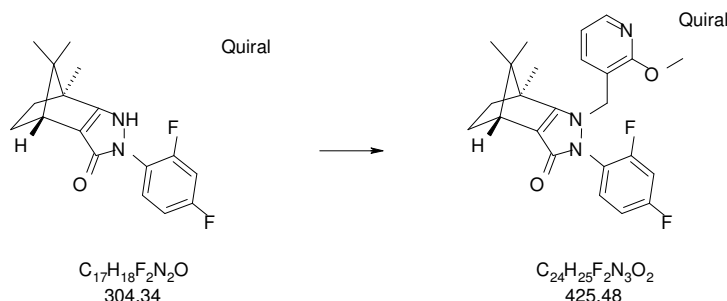
Ejemplo 112: (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-piridin-3-ilmetil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una mezcla de (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Ejemplo 113; 149 mg, 0,35 mmol), etanol (440 µL) y ácido clorhídrico acuoso concentrado (440 µL) se calentó a 75°C toda la noche, y entonces a ~100°C durante 40 min. Se añadió agua (10mL) y la mezcla se neutralizó a pH 7-8 mediante la adición gota a gota de una solución de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, se purificaron utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/diclorometano 3-4%, y entonces se secaron en un horno de vacío duran-

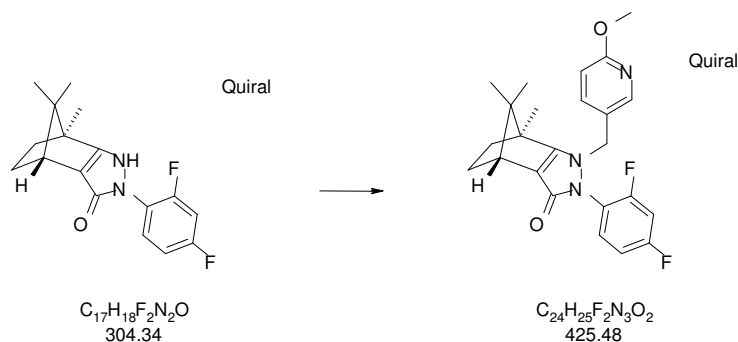
te 3 días para proporcionar (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-piridin-3-ilmetil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (108 mg, 75%) como un sólido blanquecino. APCI(+)-MS (M+H) 412.

5 **Ejemplo 113: (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



10 Una mezcla de (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 42; 476 mg, 1,56 mmol), 3-clorometil-2-metoxi-piridina (Intermedio 51; 989 mg, 6,3 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (580 mg, 1,6 mmol) en dimetilformamida (16 mL) se calentó a 100 °C durante 48 h. El solvente se evaporó y diclorometano (250 mL) se añadió. La solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso concentrado (2 x 100 mL), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 mL), agua (6 x 500 mL) y salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando un equipo Biotage 40L, eluyendo con metanol /diclorometano 1-2% para proporcionar un material oleoso. Este material se secó en una bomba de vacío, se coevaporó tres veces con etanol, y finalmente se dejó de nuevo bajo un vacío elevado para proporcionar (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (201 mg, 30%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 426.

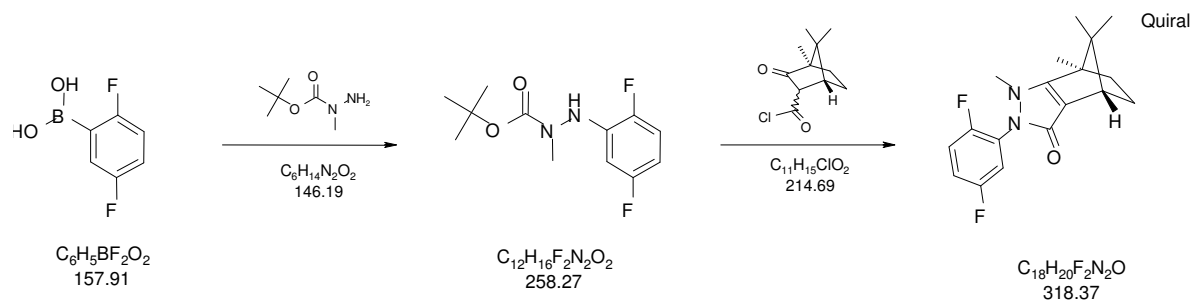
20 **Ejemplo 114: (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



25 Una mezcla de (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 42; 480 mg, 1,6 mmol), 5-clorometil-2-metoxi-piridina (Intermedio 50; 995 mg, 6,3 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (583 mg, 1,6 mmol) en dimetilformamida (63 mL) se calentó a 100 °C durante 48 h. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (150 mL). La solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso saturado (200 mL), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (200 mL) y salmuera (200 mL), se secó (sulfato sódico), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando un equipo Biotage 40M, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-50% y luego metanol/diclorometano 2%, para proporcionar un producto bruto que contiene algo de yoduro de tetrabutilamonio. Este material se recogió en diclorometano (50 mL) y se lavó con dimetilformamida al 5% en agua (2 x 100 mL) y agua (5 x 100 mL). La fase orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se evaporó para proporcionar (4R,7S)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (59 mg, 9%). APCI(+)-MS (M+H) 426.

35 **Ejemplo 115: (4S,7R)-2-(2,5-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**

40



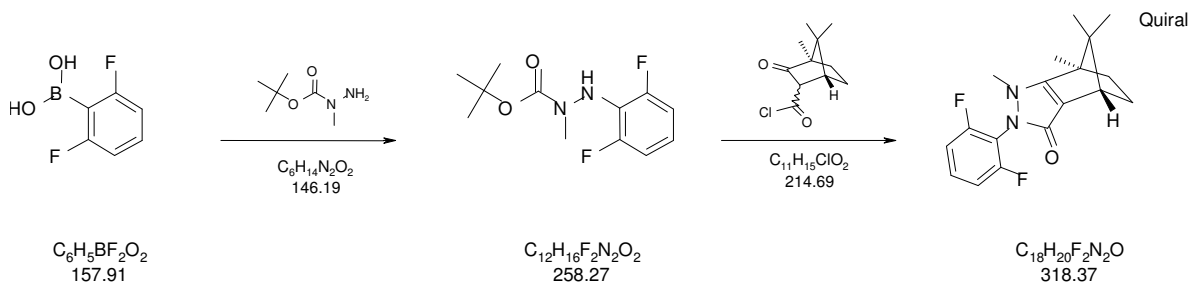
Paso 1: *N*-(2,5-Difluoro-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 500 mg, 3,4 mmol), ácido 2,5-difluorofenilborónico (Aldrich; 529 mg, 3,35 mmol), acetato de cobre(II) (621 mg, 3,4 mmol) y trietilamina (480 μ L, 3,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 3 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-40%, para proporcionar *N*-(2,5-difluoro-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (305 mg, 35%) como un aceite incoloro.

Paso 2: (4S,7R)-2-(2,5-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió trietilamina (1 mL, 7,2 mmol) gota a gota a una solución de *N*-(2,5-difluoro-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (305 mg, 1,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y entonces una solución de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 800 mg, 3,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (14 mL) se añadió durante 2 min. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 1 h. Se permitió que la solución se enfriara y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 6 mL, 24 mmol) y la mezcla se calentó en reflujo durante 1,5 h y entonces se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar una espuma amarilla. Ésta se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó de nuevo en un equipo ISCO, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50-90%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, se coevaporaron sucesivamente con metanol, y éter de dietilo, y entonces se secaron bajo un vacío elevado a 75°C toda la noche para proporcionar (4S,7R)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (105 mg, 27%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 319.

Ejemplo 116: (4S,7R)-2-(2,6-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Paso 1: *N*-(2,6-Difluoro-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 1,00 g, 6,8 mmol), ácido 2,6-difluorofenilborónico (Aldrich; 1,07 g, 6,8 mmol), acetato de cobre(II) (1,24 g, 6,8 mmol) y trietilamina (960 μ L, 6,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C toda la noche. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-25%, para proporcionar *N*-(2,6-difluoro-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (167 mg, 9%) como un aceite incoloro.

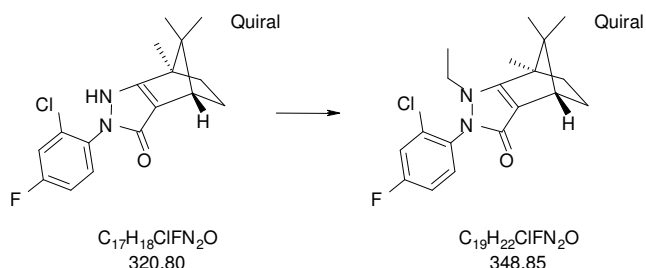
Paso 2: (4S,7R)-2-(2,6-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió trietilamina (300 μ L, 2,15 mmol) gota a gota a una solución preenfriada (0°C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 220 mg, 1,03 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y entonces una solución de *N*-(2,6-difluoro-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (167 mg, 0,65 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) se añadió durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 30 min, y luego en un baño de aceite a 50°C durante 1 h. Se permitió que la solución se enfriara y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 4 mL, 16 mmol) y la mezcla se calentó en reflujo durante 1,5 h y entonces se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (100 mL) y la mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (20 mL), se secaron (sulfato

de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-100%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y se coevaporaron sucesivamente con metanol y éter de dietilo. El residuo se secó toda la noche bajo un vacío elevado a 70 °C para proporcionar (4S,7R)-2-(2,6-difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (97 mg, 47%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 319.

5

Ejemplo 117: (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

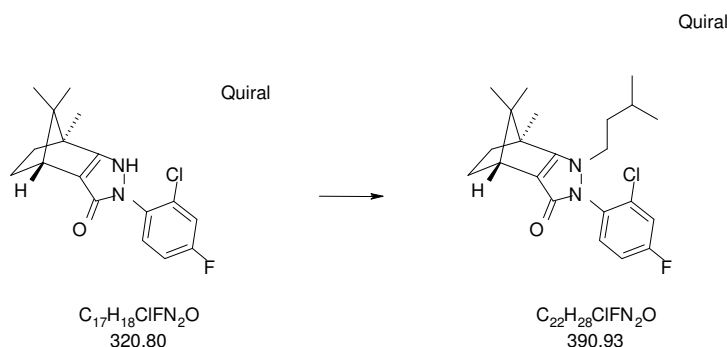


- 10 Una mezcla de (4S,7R)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 21; 200 mg, 0,62 mmol) y yodoetano (250 μ L, 3,1 mmol) en dimetilformamida (4 mL) se calentó a 95 °C toda la noche y entonces se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (50 mL). La solución se lavó con agua (2 x 20 mL), tiosulfato sódico acuoso saturado (20 mL), y salmuera (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 60-75%, para proporcionar (4S,7R)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (62 mg, 29%) como un sólido blanquecino. APCI(+)-MS (M+H) 349.

15

Ejemplo 118: (4R,7S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-metil-butil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

20

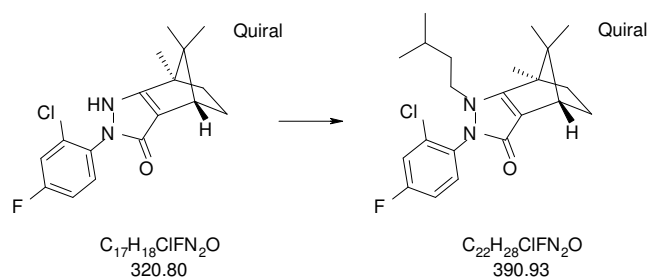


Una mezcla de (4R,7S)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 43; 150 mg, 0,47 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (174 mg, 0,47 mmol) y 1-yodo-3-metilbutano (230 μ L, 1,75 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se calentó a 80 °C durante 4 días. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (50 mL). La solución se lavó con agua (2 x 20 mL), tiosulfato sódico acuoso saturado (20 mL), y salmuera (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se concentró, se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 60-80%, y se secó bajo un vacío elevado toda la noche para proporcionar (4R,7S)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-metil-butil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (31 mg, 17%) como un aceite pegajoso. APCI(+)-MS (M+H) 391.

25

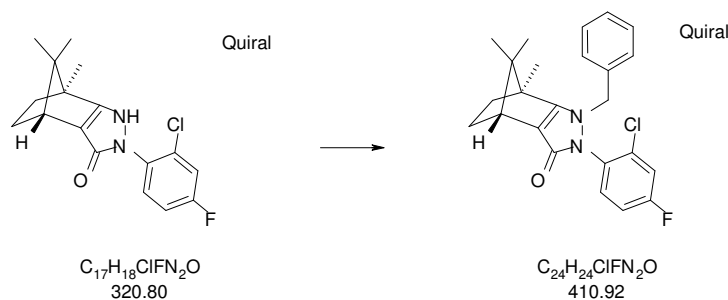
30

Ejemplo 119: (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-metil-butil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



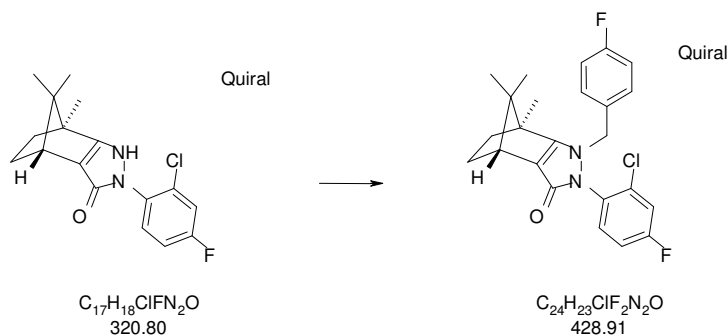
Una mezcla de (4S,7R)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 21; 200 mg, 0,62 mmol) y 1-yodo-3-metilbutano (410 μ L, 3,1 mmol) en dimetilformamida (4 mL) se calentó a 100°C toda la noche y entonces se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (50 mL). La solución se lavó con agua (2 x 20 mL), tiosulfato sódico acuoso saturado (20 mL), y salmuera (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se concentró, se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo 65%/éter de petróleo, y se secó bajo un vacío elevado a lo largo del fin de semana para proporcionar (4S,7R)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-metil-butil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (91 mg, 38%) como un sólido blanquecino. APCI(+)-MS (M+H) 391.

10 **Ejemplo 120: (4R,7S)-1-Bencil-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



Una mezcla de (4R,7S)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 43; 150 mg, 0,47 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (174 mg, 0,47 mmol) y bromuro de bencilo (223 μ L, 1,9 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se calentó a 80°C toda la noche y entonces se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (50 mL). La solución se lavó con agua (2 x 20 mL), tiosulfato sódico acuoso saturado (20 mL), y salmuera (20 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se filtró, se concentró, se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 60-70%, y se secaron bajo un vacío elevado toda la noche para proporcionar (4R,7S)-1-bencil-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (92 mg, 38%) como un sólido tostado claro. APCI(+)-MS (M+H) 411.

15 **Ejemplo 121: (4R,7S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



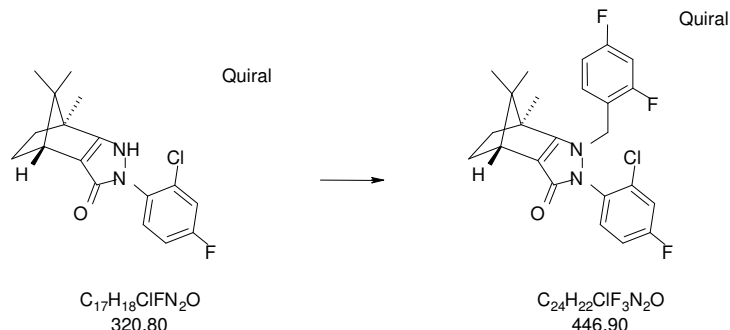
25 Una mezcla de (4R,7S)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 43; 150 mg, 0,47 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (174 mg, 0,47 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (230 μ L, 1,85 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se calentó a 80°C toda la noche. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (50 mL). La solución se lavó con agua (2 x 20 mL), tiosulfato sódico acuoso saturado (20 mL), y salmuera (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se concentró, se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 50-60%, y se secó bajo un vacío elevado durante 2 días para proporcionar (4R,7S)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (103 mg, 51%) como un sólido marrón claro. APCI(+)-MS (M+H) 429.

30 **Ejemplo 122: (4R,7S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**

35

40

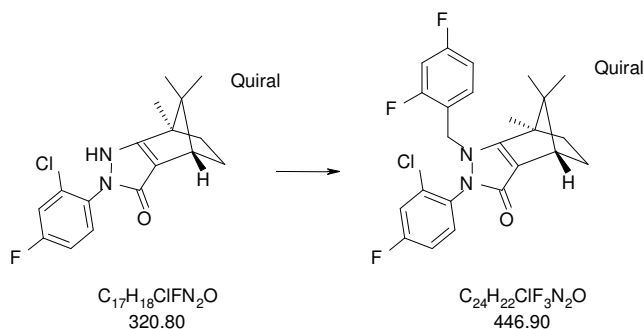
5



Una mezcla de (4R,7S)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 43; 150 mg, 0,47 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (174 mg, 0,47 mmol) y bromuro de 2,4-difluorobencilo (240 μ L, 1,9 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se calentó a 80 °C toda la noche. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (50 mL). La solución se lavó con agua (2 x 20 mL), tiosulfato sódico acuoso saturado (20 mL), y salmuera (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se concentró, se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 50-60%, y se secó bajo un vacío elevado toda la noche para proporcionar (4R,7S)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (123 mg, 59%) como un sólido marrón claro. APCI(+)-MS (M+H) 447.

15

Ejemplo 123: (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

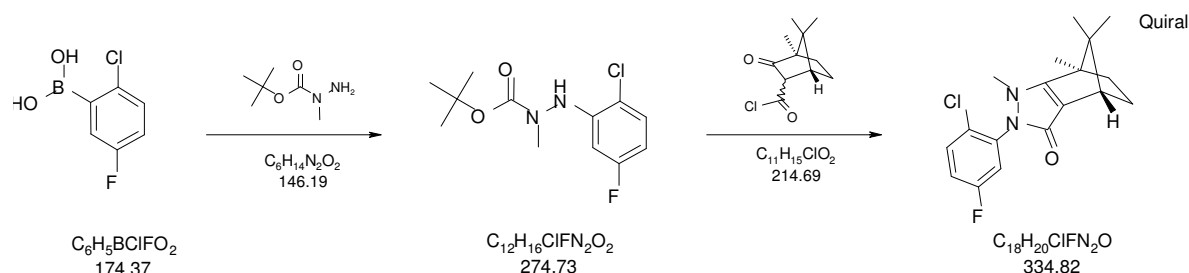


Una mezcla de (4S,7R)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 21; 200 mg, 0,62 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (229 mg, 0,62 mmol) y bromuro de 2,4-difluorobencilo (320 μ L, 2,5 mmol) en dimetilformamida (4 mL) se calentó a 80 °C toda la noche. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (50 mL). La solución se lavó con agua (2 x 20 mL), tiosulfato sódico acuoso saturado (20 mL), y salmuera (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 60-70%, para proporcionar (4S,7R)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (182 mg, 68%) como un sólido blanquecino. APCI(+)-MS (M+H) 447.

25

30

Ejemplo 124: (4S,7R)-2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



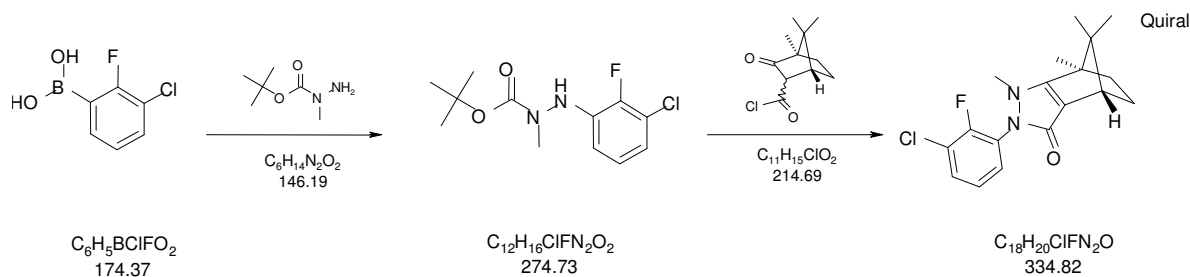
Paso 1: N'-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-N-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

Una mezcla de N-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 650 mg, 4,4 mmol), ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico (Aldrich; 760 mg, 4,35 mmol), acetato de cobre(II) (807 mg, 4,4 mmol) y trietilamina (623 μ L, 4,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (4,5 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 3 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-40%, para proporcionar N-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-N-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (322 mg, 27%) como un aceite incoloro.

Paso 2: (4S,7R)-2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió trietilamina (1 mL, 7,2 mmol) gota a gota a una solución de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxobiciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 800 mg, 3,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y entonces se añadió una solución de N-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-N-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (322 mg, 1,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (14 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 1 h. Se permitió que la solución se enfriara y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 6 mL, 24 mmol) y la mezcla se calentó en reflujo durante 1,5 h y entonces se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se purificó en un equipo ISCO, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50-100%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y el residuo se trató con éter que contenía una pequeña cantidad de metanol. El sólido se eliminó por filtración. LA RMN 1H mostró producto más clorhidrato de trietilamina. Este material se disolvió en diclorometano y se lavó cinco veces con agua, y luego con carbonato sódico acuoso saturado, y finalmente con salmuera. La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se secó bajo un vacío elevado para proporcionar (4S,7R)-2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (219 mg, 55%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 335.

Ejemplo 125: (4S,7R)-2-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Paso 1: N-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-N-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

Una mezcla de N-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 500 mg, 3,4 mmol), ácido 3-cloro-2-fluorofenilborónico (Aldrich; 584 mg, 3,35 mmol), acetato de cobre(II) (621 mg, 3,4 mmol) y trietilamina (480 μ L, 3,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 3 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-40%, para proporcionar N-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-N-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (434 mg, 46%) como un aceite incoloro que solidificó en reposo.

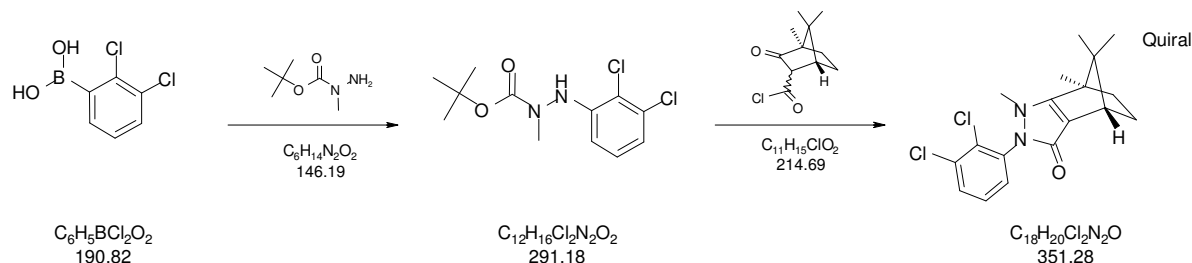
Paso 2: (4S,7R)-2-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió trietilamina (1 mL, 7,2 mmol) gota a gota a una solución de N-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-N-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (434 mg, 1,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y entonces se añadió una solución de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxobiciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 800 mg, 3,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (14 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 1 h. Se permitió que la solución se enfriara y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 6 mL, 24 mmol) y la mezcla se calentó en reflujo durante 1,5 h y entonces se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se purificó en un equipo ISCO, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 30-100%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y se coevaporaron con metanol. El residuo se trituró con éter/hexano y el solvente se eliminó con una pipeta. El sólido

do se secó bajo un vacío elevado a 90°C para proporcionar (4S,7R)-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (37 mg, 7%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 335.

5

Ejemplo 126: (4S,7R)-2-(2,3-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Paso 1: N'-(2,3-Dicloro-fenil)-N-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 1,00 g, 6,8 mmol), ácido 2,3-diclorofenilborónico (Lancaster; 1,29 g, 6,8 mmol), acetato de cobre(II) (1,24 g, 6,8 mmol) y trietilamina (960 µL, 6,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 3 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo 10%/hexanos, para proporcionar *N*-(2,3-dicloro-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (775 mg, 39%) como un sólido.

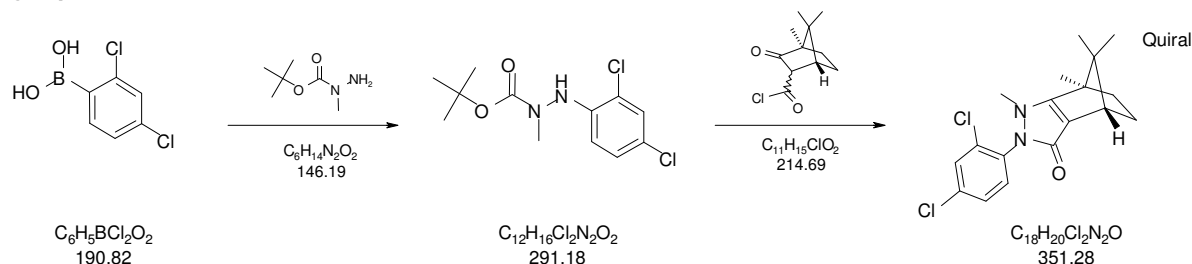
15

Paso 2: (4S,7R)-2-(2,3-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió trietilamina (1,3 mL, 9,33 mmol) gota a gota a una solución preenfriada (0°C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 905 mg, 4,22 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) durante 1 min. Se añadió una solución de *N*-(2,3-dicloro-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (775,8 mg, 2,66 mmol) en 1,2-dicloroetano (14 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 15 min, y luego en un baño de aceite a 50°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 10 mL, 40 mmol) y la mezcla se calentó en reflujo durante 1 h y se permitió que se enfriara. Se añadió diclorometano (150 mL) y la mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (30 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando una columna ISCO 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-100%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y entonces se coevaporaron con metanol y luego éter de dietilo. El residuo se secó bajo un vacío elevado a 70°C toda la noche para proporcionar (4S,7R)-2-(2,3-dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (332 mg, 36%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 351.

25

Ejemplo 127: (4S,7R)-2-(2,4-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Paso 1: N'-(2,4-Dicloro-fenil)-N-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 0,50 g, 3,4 mmol), ácido 2,4-diclorofenilborónico (Lancaster; 645 mg, 3,4 mmol), acetato de cobre(II) (621 mg, 3,4 mmol) y trietilamina (480 µL, 3,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 2 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo 10%/hexanos, para proporcionar *N*-(2,4-dicloro-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (380 mg, 34%) como un aceite incoloro.

35

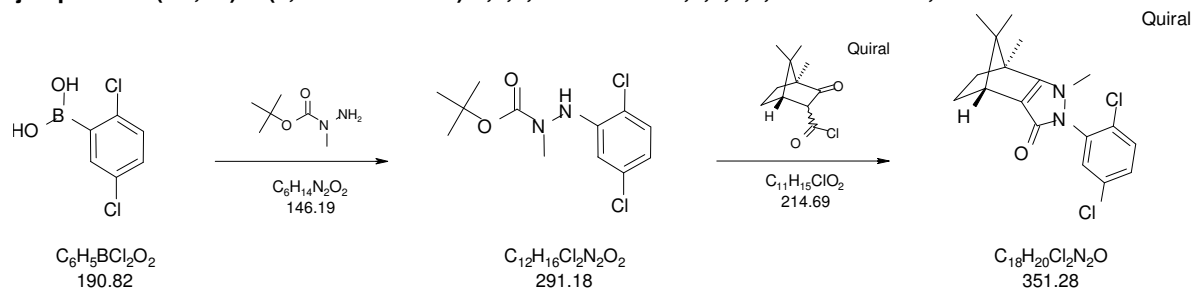
Paso 2: (4S,7R)-2-(2,4-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió trietilamina (450 µL, 3,2 mmol) gota a gota a una solución preenfriada (0°C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 361 mg, 1,68 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y entonces se añadió una solución de *N*-(2,4-dicloro-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (310 mg, 1,07 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 30 min, y luego en un baño de aceite a 50°C durante 2 h. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 8 mL, 32 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 1 h y entonces se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadió

45

5 diclorometano (100 mL) y la mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-50%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y se coevaporaron sucesivamente con metanol, éter de dietilo y éter de petróleo. El residuo se trituró con hexanos, y el sólido se secó toda la noche bajo un vacío elevado a 70 °C y entonces a 85 °C durante 1 h para proporcionar (4*S*,7*R*)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (175 mg, 45%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 351.

Ejemplo 128: (4*R*,7*S*)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

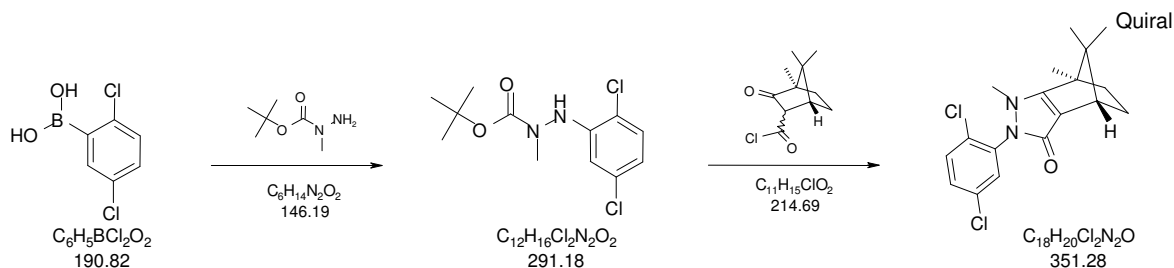


10 Paso 1: *N*-(2,5-Dicloro-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo
Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 650 mg, 4,45 mmol), ácido 2,5-diclorofenilborónico (Aldrich; 831 mg, 4,36 mmol), acetato de cobre(II) (807 mg, 4,45 mmol) y trietilamina (623 µL, 4,45 mmol) en 1,2-dicloroetano (4,5 mL) se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 3 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-40%, para proporcionar *N*-(2,5-dicloro-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (592 mg, 46%) como un aceite amarillo que solidificó en reposo.

20 Paso 2: (4*R*,7*S*)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona
Se añadió trietilamina (440 µL, 3,2 mmol) a una solución de cloruro de (1*S*,4*S*)-4,7,7-trimetil-3-oxobiciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 25; 329 mg, 1,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) durante 1 min. Entonces se añadió una solución de *N*-(2,5-dicloro-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (300 mg, 1,03 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y entonces se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 30 min. Se añadió una porción adicional de *N*-(2,5-dicloro-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (290 mg, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 1,5 h. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 8 mL, 32 mmol) y la mezcla se calentó un baño de aceite a 100 °C durante 1 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara, se añadió gel de sílice, el solvente se evaporó y la mezcla se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 60-100%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, se coevaporaron sucesivamente con metanol y éter de dietilo, y entonces se secaron bajo un vacío elevado a 95 °C para proporcionar (4*R*,7*S*)-2-(2,5-dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (24 mg, 37%) como un sólido amarillo pálido. ES(+)-MS (M+H) 351.

Ejemplo 129: (4*S*,7*R*)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

35 Procedimiento A

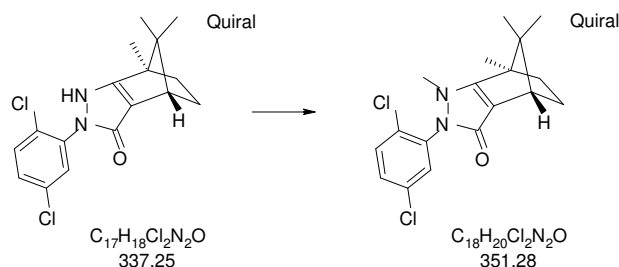


40 Paso 1: *N*-(2,5-Dicloro-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo
Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 1,00 g, 6,8 mmol), ácido 2,5-diclorofenilborónico (Aldrich; 1,28 g, 6,7 mmol), acetato de cobre(II) (1,24 g, 6,8 mmol) y trietilamina (0,96 mL, 6,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (7 mL) se calentó en un baño de aceite a 50 °C toda la noche. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-25%, para proporcionar *N*-(2,5-dicloro-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (750 mg, 38%) como un sólido blanquecino.

45 Paso 2: (4*S*,7*R*)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

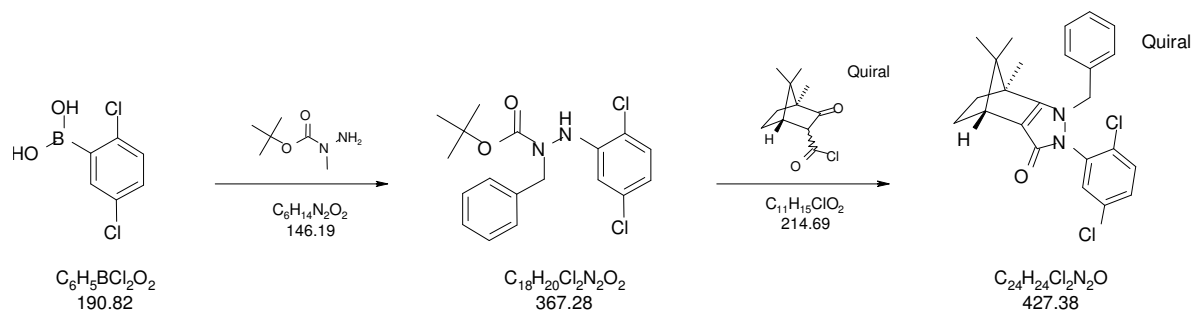
Se añadió trietilamina (1,2 mL, 8,6 mmol) gota a gota a una solución preenfriada (0°C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 880 mg, 4,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y entonces se añadió una solución de *N*-(2,5-dicloro-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (751 mg, 2,58 mmol) en 1,2-dicloroetano (14 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 30 min, y entonces en un baño de aceite a 50°C durante 30 min. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 8 mL, 32 mmol) y la mezcla se calentó en reflujo durante 1 h y entonces se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (150 mL) y la mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (30 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando una columna ISCO 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-100%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y se coevaporaron sucesivamente con metanol y éter de dietilo. El residuo se secó toda la noche bajo un vacío elevado a 70°C para proporcionar (4S,7R)-2-(2,5-dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (400 mg, 44%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 351.

Procedimiento B



Una mezcla de (4S,7R)-2-(2,5-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 44; 12,55 g, 37,2 mmol) y yodometano (12 mL, 193 mmol) en dimetilformamida (75 mL) se calentó a 100°C durante 3 h y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se evaporó, se añadió diclorometano (300 mL) y la solución se lavó con tiosulfato sódico acuoso saturado (100 mL), agua (2 x 100 mL), y salmuera (100 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía flash en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 50-100%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron y se añadió acetato de etilo (100 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y entonces se añadió hexano (300 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y entonces se enfrió hasta 0°C y se filtró. La pasta filtrada se lavó con hexano y se secó. El sólido se disolvió en etanol (100 mL) y se trató con carbón vegetal activado (0,8 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se filtró a través de celite, y entonces se evaporó. El residuo se secó a 70°C toda la noche para proporcionar (4S,7R)-2-(2,5-dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (9,18 g, 70%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 351.

Ejemplo 130: (4R,7S)-1-Bencil-2-(2,5-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Paso 1: *N*-Bencil-*N*-(2,5-dicloro-fenil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

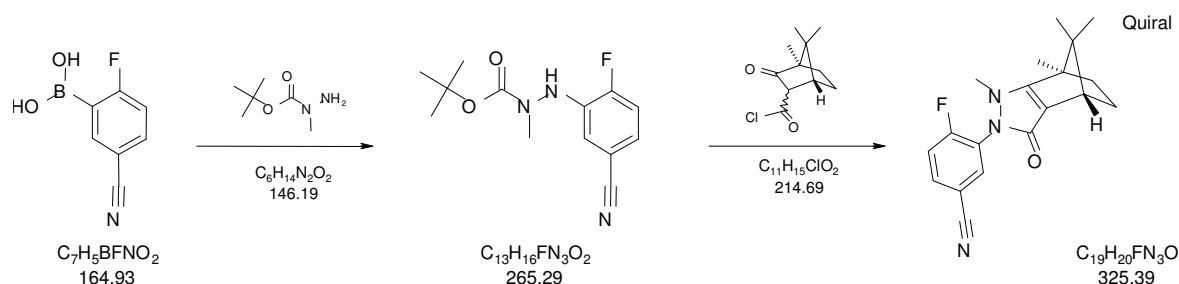
Una mezcla de *N*-bencil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 27; 444 mg, 2,0 mmol), ácido 2,5-diclorofenilborónico (Aldrich; 274 mg, 1,44 mmol), acetato de cobre(II) (363 mg, 2,0 mmol) y trietilamina (280 µL, 2,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 3 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-40%, para proporcionar *N*-bencil-*N*-(2,5-dicloro-fenil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (265 mg, 50%) como un aceite incoloro.

Paso 2: (4R,7S)-1-Bencil-2-(2,5-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió trietilamina (380 µL, 2,7 mmol) gota a gota a una solución de cloruro de (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-

biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 25; 318 mg, 1,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) durante 1 min. Entonces se añadió una solución de *N*-bencil-*N*-(2,5-dicloro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (265 mg, 0,72 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y entonces se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 45 min. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 4 mL, 16 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 1 h. Se añadió una porción adicional de HCl en dioxano (4 M; 2 mL, 8 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 2 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadió diclorometano (100 mL). La mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó en un equipo ISCO utilizando una columna 12 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 33-100%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, se coevaporaron con éter de dietilo y éter de petróleo, y entonces se secaron bajo un vacío elevado a 90 °C para proporcionar (4*R*,7*S*)-1-bencil-2-(2,5-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (10 mg, 3%) como un sólido amarillo pálido. ES(+)-MS (M+H) 427.

Ejemplo 131: 4-Fluoro-3-((4*S*,7*R*)-1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzonitrilo



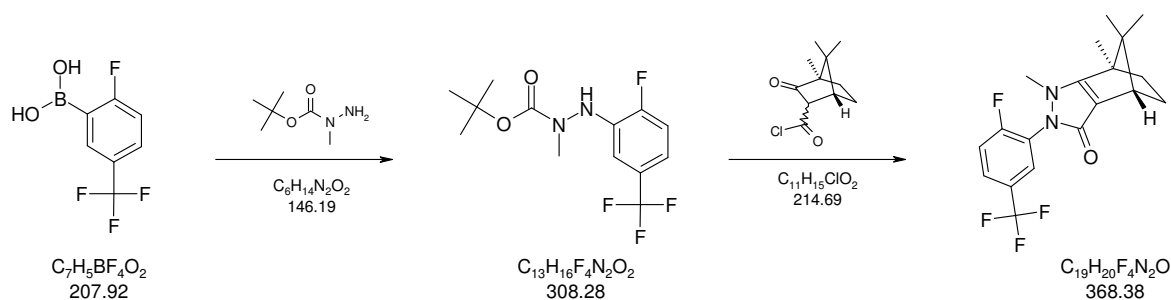
Paso 1: *N*'-(5-Ciano-2-fluoro-fenil)-*N*-metilhidrazina-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 1,00 g, 6,1 mmol), ácido 5-ciano-2-fluorofenilborónico (CombiBlocks; 1,00 g, 6,84 mmol), acetato de cobre(II) (1,1 g, 6,1 mmol) y trietilamina (2,1 mL, 15,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 3 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 10-50%, para proporcionar *N*-(5-ciano-2-fluoro-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (700 mg, 44%) como un aceite incoloro.

Paso 2: 4-Fluoro-3-((4*S*,7*R*)-1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzonitrilo

Se añadió trietilamina (1 mL, 7,2 mmol) gota a gota a a solución de cloruro de (1*R*,4*R*)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 1,00 g, 4,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y entonces se añadió una solución de *N*-(5-ciano-2-fluoro-fenil)-*N*-metil-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 2,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (14 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 1 h. Se permitió que la solución se enfriara y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 6 mL, 24 mmol) y la mezcla se calentó en reflujo durante 1,5 h y entonces se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar una espuma amarilla. Ésta se trituró con éter y luego éter de petróleo y el solvente se eliminó. El residuo se coevaporó con metanol y el éter de petróleo y entonces se purificó de nuevo en un equipo ISCO, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50-100%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, se coevaporaron sucesivamente con metanol, éter de dietilo, y éter de petróleo, y entonces se secaron bajo un vacío elevado a temperatura ambiente para proporcionar 4-fluoro-3-((4*S*,7*R*)-1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzonitrilo (84 mg, 10%) como una espuma blanca. APCI(+)-MS (M+H) 326.

Ejemplo 132: (4*S*,7*R*)-2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

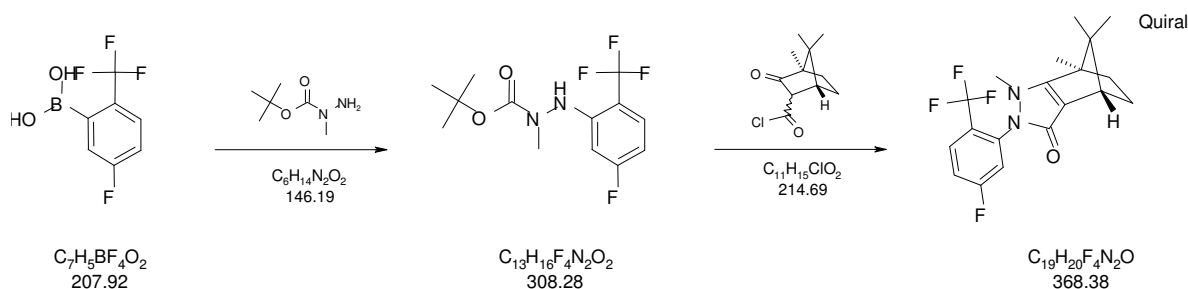


Paso 1: *N*-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 0,50 g, 3,4 mmol), ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilborónico (Aldrich; 561 mg, 3,4 mmol), acetato de cobre(II) (621 mg, 3,4 mmol) y trietilamina (480 μ L, 3,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 2 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo 10%/hexanos, para proporcionar *N*-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (310 mg, 31%) como un aceite incoloro que solidificó.

Paso 2: (4*S*,7*R*)-2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona
Se añadió trietilamina (518 μ L, 3,7 mmol) gota a gota a una solución preenfriada (0 °C) de cloruro de (1*R*,4*R*)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (418 mg, 1,95 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y entonces se añadió una solución de *N*-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (380 mg, 1,23 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 30 min, y luego en un baño de aceite a 50 °C durante 2 h. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 8 mL, 32 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 1 h, y entonces se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (100 mL) y la mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (20 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-50%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y luego se coevaporaron con éter y luego éter de petróleo. El residuo se trituró con hexanos, y el sólido se secó bajo un vacío elevado a 70 °C toda la noche y luego a 85 °C durante 1 h para proporcionar (4*S*,7*R*)-2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (142 mg, 30%) como un sólido amarillo claro. ES(+)-MS (M+H) 369.

Ejemplo 133: (4*S*,7*R*)-2-(5-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

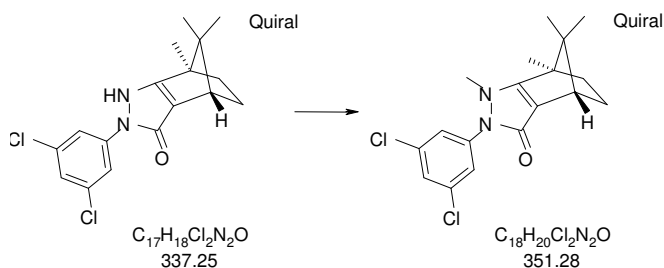


Paso 1: *N*-(5-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 400 mg, 2,74 mmol), ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilborónico (Cuschem, Inc., Yonkers, NY; 512 mg, 2,46 mmol), acetato de cobre(II) (497 mg, 2,74 mmol) y trietilamina (380 μ L, 2,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (18 mL) se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 2 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo 10%/hexanos, para proporcionar *N*-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (348 mg, 41%) como un aceite incoloro que solidificó.

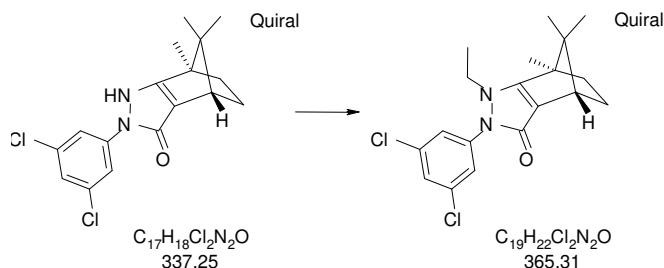
Paso 2: (4*S*,7*R*)-2-(5-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona
Una solución de cloruro de (1*R*,4*R*)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 349 mg, 1,62 mmol) en 1,2-dicloroetano (9 mL) se añadió a una solución preenfriada (0 °C) de trietilamina (320 μ L, 2,30 mmol) y *N*-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (348 mg, 1,13 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante el periodo de 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y después en un baño de aceite a 50 °C durante 1 h. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 8 mL, 32 mmol) y la mezcla se calentó en reflujo durante 1 h y entonces se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadió gel de sílice y el solvente se evaporó. El residuo se purificó utilizando una columna ISCO40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50-100% y entonces con metanol 10%/acetato de etilo. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y el residuo se disolvió en diclorometano (75 mL), y se lavó con agua/tiosulfato sódico acuoso saturado 1:1 (20 mL) y salmuera (20 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se secó bajo un vacío elevado a 95 °C para proporcionar (4*S*,7*R*)-2-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (127 mg, 31%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 369.

Ejemplo 134: (4*S*,7*R*)-2-(3,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



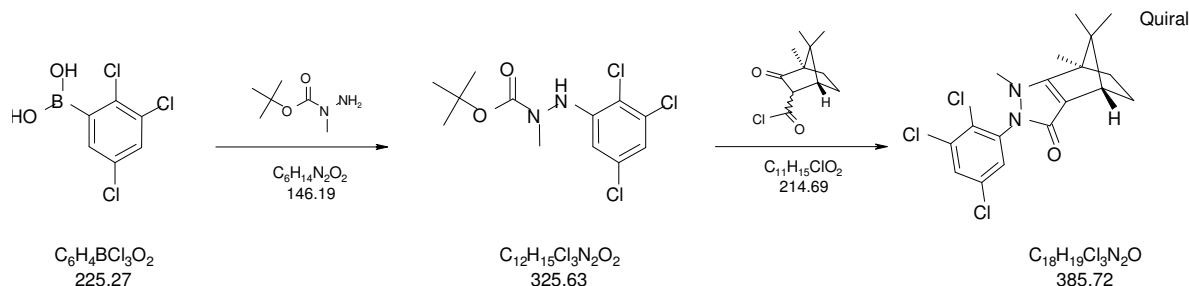
- 5 Una mezcla de (4S,7R)-2-(3,5-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 45; 200 mg, 0,59 mmol) y yodometano (180 μ L, 2,9 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se calentó a 95 °C durante 7 h y entonces se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, se añadió diclorometano (50 mL) y la solución se lavó con agua (3 x 25 mL), tiosulfato sódico acuoso saturado (25 mL), y salmuera (25 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo 20%/éter de petróleo, y se secaron bajo un vacío elevado toda la noche para proporcionar un sólido naranja pálido. Éste se disolvió en etanol y la solución se trató con carbón vegetal, entonces se filtró a través de Celite (lavando el Celite bien con etanol) y se evaporó para proporcionar un sólido marrón. El sólido marrón se disolvió en éter de etilo y la solución se enfrió en un congelador durante 1 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter para proporcionar (4S,7R)-2-(3,5-dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (39 mg, 19%). ES(+)-MS (M+H) 351.

Ejemplo 135: (4S,7R)-2-(3,5-Dicloro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



- 20 Una mezcla de (4S,7R)-2-(3,5-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 45; 400 mg, 1,2 mmol) y yodoetano (480 μ L, 5,95 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se calentó a 95 °C durante 7 h y entonces se añadió una porción adicional de yodoetano (480 μ L, 5,95 mmol). La solución se calentó a 95 °C toda la noche. El solvente se evaporó, se añadió diclorometano (100 mL) y la solución se lavó con agua (3 x 50 mL), tiosulfato sódico acuoso saturado (50 mL), y salmuera (50 mL). La solución se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo 20%/éter de petróleo, y se secó bajo un vacío elevado a lo largo del fin de semana para proporcionar un sólido naranja pálido. El sólido se agitó en una pequeña cantidad de éter, y el material insoluble se recogió por filtración y se secó bajo un vacío elevado toda la noche para proporcionar (4S,7R)-2-(3,5-dicloro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (30 mg, 7%). ES(+)-MS (M+H) 351.

Ejemplo 136: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2,3,5-tricloro-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



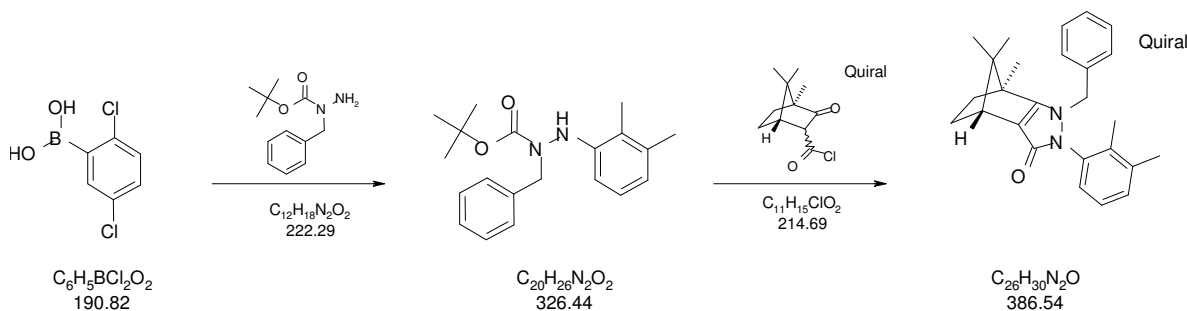
Paso 1: N-Metil-N'-(2,3,5-tricloro-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 500 mg, 3,4 mmol), ácido 2,3,5-triclorofenilborónico (Aldrich; 751 mg, 3,35 mmol), acetato de cobre(II) (621 mg, 3,4 mmol) y trietilamina (480 μ L, 3,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 3 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-40%, para proporcionar *N*-metil-*N*-(2,3,5-tricloro-fenil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo (592 mg, 53%) como un aceite incoloro que solidificó en reposo.

Paso 2: (4*S*,7*R*)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2,3,5-tricloro-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió trietilamina (1 mL, 7,2 mmol) gota a gota a una solución de cloruro de (1*R*,4*R*)-4,7,7-trimetil-3-oxobiciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 1,00 g, 4,66 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y entonces se añadió una solución de *N*-(2,3,5-tricloro-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (592 mg, 1,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (14 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 1 h. Se permitió que la solución se enfriara y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 6 mL, 24 mmol), la mezcla se calentó en reflujo durante 1,5 h y entonces se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativo y después en un equipo ISCO, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 40-70%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y luego se secaron bajo un vacío elevado para proporcionar (4*S*,7*R*)-2-(2,3,5-tricloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (317 mg, 46%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 385.

Ejemplo 137: (4*R*,7*S*)-1-Bencil-2-(2,3-dimetil-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

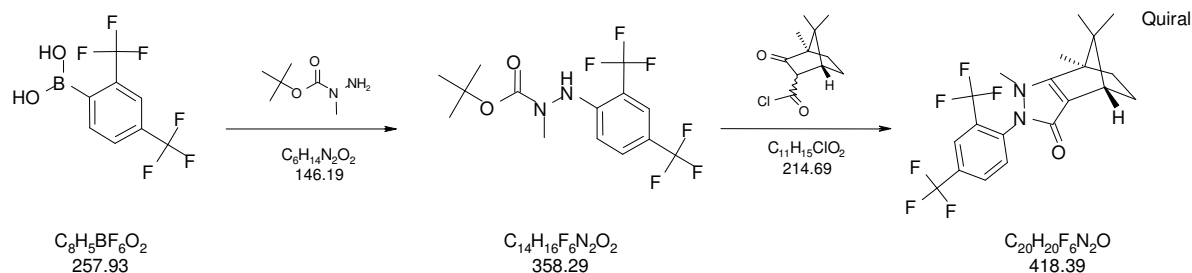


Paso 1: *N*-Bencil-*N*-(2,3-dimetil-fenil)-hidrazina-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-bencil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 27; 790 mg, 3,55 mmol), ácido 2,3-dimetilfenilborónico (Aldrich; 522 mg, 3,48 mmol), acetato de cobre(II) (646 mg, 3,55 mmol) y trietilamina (500 μ L, 3,55 mmol) en 1,2-dicloroetano (5,5 mL) se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 2 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-40%, para proporcionar *N*-bencil-*N*-(2,3-dimetil-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (450 mg, 39%) como un aceite amarillo.

Paso 2: (4*R*,7*S*)-1-Bencil-2-(2,3-dimetil-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió trietilamina (440 μ L, 3,2 mmol) a una solución de cloruro de (1*S*,4*S*)-4,7,7-trimetil-3-oxobiciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 25; 329 mg, 1,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante 1 min. Entonces se añadió una solución de *N*-bencil-*N*-(2,3-dimetil-fenil)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (450 mg, 1,38 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 2 h y luego a 60 °C durante 1 h. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 8 mL, 32 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 1 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara, se añadió gel de sílice, el solvente se evaporó y la mezcla se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 60-100% y luego metanol 5%/diclorometano. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y entonces se trataron con metanol y carbón vegetal. Esta mezcla se agitó durante 20 min, se filtró a través de Celite y se evaporó para proporcionar una goma naranja. La goma se purificó por segunda vez utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con metanol/diclorometano 2-4%. Fracciones homogéneas del producto se evaporaron, se coevaporaron con éter de dietilo y éter de petróleo, y entonces se secaron bajo un vacío elevado a temperatura ambiente para proporcionar (4*R*,7*S*)-1-bencil-2-(2,3-dimetil-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (57 mg, 11%) como una espuma blanquecina. ES(+)-MS (M+H) 387.

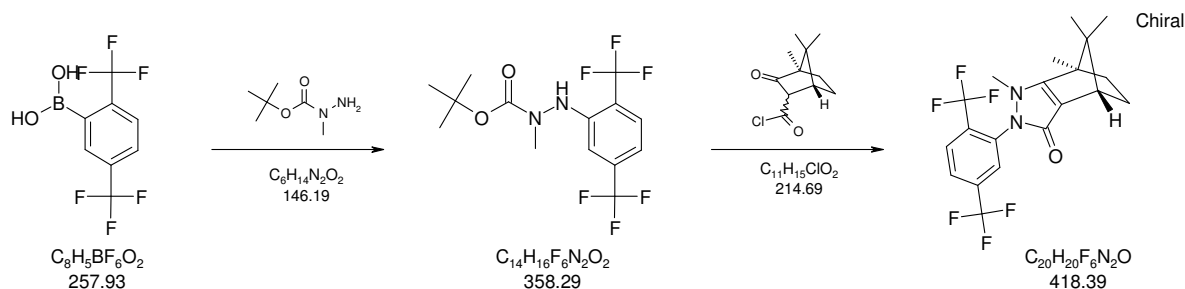
Ejemplo 138: (4S,7R)-2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Paso 1: *N*-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

- 5 Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 1,00 g, 6,8 mmol), ácido 2,4-bis(trifluorometil)fenilborónico (Ryscor; 1,75 g, 6,8 mmol), acetato de cobre(II) (1,24 g, 6,8 mmol) y trietilamina (960 μ L, 6,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 3 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo 10%/hexanos, para proporcionar *N*-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (646 mg, 36%) como un sólido.

Paso 2: (4S,7R)-2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

- 15 Se añadió trietilamina (840 μ L, 6,0 mmol) a una solución enfriada (0°C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 612 mg, 2,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y entonces se añadió una solución de *N*-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (646 mg, 1,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (14 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 30 min, y después en un baño de aceite a 50°C durante 30 min. Se añadió una porción adicional de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 0,6 g, 2,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) y la mezcla se calentó a 50°C durante 45 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 8 mL, 32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en reflujo durante 1 h, se dejó enfriar, se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se cromatografiaron, eluyendo con acetato de etilo 40%/hexanos) para proporcionar (4S,7R)-2-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (501 mg, 66%) como un sólido blanquecino.
- 25 APCI(+)-MS (M+H) 419.

Ejemplo 139: (4S,7R)-2-(2,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

30 Paso 1: *N*-(2,5-Bis-trifluorometil-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

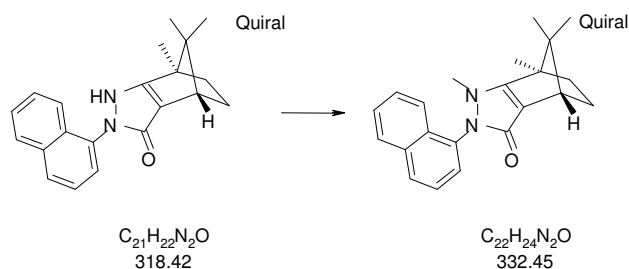
- Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 600 mg, 3,4 mmol), ácido 2,5-bis(trifluorometil)fenilborónico (ChemFocus, LLC, East Brunswick, NJ, USA; 953 mg, 3,7 mmol), acetato de cobre(II) (746 mg, 4,1 mmol) y trietilamina (575 μ L, 4,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (18 mL) se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 2 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo 10%/hexanos, para proporcionar *N*-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (480 mg, 33%) como un aceite incoloro que solidificó.

Paso 2: (4S,7R)-2-(2,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

- 40 Una solución de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 415 mg, 1,93 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 mL) se añadió a una solución enfriada (0°C) de trietilamina (380 μ L, 2,73 mmol) y *N*-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (480 mg, 1,34 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) durante un periodo de 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y después en un baño de aceite a 50°C durante 45 min. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 10 mL, 40 mmol) y la mezcla se calentó en reflujo durante 1,5 h y entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron di-

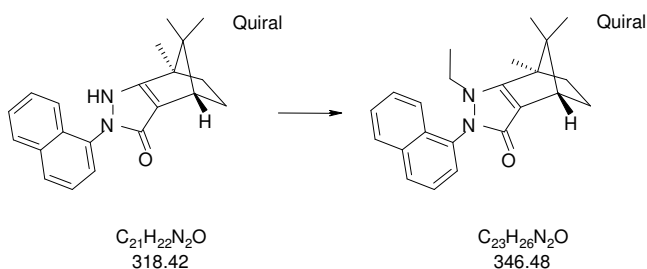
- 5 clorometano (75 mL) y agua/salmuera 1:1 (20 mL). La mezcla se agitó y las fases se separaron. La fase acuosa se reextrajo con diclorometano (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 40-100%. Las fracciones homogéneas del producto se evaporaron, se coevaporaron sucesivamente con metanol y éter, y después se secaron bajo un vacío elevado a 95°C para proporcionar (4S,7R)-2-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (256 mg, 46%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 419.

Ejemplo 140: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



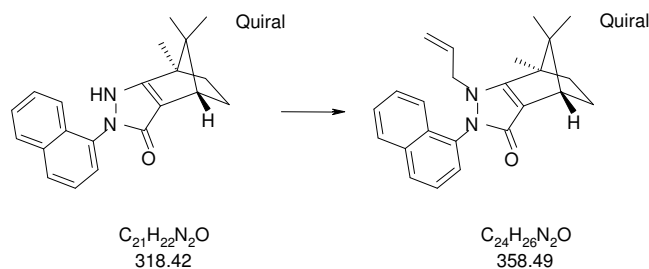
- 10 Una mezcla de (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 46; 150 mg, 0,47 mmol) y yodometano (118 μ L, 1,88 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 8 h. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 100 mL) y tiosulfato sódico acuoso (100 mL). El solvente se evaporó y el residuo se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 70-90% para proporcionar (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (54 mg, 35%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 333.

Ejemplo 141: (4S,7R)-1-Etil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



- 20 Una mezcla de (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 46; 150 mg, 0,47 mmol) y yodoetano (151 μ L, 1,88 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 8 h. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 100 mL) y tiosulfato sódico acuoso (100 mL). El solvente se evaporó y el residuo se purificó utilizando una columna Isco 12 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 90-100% para proporcionar (4S,7R)-1-etil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (72 mg, 44%) como una espuma amarilla clara. ES(+)-MS (M+H) 347.

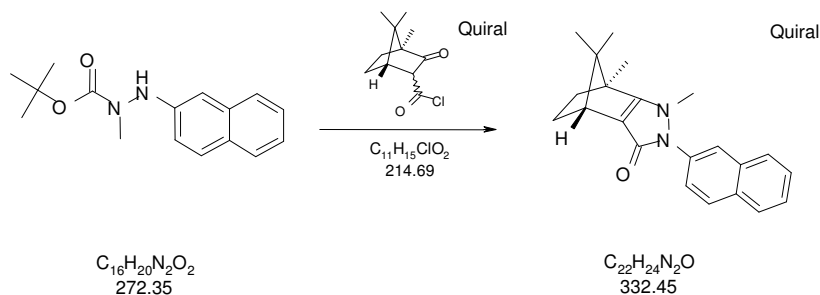
Ejemplo 142: (4S,7R)-1-Alil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



- 35 Una mezcla de (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 46; 150 mg, 0,47 mmol) y yoduro de alilo (204 μ L, 1,88 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se calentó en un baño de

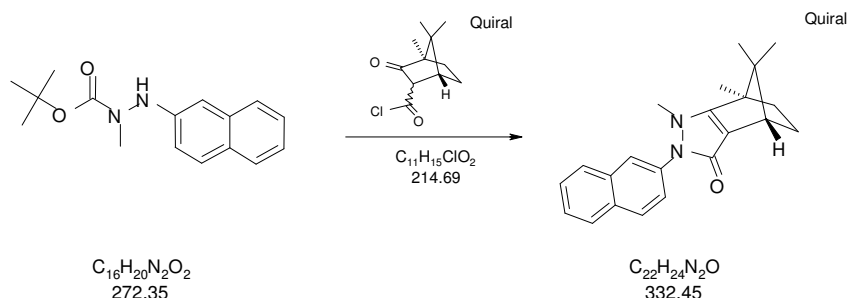
aceite a 100°C durante 8 h. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 100 mL) y tiosulfato sódico acuoso (100 mL). El solvente se evaporó y el residuo se purificó utilizando una columna Isco 12 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 90-100% para proporcionar (4S,7R)-1-Alil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (78 mg, 46%) como una espuma blanca. ES(+)-MS (M+H) 359.

Ejemplo 143: (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



10 Una solución de cloruro de (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 25; 530 mg, 2,47 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 mL) se añadió a una solución enfriada (0°C) de trietilamina (470 µL, 3,37 mmol) y N-metil-N-naftalen-2-il-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 36; 450 mg, 1,65 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 10 mL, 40 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en reflujo durante 90 min, y se dejó enfriar. El solvente se evaporó. El residuo se purificó dos veces utilizando columnas ISCO 40 g. la primera columna se eluyó con acetato de etilo 50-100% y después con metanol 10%/acetato de etilo. La segunda columna se eluyó con acetato de etilo/hexanos 60-100%. Las fracciones homogéneas del producto se evaporaron y el residuo se co-evaporó con metanol y después con éter de dietilo, y se secaron bajo un vacío elevado a temperatura ambiente para proporcionar (4R,7S)-1,7,8,8-tetrametil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (170 mg, 31%) como una espuma blanquecina. ES(+)-MS (M+H) 333.

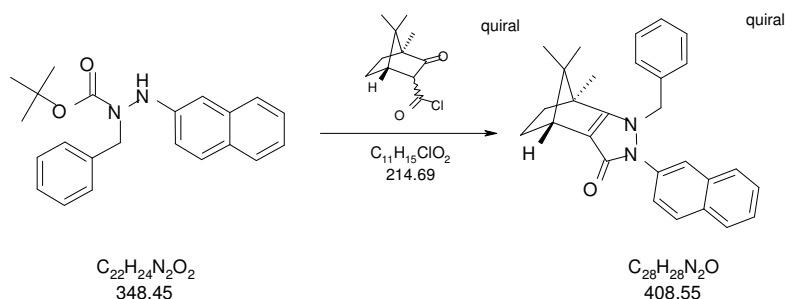
Ejemplo 144: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



25 Una solución de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 460 mg, 2,14 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 mL) se añadió a una solución enfriada (0°C) de trietilamina (410 µL, 2,94 mmol) y N-metil-N-naftalen-2-il-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 36; 430 mg, 1,58 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 10 mL, 40 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 30 min, y se dejó enfriar. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (100 mL). La solución se lavó con agua/salmuera 1:1 (30 mL) y el lavado acuoso se reextrajo con diclorometano (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 60-100%. Las fracciones homogéneas del producto se evaporaron y el residuo se coevaporó con metanol y después con éter de dietilo, y se secaron bajo un vacío elevado a 40°C para proporcionar (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (337 mg, 64%) como una espuma blanquecina. ES(+)-MS (M+H) 333.

Ejemplo 145: (4R,7S)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

40

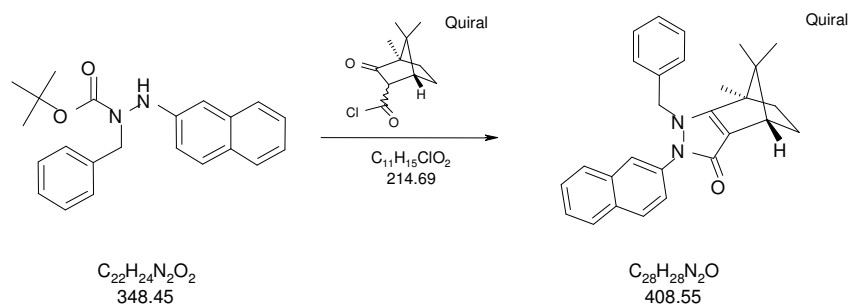


5

Una solución de cloruro de (1S,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 25; 240 mg, 1,12 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) se añadió a una solución enfriada (0°C) de trietilamina (210 μ L, 1,5 mmol) y *N*-bencil-*N*-naftalen-2-il-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 37; 260 mg, 0,75 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y después en un baño de aceite a 50°C durante 30 min. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 4 mL, 16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en reflujo durante 1 h, y se dejó enfriar. Se añadió gel de sílice y el solvente se evaporó. El residuo se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50-100%. Las fracciones homogéneas del producto se evaporaron y el residuo se coevaporó con éter de dietilo y se secaron bajo un vacío elevado para proporcionar (4R,7S)-1-bencil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (93 mg, 30%) como un sólido blanquecino. ES(+)-MS (M+H) 409.

15

Ejemplo 146: (4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



20

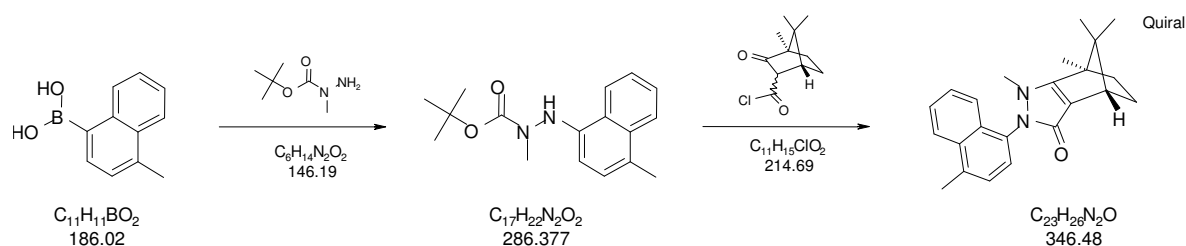
Una solución de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 240 mg, 1,12 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) se añadió a una solución enfriada (0°C) de trietilamina (210 μ L, 1,5 mmol) y *N*-bencil-*N*-naftalen-2-il-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 37; 285 mg, 0,82 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 75 min. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 4 mL, 16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en reflujo durante 1 h, se dejó enfriar, y se concentró. El residuo se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50-100%. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se purificaron de nuevo utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 60-100%. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron, entonces se coevaporaron con metanol y después con éter de dietilo y se secaron bajo un vacío elevado a temperatura ambiente toda la noche para proporcionar (4S,7R)-1-bencil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (53 mg, 16%) como una espuma blanca. ES(+)-MS (M+H) 409.

30

Ejemplo 147: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(4-metil-naftalen-1-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

35

40



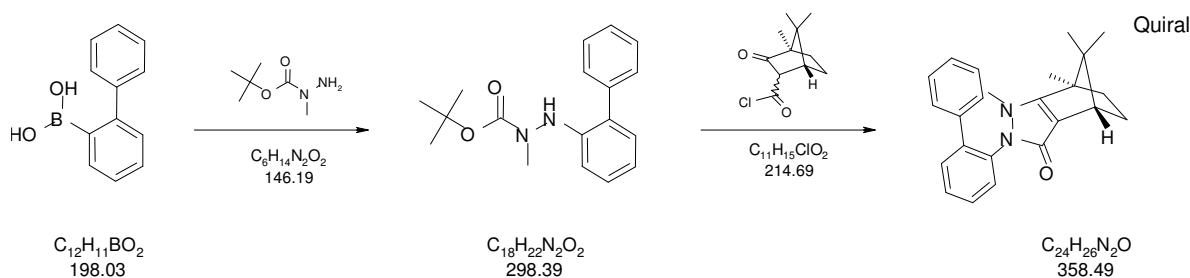
Paso 1: N-Metil-N-(4-metil-naftalen-1-il)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 450 mg, 3,1 mmol), ácido (4-metil-1-naftalen) borónico (Aldrich; 561 mg, 3,0 mmol), acetato de cobre(II) (559 mg, 3,1 mmol) y trietilamina (430 μ L, 3,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 3 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo 5% /hexanos, para proporcionar *N*-metil-*N*-(4-metil-naftalen-1-il)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (79 mg, 9%) como un sólido amarillo.

Paso 2: (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(4-metil-naftalen-1-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió gota a gota trietilamina (0,18 mL, 1,29 mmol) a una solución pre-enfriada (0 °C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 160 mg, 0,75 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) durante 1 min. Se añadió una solución de *N*-metil-*N*-(4-metil-naftalen-1-il)-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (74 mg, 0,26 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 15 min, y después en un baño de aceite a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 4 mL, 16 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 1 h y se dejó enfriar. Se añadió diclorometano (100 mL) y la mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (20 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se purificaron mediante cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 40-100%. Las fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y después se co-evaporaron con metanol y después con éter de dietilo. El residuo se secó bajo un vacío elevado a 70 °C toda la noche para proporcionar (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-(4-metil-naftalen-1-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (33 mg, 37%) como un sólido marrón claro. ES(+)-MS (M+H) 347.

Ejemplo 148: (4S,7R)-2-Bifenil-2-il-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Paso 1: N-Bifenil-2-il-N-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo

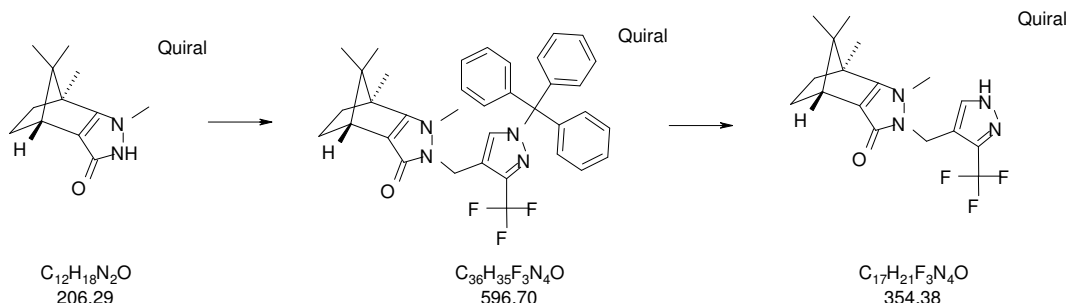
Una mezcla de *N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (Intermedio 1; 1,46 g, 10,0 mmol), ácido 2-bifenilborónico (Aldrich; 1,94 g, 10,0 mmol), acetato de cobre(II) (1,81 g, 10,0 mmol) y trietilamina (1,4 mL, 10,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 2 h. Se permitió que la mezcla se enfriara, y se adsorbió entonces en un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 5-40%, para proporcionar *N*-bifenil-2-il-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (1,02 g, 34%) como un sólido blanquecino.

Paso 2: (4S,7R)-2-Bifenil-2-il-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

Se añadió gota a gota trietilamina (1,7 mL, 12,2 mmol) a una solución pre-enfriada (0 °C) de cloruro de (1R,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonilo (Intermedio 20; 1,25 g, 5,82 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) durante 1 min. Se añadió una solución de *N*-bifenil-2-il-*N*-metil-hidrazinacarboxilato de terc-butilo (1,09 g, 3,65 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 15 min, y después en un baño de aceite a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 20 mL, 80 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar. Se añadió diclorometano (200 mL) y la mezcla se lavó con agua/salmuera 1:1 (50 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando una columna ISCO 120 g, eluyendo con metanol/diclorometano 5-10%. Las fracciones homogéneas del producto se evaporaron, y entonces se coevaporaron sucesivamente con metanol, éter de dietilo y después con éter de petróleo. El residuo se

trató con éter de petróleo y la mezcla se agitó durante 20 min. El sólido se eliminó por filtración y se secó bajo un vacío elevado a 90 °C durante 1 h para proporcionar (4S,7R)-2-bifenil-2-il-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (612 mg, 47%) como un sólido amarillo claro. APCI(+)-MS (M+H) 359.

5 **Ejemplo 149 de referencia: (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona**



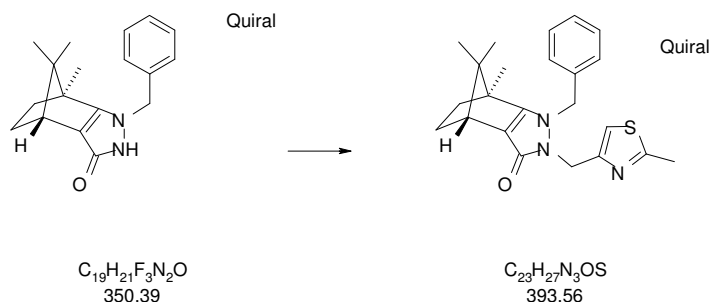
Paso 1: (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(3-trifluorometil-1-tritil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

10 Una solución de (4R,7S)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 48; 250 mg, 1,2 mmol) y 4-bromometil-3-trifluorometil-1-tritil-1H-pirazol (Intermedio 2; 580 mg, 1,2 mmol) en dimetilformamida (12 mL) se calentó a 100 °C durante 4,5 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó en un Sistema de cromatografía Biotage 40S, eluyendo con metanol/diclorometano 0-3%. Las fracciones homogéneas del producto se concentraron y el residuo se mantuvo bajo un vacío elevado para proporcionar (4R,7S)-1,7,8,8-tetrametil-2-(3-trifluorometil-1-tritil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (420 mg, 58%) como un aceite viscoso naranja dorado.

Paso 2: (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(3-trifluoro-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

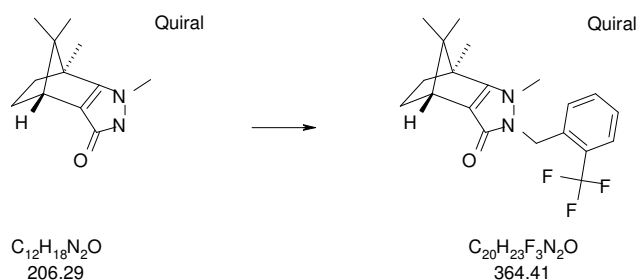
20 Se añadió ácido trifluoroacético (4 mL) a una solución de (4R,7S)-1,7,8,8-tetrametil-2-(3-trifluorometil-1-tritil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (410 mg, 0,69 mmol) en diclorometano (4 mL) y la solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió trietilsilano (110 µL, 0,69 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El solvente se evaporó utilizando un evaporador giratorio y el residuo se mantuvo bajo un vacío elevado toda la noche. El residuo se recogió en diclorometano (50 mL), la solución se transfirió a un embudo de separación y se añadió agua (50 mL). Se añadió hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso (1 pipeta Pasteur) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó, y se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/acetato de etilo 1-3%, para proporcionar (4R,7S)-1,7,8,8-tetrametil-2-(3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (118 mg, 48%) como un sólido blanquecino. APCI(+)-MS (M+H) 355.

30 **Ejemplo 150 de referencia: (4R,7S)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-**

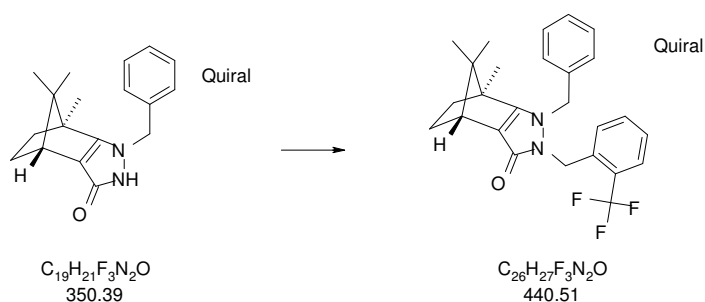


metano-indazol-3-ona

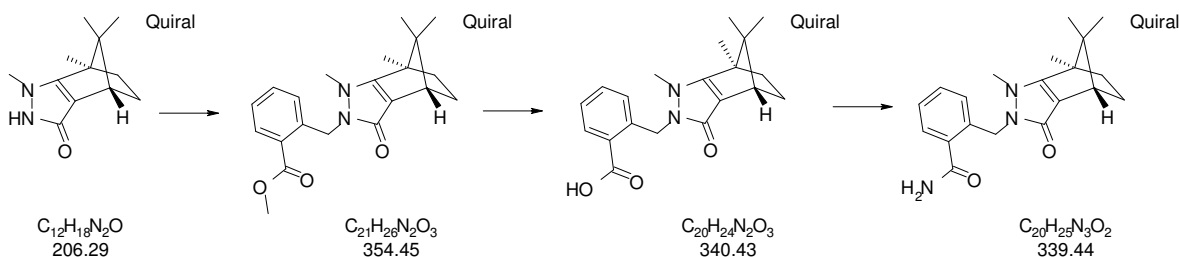
35 Una solución de (4R,7S)-1-bencil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 49; 109 mg, 0,38 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (147 mg, 0,39 mmol) y 4-(clorometil)-2-metiltiazol (Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK; 60 mg, 0,40 mmol) en dimetilformamida (3,9 mL) se calentó a 100 °C durante 24 h. Se añadió una segunda porción de 4-(clorometil)-2-metiltiazol (120 mg, 0,81 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C toda la noche. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (100 mL). La solución se lavó con tiosulfato sódico saturado acuoso (150 mL), hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso (150 mL) y salmuera (150 mL), se secó (sulfato sódico), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol 2% /diclorometano, para proporcionar (4R,7S)-1-bencil-7,8,8-trimetil-2-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (92 mg, 61%) como un semisólido marrón rojizo. APCI(+)-MS (M+H) 394.

Ejemplo 151 de referencia: (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

- 5 Una solución de (4R,7S)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 48; 115 mg, 0,55 mmol) y 2-(trifluorometil)bromuro de bencilo (133 mg, 0,55 mmol) en dimetilformamida (5,6 mL) se calentaron a 100 °C toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó en un sistema de cromatografía Biotage, eluyendo con metanol/diclorometano 0-5%. El aceite claro resultante se recogió en diclorometano, se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso y agua, se secó (sulfato sódico), se filtró, se evaporó, y se trituró con éter para proporcionar (4R,7S)-1,7,8,8-tetrametil-2-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (32 mg, 16%) como un sólido blanco. APCI(+)-MS (M+H) 365.

Ejemplo 152 de referencia: (4R,7S)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona

- 20 Una solución de (4R,7S)-1-bencil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 49; 96 mg, 0,33 mmol) y 2-(trifluorometil)bromuro de bencilo (85 mg, 0,35 mmol) en dimetilformamida (3,4 mL) se calentó a 100 °C durante 24 h. Una segunda porción de 2-(trifluorometil)bromuro de bencilo (85 mg, 0,35 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 110 °C toda la noche. El solvente se evaporó y se añadió diclorometano (100 mL). La solución se lavó con tiosulfato sódico saturado acuoso (150 mL), hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso (150 mL) y salmuera (150 mL), se secó (sulfato sódico), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol 2% /diclorometano, para proporcionar (4R,7S)-1-bencil-7,8,8-trimetil-2-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (82 mg, 55%) como un sólido blanquecino. APCI(+)-MS (M+H) 441.

Ejemplo 153 de referencia: 2-((4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzamida

- 30 Paso 1: 2-((4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzoato de metilo
Una solución de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 300 mg, 1,5 mmol) y 2-bromometil-benzoato de metilo (370 mg, 1,6 mmol) en dimetilformamida (15 mL) se calentó a ~100 °C

durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el solvente se evaporó. El residuo se recogió en diclorometano y se purificó en un equipo Biotage 40S, eluyendo con metanol/diclorometano 0-2% para proporcionar 2-((4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzoato de metilo (304 mg, 59%) como un aceite naranja. La RMN 1H indicó que contenía pequeñas impurezas. Se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

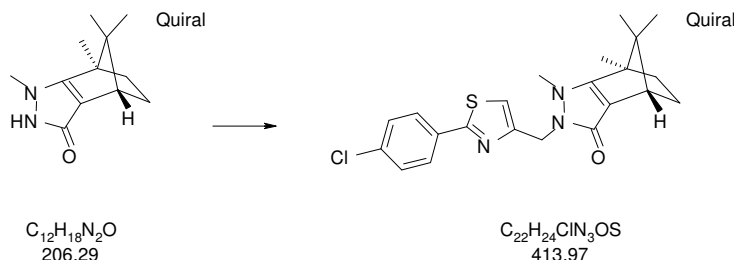
Paso 2: Ácido 2-((4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzoico

Una mezcla de 2-((4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzoato de metilo (304 mg, 0,86 mmol) y NaOH 1 M (1,5 mL, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (2,4 mL) y metanol (1,2 mL) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 mL) y éter (100 mL). La fase acuosa se acidificó a pH < 3 con 1 M HCl y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (100 mL) y después cloroformo con una pequeña cantidad de metanol (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron, y se secaron bajo vacío para proporcionar ácido 2-((4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzoico (188 mg, 64%) como un sólido blanquecino.

Paso 3: 2-((4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzamida

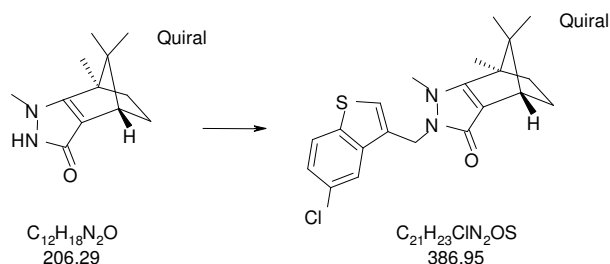
Una mezcla de ácido 2-((4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzoico (100 mg, 0,29 mmol), cloruro de oxalilo (51 µL, 0,58 mmol) y dimetilformamida catalítica (1 gota) en diclorometano (3 mL) se agitó a ~0°C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 2,5 h. El solvente se evaporó y el residuo se coevaporó cuatro veces con diclorometano para eliminar el cloruro de oxalilo residual. El residuo se recogió en diclorometano (3 mL) y la solución se enfrió a ~0°C y se colocó tras un escudo protector. Se pasó amoníaco anhidro gas a través de un tubo secante de carbonato cálcico y se burbujeó en la solución durante 10-15 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min, y después a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó toda la noche y el residuo se repartió entre cloroformo (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó en un sistema de cromatografía Biotage 40S, eluyendo con metanol/diclorometano 3-5%, para proporcionar 2-((4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-ilmetil)-benzamida (12,5 mg, 13%) como un sólido amarillo claro. APCI(+)-MS (M+H) 340.

Ejemplo 154 de referencia: (4S,7R)-2-[2-(4-Cloro-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



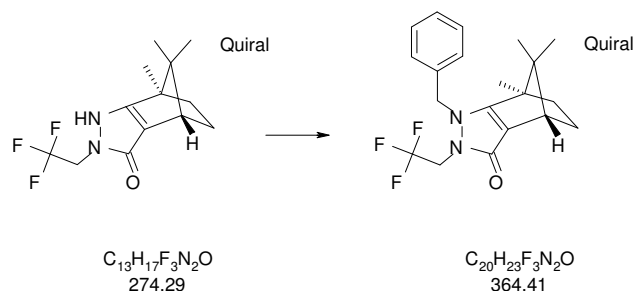
Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y 4-clorometil-2-(4-clorofenil)-tiazol (Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK; 153 mg, 0,63 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100°C durante 2 días. El solvente se evaporó y se añadió acetato de etilo (50 mL). La solución se lavó con agua (dos veces) y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con metanol/diclorometano 2-3% para proporcionar (4S,7R)-2-[2-(4-Cloro-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (89 mg, 44%) como una espuma blanquecina. APCI(+)-MS (M+H) 414.

Ejemplo 155 de referencia: (4S,7R)-2-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



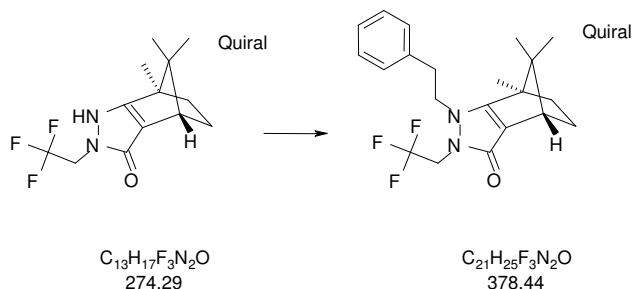
Una mezcla de (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 19; 100 mg, 0,49 mmol) y 3-(bromometil)-5-clorobenzo[b]tiofeno (Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK; 164 mg, 0,63 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se calentó a 100 °C durante 2 días. El solvente se evaporó y se añadió acetato de etilo (50 mL). La solución se lavó con agua (dos veces) y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con metanol/diclorometano 1-3% para proporcionar (4S,7R)-2-(5-clorobenzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (140 mg, 74%) como una espuma blanquecina. APCI(+)-MS (M+H) 387.

Ejemplo 156: (4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una mezcla de (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 47; 150 mg, 0,55 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (220 mg, 0,60 mmol) y bromuro de bencilo (580 µL, 4,9 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se calentó en un tubo de presión en un baño de aceite a 100 °C durante 20 h. Se añadió diclorometano (75 mL) y la solución se lavó con agua (5 x 25 mL) y tiosulfato sódico acuoso (25 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-100%. Las fracciones homogéneas del producto se evaporaron, se coevaporaron con éter de petróleo, se trituraron con éter de petróleo, se evaporaron, y se secaron bajo un vacío elevado a 70 °C toda la noche para proporcionar (4S,7R)-1-bencil-7,8,8-trimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (139 mg, 70%) como un sólido blanco. ES(+)-MS (M+H) 365.

Ejemplo 157: (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-1-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona



Una mezcla de (4S,7R)-7,8,8-trimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (Intermedio 47; 150 mg, 0,55 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (220 mg, 0,60 mmol) y (2-bromoetil)benceno (660 µL, 4,8 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se calentó en un tubo de presión en un baño de aceite a 100 °C durante 24 h. Se añadió diclorometano (75 mL) y la solución se lavó con agua (5 x 25 mL) y tiosulfato sódico acuoso (25 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, se evaporó y se purificó utilizando una columna ISCO 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 20-100%. Las fracciones homogéneas del producto se evaporaron, se coevaporaron con metanol, y se secaron bajo un vacío elevado a 90 °C durante 3 h para proporcionar (4S,7R)-7,8,8-trimetil-1-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona (24 mg, 12%) como una goma amarilla. ES(+)-MS (M+H) 379.

Ejemplo 158: Prueba de los Compuestos de la invención *in vitro*

La inhibición *in vitro* de 11β-HSD1 mediante los compuestos de la presente invención se demostró mediante la siguiente prueba:

Se purificó HSD1 humano, se diluyó en Tris-HCl 50 mM, NaCl 100 mM, BSA 0,1 mg/ml, Lubrol 0,02%, MgCl₂ 20 mM, glucosa 6-fosfato 10 mM, NADPH 0,4 mM, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa 60 U/ml a una concentración de 1,5 µg/ml (Solución Enzima). Se diluyó cortisona (100 µM) en DMSO a 1 µM con Tris-HCl 50 mM, NaCl 100 mM (Solución Sustrato). Los compuestos de prueba (40 µM) en DMSO se diluyeron en series de 3 veces en DMSO y además se diluyó 20 veces en Solución Sustrato. La Solución Enzima (10 µl/pocillo) se añadió en placas microtituladas de

384 pocillos seguido de las soluciones de compuesto diluidas (10 µl/pocillo) y mezcladas bien. las muestras se incubaron entonces a 37°C durante 30 min. Se añadió entonces la solución EDTA/biotina-cortisol (10 µl/ pocillo) en EDTA 28 mM, biotina-cortisol 100 nM, Tris-HCl 50 mM, NaCl 100 mM seguida por 5 µl/pocillo de anticuerpo anti-cortisol (3,2 µg/ml) en Tris-HCl 50 mM, NaCl 100 mM, BSA 0,1 mg/ml y la solución se incubó a 37 grados durante 30 min. Se añadió cinco µl por pocillo de IgG anti-ratón conjugada con Eu (16 nM) y estreptavidina conjugada con APC (160 nM) en Tris-HCl 50 mM, NaCl 100 mM, BSA 0,1 mg/ml y la solución se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. las señales se cuantificaron mediante fluorescencia de resolución a tiempo de lectura en un lector Víctor 5 (Wallac).

10 El porcentaje de inhibición de la actividad de HSD1 mediante un agente a varias concentraciones se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 * [1 - (Fs - Fb) / (Ft - Fb)],$$

15 en la que

Fs es la señal de fluorescencia de la muestra que incluye el agente,

Fb es la señal de fluorescencia en ausencia de HSD1 y agente,

Ft es la señal de fluorescencia en presencia de HSD1, pero sin agente.

20 Las actividades inhibitoras de los compuestos prueba se determinaron mediante la IC₅₀, o la concentración de compuesto que proporcionó el 50% de inhibición.

los resultados obtenidos en las pruebas anteriores utilizando compuestos representativos de fórmula 1 como el compuesto prueba, se recogen en la siguiente Tabla:

Compuesto	IC50 hHSD1 (µM)
Ejemplo 1	0,063
Ejemplo 4	0,036
Ejemplo 8	0,014
Ejemplo 12	0,291
Ejemplo 17	1,715
Ejemplo 21	0,01
Ejemplo 32	0,023
Ejemplo 34	0,472
Ejemplo 39	0,101
Ejemplo 43	0,059
Ejemplo 49	0,39

25

Ejemplo 159: Prueba de los Compuestos de la invención *in vivo*

La inhibición *in vivo* de 11β-HSD1 mediante los compuestos de la presente invención se demostró mediante la siguiente prueba:

30

El compuesto de la invención está formulado en Gelatina Modificada al 7,5% en agua y se administra IP a 100 mg/kg a ratones (machos C57Bl/6J, edad ~97 días). Tras 30 minutos, la cortisona formulada en gelatina se administra mediante inyección s.c. a 1 mg/kg. Tras otros 40 minutos, las muestras de sangre se recogen de los ratones y se analizan utilizando CL-EM para las concentraciones de cortisona, cortisol, y fármaco.

35

El porcentaje de inhibición de la actividad de HSD1 mediante el inhibidor se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 * [1 - (Cinh / Cveh)]$$

en la que:

40 Cveh es la conversión de cortisona en cortisol cuando el animal se dosifica con vehículo, y Cinh es la conversión de cortisona a cortisol cuando el animal se dosifica con inhibidor, en la que la conversión C se representa por:

$$C = [\text{Cortisol}] / ([\text{Cortisol}] + [\text{Cortisona}]).$$

Ejemplo 160: Prueba de Compuestos de la invención in vitro (Ensayo basado en células)

La inhibición in vitro de 11 β -HSD1 en un ensayo basado en células, mediante los compuestos de la presente invención se demostró mediante la siguiente prueba:

Células HEK-293 transfectadas de forma estable con cDNA 11 β HSD1 humana de longitud completa, se propagaron y expandieron en medio DMEM alto en glucosa (Invitrogen N° Cat 11995-065), suplementado con FCS 10% (Invitrogen N° Cat 10082-147), pen/estrep (10 μ g/mL), y geneticina (10 μ g/mL). Un día antes del ensayo, las células se despegaron de los frascos utilizando tripsina/EDTA, se centrifugaron, y se lavaron con medio de plaqueo (DMEM alto en glucosa, son rojo fenol; Invitrogen N° Cat 21063-029, suplementado con FCS al 2% tratado con carbón vegetal; Gemini N° Cat A22311P). A partir de una suspensión de 250,000 células/ml en medio de plaqueo, 200 μ l de células se sembraron en cada pocillo de una placa recubierta de 96 pocillos (BioCoat N° Cat 356461) y se cultivaron toda la noche a 37°C. Al día siguiente, los compuestos inhibidores de 11 β HSD1 diluidos de forma seriada, se disueltos en DMSO se añadieron al medio de plaqueo suplementado con BSA (2mg/ml final). La concentración final de DMSO fue del 1%. El medio se aspiró de las placas, y los compuestos en el medio se añadieron a cada pocillo. Las placas se incubaron a 37°C durante 1 hora para permitir la recaptación celular de los compuestos. Se añadió entonces 10 μ L de sustrato (cortisona) a cada pocillo (concentración final 100 nM) y se incubaron durante 1 hora a 37°C. Las placas se transfirieron entonces en hielo y 80 μ L de medio se transfirió a una placa de 96 pocillos y se guardó a -30°C.

La cuantificación de cortisol en el medio celular se realizó mediante un ELISA competitivo utilizando ELISA-Light (Tropix N° Cat T10206/EL100S4), anticuerpo EIA anti-cortisol (Assay Designs, Inc. N° Cat 80-1148), y cortisol-conjugado a enzima (Assay Designs, Inc. N° Cat 80-1147). Se precubrieron placas de 384 pocillos (Falcon N° Cat 3988) con IgG anti-ratón (Sigma N° Cat M-1397) se suspendió en NaCl 0,9% (5 mg/mL), 50 μ L por pocillo, toda la noche a 4°C. Las placas se lavaron con PBS, Tween-20,1%, después se lavaron con PBS solo. Las placas se bloquearon con Tampón de bloqueo (Tropix N° Cat AI075) durante 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron entonces como se ha descrito antes. Las muestras del ensayo se descongelaron, se diluyeron 1:4 en DMEM, BSA 2 mg/mL, DMSO 1%, y 24 μ L se transfirieron a los pocillos de una placa de 384 pocillos precubierta, así como varias cantidades de cortisol estándar. A cada pocillo, se añadieron 12 μ L de cortisol conjugado y 12 μ L de anticuerpo EIA anti-cortisol y se incubaron 2 h a temperatura ambiente en un agitador de placas orbital. Los pocillos se vaciaron entonces mediante inversión, entonces se lavaron tres veces con 100 μ L de Tampón de lavado (Tropix), y después 2 veces con 100 μ L de Tampón de ensayo (Tropix). Se añadieron a cada pocillo 60 μ L de CDP-STAR (Tropix) y se incubaron 10 minutos a temperatura ambiente. La quimioluminiscencia se midió utilizando un lector Victor V (Perkin Elmer). El cortisol de cada muestra se interpoló a partir de una curva estándar generada con cantidades conocidas de cortisol. Los valores de IC50 se calcularon utilizando el programa de ajuste de curvas XLFit3 (IDBS).

Los resultados obtenidos en las pruebas anteriores utilizando compuestos representativos de la fórmula 1 como el compuesto prueba, se recogen en la siguiente Tabla:

Compuesto	IC50 basada en células(μ M)
Ejemplo 1	0,043
Ejemplo 4	0,011
Ejemplo 8	0,02
Ejemplo 12	0,019
Ejemplo 17	0,11
Ejemplo 21	0,019
Ejemplo 32	0,06
Ejemplo 34	0,134
Ejemplo 37	0,027
Ejemplo 39	0,243
Ejemplo 43	0,025

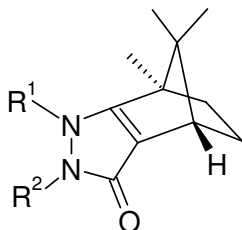
ES 2 426 011 T3

Ejemplo 49	0,025
Ejemplo 66	0,019
Ejemplo 67	0,001
Ejemplo 69	0,019
Ejemplo 75	0,017
Ejemplo 76	0,02
Ejemplo 87	0,014
Ejemplo 98	0,028
Ejemplo 99	0,014
Ejemplo 103	0,011
Ejemplo 113	0,036
Ejemplo 120	0,018
Ejemplo 122	0,021
Ejemplo 123	0,009
Ejemplo 126	0,006
Ejemplo 132	0,21
Ejemplo 133	0,021
Ejemplo 137	0,004
Ejemplo 144	0,024
Ejemplo 145	0,021
Ejemplo 150	0,208

Debe entenderse que la invención no se limita a las realizaciones particulares de la invención descritas antes, ya que se pueden realizar variaciones de las realizaciones particulares y estar dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 en el que: (I),

10 R^1 es arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior-bencilo, alcoxi inferior-carbonil-alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, $(CH_2)_s$ -arilo, $(CH_2)_s$ -heteroarilo o $(CH_2)_s$ -cicloalquilo, en el que dicho arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo $(CH_2)_s$ -arilo, $(CH_2)_s$ -heteroarilo o $(CH_2)_s$ -cicloalquilo está sustituido o sin sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, alcoxi-carbonilo inferior, haloalquilo inferior, fenil-(oxo-alquilo inferior) e hidroxil-alquilo inferior;

15 p es 0 o 1;

s es 0, 1 o 2; y

20 R^2 es fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo inferior, nitro, ciano, sulfonamido, alquil-sulfonilo inferior, acilo inferior y alcoxi-carbonilo inferior, haloalquilo inferior, naftilo sustituido o sin sustituir, bifenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en acetilo, halógeno, alcoxi inferior y alquilo inferior, un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1-3 átomos seleccionados de N, O y S, que puede estar sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo inferior, fenilo sustituido o sin sustituir, o haloalquilo inferior, o benzotiofeno sustituido o sin sustituir, y en donde

30 el término "alquilo" significa un radical hidrocarbilo ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, saturado (parcialmente saturado si es cíclico) o insaturado que puede estar sustituido o no sustituido;

el término "arilo" se utiliza para significar un sistema de anillo aromático mono- o policíclico, en donde los anillos pueden ser carbocíclicos o pueden contener uno o más átomos elegidos entre O, S y N;

35 el término "alquilo inferior" significa un radical hidrocarbilo ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, saturado (parcialmente saturado si es cíclico) o insaturado en donde dicho grupo de alquilo inferior cíclico es C_3 , C_4 , C_5 , C_6 o C_7 , y en donde dicho grupo de alquilo inferior es C_1 , C_2 , C_3 o C_4 ; con la condición de que se excluyen los compuestos siguientes:

40 1,7,8,8-Tetrametil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona,
1,7,8,8-Tetrametil-2-naftalen-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona,
1,7,8,8-Tetrametil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona,
2-(4-Metoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona y
45 1,7,8,8-Tetrametil-2-o-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona.

2. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que R^1 es alquilo inferior.

3. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1 o 2, en el que R^2 es fenilo, sustituido en la posición orto por halógeno.

50 4. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1 o 3, en el que:
 R^1 es fenilo; y
 R^2 es fenilo, que puede estar sustituido o sin sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, alcoxi inferior, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo inferior y alcoxi-carbonilo inferior.

55 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R¹ es fenilo; y

R² es bifenilo, que puede estar sustituido o sin sustituir con a grupo seleccionados de entre el grupo que consiste en acetilo, halógeno, alcoxi inferior y alquilo inferior.

5 6. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que:

R¹ es fenilo; y

R² es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1-3 átomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo inferior o trifluorometilo.

10 7. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que:

R¹ es bencilo, sin sustituir o sustituido; y

R² es fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo inferior, nitro, ciano, sulfonamido, alquil-sulfonilo inferior, acilo inferior y alcoxi-carbonilo inferior.

15 8. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que:

R¹ es bencilo; y

R² es bifenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de entre el grupo que consiste en acetilo, halógeno, alcoxi inferior y alquilo inferior.

20 9. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que:

R¹ es bencilo; y

R² es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1-3 átomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo inferior o trifluorometilo.

25 10. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que:

R¹ es alquilo inferior; y

R² es fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo inferior, nitro, ciano, sulfonamido, alquil-sulfonilo inferior, acilo inferior y alcoxi-carbonilo inferior.

30 11. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que:

R¹ es alquilo inferior; y

R² es bifenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de entre el grupo que consiste en acetilo, halógeno, alcoxi inferior y alquilo inferior.

35 12. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que:

R¹ es alquilo inferior; y

R² es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1-3 átomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo inferior o trifluorometilo.

40 13. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que:

R¹ es (CH₂)-cicloalquilo; y

R² es fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo inferior, nitro, ciano, sulfonamido, alquil-sulfonilo inferior, acilo inferior y alcoxi-carbonilo inferior.

45 14. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que:

R¹ es (CH₂)-cicloalquilo; y

R² es bifenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de entre el grupo que consiste en acetilo, halógeno, alcoxi inferior y alquilo inferior.

50 15. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que:

R¹ es (CH₂)-cicloalquilo; y

R² es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1-3 átomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo inferior o trifluorometilo.

55 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 < 15, en el que dicho compuesto está seleccionado de entre el grupo que consiste en:

60 (4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-2-(2-Cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-2-(2-Fluoro-fenil)-1-isopropil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-1-Bencil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-1-Bencil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

65 (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-2-(2-Fluoro-bencil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2'-metil-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

(4S,7R)-1-Ciclopropilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona; y
 (4S,7R)-1-Ciclopentilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que dicho haloalquilo inferior es trifluorometilo o trifluoroetilo.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que dicho compuesto está seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 10 (4R,7S)-1-Bencil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2-Cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-1-Bencil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-(2,4-Difluoro-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-(2,4-Difluoro-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 15 (4S,7R)-2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,3-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-1-Bencil-2-(2,5-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona; y
 20 (4R,7S)-1-Bencil-2-(2,3-dimetil-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona.

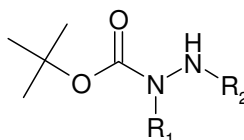
19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que dicho compuesto está seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 25 (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Etil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Etil-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 30 (4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-p-tolil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2-Cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2-Cloro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Bencil-2-(2-cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(4-Cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 35 (4S,7R)-2-(2-Fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2-Fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Alil-2-(2-Fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2-Fluoro-fenil)-1-isopropil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Bencil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 40 (4S,7R)-2-(4-Fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Bencil-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,6-Dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,3-Dimetil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 45 (4S,7R)-2-(3-Bromo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(3-Yodo-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(Piridin-2-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(3-Metoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 50 4-((4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzoato de metilo;
 (4S,7R)-2-bifenil-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2'cloro-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2'-metoxi-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2'-metil-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2'-Acetil-bifenil-3-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 55 (4S,7R)-2-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-2-(3'-metil-bifenil-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Ciclopropilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Ciclobutilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Ciclopentilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 60 (4S,7R)-1-Ciclohexilmetil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Ciclopropilmetil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Ciclobutilmetil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-1,2-difenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 65 (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-1-(3-metil-but-2-enil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;

- (4S,7R)-1-Ciclopropil-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-(2-Metoxi-etil)-7,8,8-trimetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-1-fenetil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 5 (4R,7S)-1-Bencil-2-(2-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(3-Fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2-Cloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2-Cloro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2-Cloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 10 (4S,7R)-2-(2-Cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 2-((4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzonitrilo;
 (4S,7R)-2-(2-Etoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(3-Isopropil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(4-Hidroxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 15 (4S,7R)-2-(4-Metoxi-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Etil-2-(4-metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Bencil-2-(4-metoxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,3-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 20 (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-1-Alil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Alil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 25 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-metil-butil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(3-hidroxi-propil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 [(4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-1-il]-acetato de etilo;
 [(4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-1-il]-acetato de etilo;
 30 (4R,7S)-1-Bencil-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(2-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 35 (4S,7R)-1-(4-Cloro-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-(4-terc-Butil-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-hidroximetil-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 40 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(4-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(4-trifluorometil-bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-1-(2,4-Difluoro-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 45 (4S,7R)-1-(2,4-Difluoro-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 50 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-oxo-3-fenil-propil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-piridin-3-ilmetil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 55 (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-1-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,5-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,6-Difluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 60 (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-metil-butil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1-(3-metil-butil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-1-Bencil-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 65 (4R,7S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-

ona;

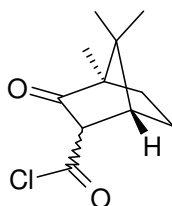
- (4S,7R)-2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,3-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 5 (4S,7R)-2-(2,4-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-1-Bencil-2-(2,5-dicloro-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 4-Fluoro-3-((4S,7R)-1,7,8,8-tetrametil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-2-il)-benzocitrilo;
 10 (4S,7R)-2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(5-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(3,5-Dicloro-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(3,5-Dicloro-fenil)-1-etil-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 15 (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(2,3,5-tricloro-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-1-Bencil-2-(2,3-dimetil-fenil)-7,8,8-trimetil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-(2,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 20 (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Etil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Alil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-1-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-1,7,8,8-Tetrametil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4R,7S)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 25 (4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-naftalen-2-il-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1,7,8,8-Tetrametil-2-(4-metil-naftalen-1-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-2-Bifenil-2-il-1,7,8,8-tetrametil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona;
 (4S,7R)-1-Bencil-7,8,8-trimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona; y
 (4S,7R)-7,8,8-Trimetil-1-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4,7-metano-indazol-3-ona.
- 30 20. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 que comprende la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula



16

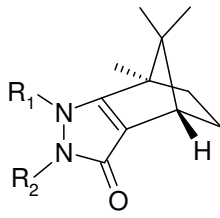
- 35 en presencia de un compuesto de fórmula

40



13

- 45 para obtener un compuesto de fórmula



1

en el que R¹ y R² son como se definen en la reivindicación 1.

- 5 21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para utilizar como sustancias terapéu-
ticamente activas.
22. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de medicamentos
para el tratamiento de un trastorno metabólico.
- 10 23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindica-
ciones 1 a 19 y un transportador terapéuticamente inerte.
24. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de
15 medicamentos para el tratamiento de diabetes, obesidad o síndrome metabólico.