CSA125971
Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-35487

54. **TÍTULO** INHIBIDORES DE 11-BETA HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO I DE TRIAZOLOPIRIDINA

½

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. **APODERADO** ALVARO CORREA ORDOÑEZ

22. **BOGOTÁ, D.C.,** Marzo 25, 2010.

(FORMA P-10)

Fec. 01-05-2010

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035487- -00000-0000
Fecha: 2010-03-25 17:23:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 332

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE :

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad
[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Dirección: Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 (US)
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América
Teléfono: Fax:
E-Mail

IDENTIFICACION
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6
Teléfono: 6341500 Fax: 3762211
E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número 79.143.366 Usaquén TP 20281

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: LI, Jun; ROBL, Jeffrey A.; LI, James J.; KENNEDY, Lawrence J.; WANG, Haixia; LI, Jie Jack; QIAN, Xinhua; DESHPANDE, Rajendra P.; KOLLA, Laxma R.; CANN, Reginald O.; WEI, Chenkou; GALELLA, Michael
Dirección: c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road Pennington, New Jersey 08534 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road Pennington, New Jersey 08534, (US); 76 Stanford Road East Pennington, New Jersey 08534 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road Pennington, New Jersey 08534 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road Pennington, New Jersey 08534 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, Connecticut 06492 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 1 Squibb Drive New Brunswick, New Jersey 08903 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 1 Squibb Drive New Brunswick, New Jersey 08903, (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 1 Squibb Drive New Brunswick, New Jersey 08903 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 1 Squibb Drive New Brunswick, New Jersey 08903 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 1 Squibb Drive New Brunswick, New Jersey 08903 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543 (US); Respectivamente
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/076984 Fecha 19-09-2008
Publicación Internacional No. WO/2009/045753 Fecha 09-04-2009

(6) Título (54) INHIBIDORES DE 11-BETA HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO I DE TRIAZOLOPIRIDINA

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 19/02, A61P 3/10

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	01-10-2007	60/976,506
US	09-09-2008	12/206,801

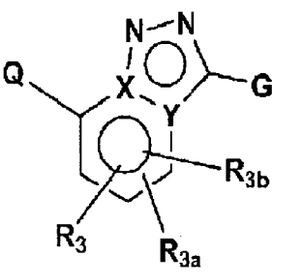
(9) Comprobante de pago No. EN HOJA ANEXA **Fecha** Marzo 23, 2010

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

(10) ANEXOS

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso. Ver documento de Poder General radicado en el Expediente No. 08 129.339
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante (ver Declaración)
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [X] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: Extractos

(11) FIGURA CARATERISTICA



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

LISTA DE RECIBOS PRESENTACIÓN PATENTE PCT/US2008/076984

10-10,145
10-9,914
10-12,925
10-13,158
10-13,157
10-13,150
10-18,982
10-19,247

10-21,684
10-19,056
10-19,248
10-19,322

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 21,684
FECHA : MARZO 18 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035487- -00000-0000
Fecha: 2010-03-25 17:23:19 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 332

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	326948333	18/03/2010	71,160,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	8,000.00
			TOTAL : $	8,000.00

SON: OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

2010/006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 19,056
FECHA : MARZO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035487- -00000-0000
Fecha: 2010-03-25 17:23:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 332

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16943990	09/03/2010	128,690,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21	CERTIFICACIONES	13,000.00
			TOTAL : $	13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6

2010/006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 19,248
FECHA : MARZO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035487- -00000-0000
Fecha: 2010-03-25 17:23:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 332

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16943990	09/03/2010	126,690,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54	INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	26,000.00
			TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7

2010/006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 19,322
FECHA : MARZO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035487- -00000-0000
Fecha: 2010-03-25 17:23:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 332

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16943990	09/03/2010	126,890,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O	83,000.00
		TOTAL : $	83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035487- -00000-0000
Fecha: 2010-03-25 17:23:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 332

NIT : 800176

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 10,145
FECHA : FEBRERO 9 DE 2010

2010/004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	148651613	08/02/2010	27,412,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	26,000.00
		TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 9,914
FECHA : FEBRERO 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035487- -00000-0000
Fecha: 2010-03-25 17:23:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 332

2 0 0 4

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	148651613	08/02/2010	27,412,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	9,000.00
		TOTAL : $	9,000.00

SON: NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2010/005

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 12,925
FECHA : FEBRERO 17 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-035487- -00000-0000

Fecha: 2010-03-25 17:23:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 332

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17602056	17/02/2010	89,682,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI	280,000.00
		TOTAL : $	280,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2010/005

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 13,158
FECHA : FEBRERO 17 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035487- -00000-0000
Fecha: 2010-03-25 17:23:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 332

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17602056	17/02/2010	89,682,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		70,000.00
		TOTAL :	$	70,000.00

SON: SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2010/005

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 13,157
FECHA : FEBRERO 17 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035487- -00000-0000
Fecha: 2010-03-25 17:23:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 332

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17602056	17/02/2010	89,682,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	70,000.00
		TOTAL : $	70,000.00

SON: SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2010/005

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 13,150
FECHA : FEBRERO 17 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035487- -00000-0000
Fecha: 2010-03-25 17:23:19 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 332

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17602056	17/02/2010	89,682,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		70,000.00
		TOTAL :	$	70,000.00

SON: SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2010/006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 18,982
FECHA : MARZO 10 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16943990	09/03/2010	128,890,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO		CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	3,000.00
				TOTAL : $	3,000.00

SON: TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

45

2010/006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 19,247
FECHA : MARZO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035487- -00000-0000
Fecha: 2010-03-25 17:23:19 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 332

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16943990	09/03/2010	128,690,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54	INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	26,000.00
			TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 19/02, A61P 3/10

(71)Solicitante(s) **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

(72) Inventor(es) LI, Jun; ROBL, Jeffrey A.; LI, James J.; KENNEDY, Lawrence J.; WANG, Haixia; LI, Jie Jack; QIAN, Xinhua; DESHPANDE, Rajendra P.; KOLLA, Laxma R.; CANN, Reginald O.; WEI, Chenkou; GALELLA, Michael

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	60/976,506	01-10-2007	US
	12/206,801	09-09-2008	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 01-05-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 19-09-2008
No. de solicitud PCT/US2008/076984

(87) Publicación internacional
Fecha: 09-04-2009
N° publicación: WO 2009/016220

(54) Titulo: **INHIBIDORES DE 11-BETA HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO I DE TRIAZOLOPIRIDINA**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

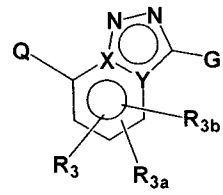
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 19/02, A61P 3/10

(71)Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

(72) Inventor(es): LI, Jun; ROBL, Jeffrey A.; LI, James J.; KENNEDY, Lawrence J.; WANG, Haixia; LI, Jie Jack; QIAN, Xinhua; DESHPANDE, Rajendra P.; KOLLA, Laxma R.; CANN, Reginald O.; WEI, Chenkou; GALELLA, Michael

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ



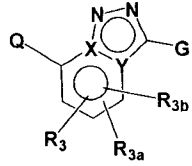
(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	60/976,506	01-10-2007	US
	12/206,801	09-09-2008	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 01-05-2010
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 19-09-2008
No. de solicitud PCT/US2008/076984

(87) Publicación internacional:
Fecha: 09-04-2009
No. Publicación: WO/2009/045753

(54) Titulo: INHIBIDORES DE 11-BETA HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO I DE TRIAZOLOPIRIDINA

(57) Resumen: Se proporcionan nuevos compuestos que son inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I. Los inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I son útiles en tratamiento, prevención o ralentización de la progresión de enfermedades que requieren tratamiento con inhibidor de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I. Estos nuevos compuestos de fórmula I:



o sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables, en la que G, Q, X, Y, R3, R3a y R3b se definen en la presente memoria.

CONTINUA AL RESPALDO ...

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
9 April 2009 (09.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/045753 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/076984

(22) International Filing Date:
19 September 2008 (19.09.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/976,506 1 October 2007 (01.10.2007) US
12/206,801 9 September 2008 (09.09.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LI, Jun** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534 (US). **ROBL, Jeffrey A.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb CompanY, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534 (US). **LI, James J.** [US/US]; 76 Stanford Road East, Pennington, New Jersey 08534 (US). **KENNEDY, Lawrence J.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534 (US). **WANG, Haixia** [CN/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534 (US). **LI, Jie Jack** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **QIAN, Xinhua** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903 (US). **DESHPANDE, Rajendra P.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903 (US). **KOLLA, Laxma R.** [IN/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903 (US). **CANN, Reginald O.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903 (US). **WEI, Chenkou** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903 (US). **GALELLA, Michael** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US).

(74) Agents: **BOGIE, Terence J.** et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

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

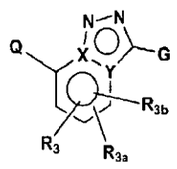
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

[Continued on next page]

(54) Title: TRIAZOLOPYRIDINE 11-BETA HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE I INHIBITORS

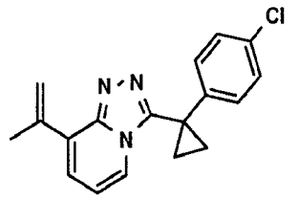


(I)

(57) Abstract: Novel compounds are provided which are 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I inhibitors. 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I inhibitors are useful in treating, preventing, or slowing the progression of diseases requiring 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I inhibitor therapy. These novel compounds of formula I: or stereoisomers or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein G, Q, X, Y, R_3, R_{3a}, and R_{3b} are defined herein.

WO 2009/045753 A1

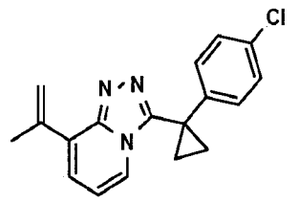
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine TFA Salt



[00205] Argon was vigorously bubbled through a stirring mixture of compound **1C** (0.070 g, 0.201 mmol), boronic ester 4,4,5,5-tetramethyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (0.038 mL, 0.201 mmol), and K_3PO_4 (0.107 g, 0.502 mmol) in THF (2 mL) for 5 min. After this time, $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0.016 g, 0.020 mmol) was added. Upon completion of addition, the reaction vessel was flushed with argon, capped, and then heated to 90 °C for 20 h. At the conclusion of this period, the reaction mixture was cooled to rt and filtered to collect the crude product. The crude compound was purified by prep-HPLC (H_2O/CH_3CN/TFA, 20% to 100% B, 30 x 100 Luna column) to obtain **Example 3** (30 mg, 48%) as an oil (TFA salt). LC/MS (m/z) = 310 (M+H)+. HPLC Purity >95%.

EXAMPLE 3B

3-(1-(4-Chlorophenyl)cyclopropyl)-8-(prop-1-en-2-yl))-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine



[00206] To a slurry of compound **1F** (15.1 g; 43.6 mmoles; 1 equiv.) in toluene (135 mL) was added phosphoryl chloride (21 mL, 224 mmoles, 5.1 equiv.) over a 5 min period. Upon the completion of addition, the reaction mixture was heated to 95 °C where it was held for 22 hr. After this time, the reaction mixture was concentrated under vacuum distillation to a volume of ~ 45 mL. Acetonitrile (150 mL) was added to the residual solution. The resulting solution was concentrated by distillation at atmospheric pressure to a minimum volume and then acetonitrile (60 mL) was added to bring the final volume to ~ 105 mL. The resulting organic solution was cooled to ~ 5 °C and a solution of potassium carbonate (aq, 13.3 g, 95.3 mmoles, 2.2 equiv.) in

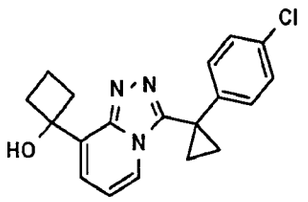
[00202] The unit cell parameters were obtained from single crystal X-ray crystallographic analysis according to the procedure described in Stout et al., *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide* (MacMillian, 1968).

Powder X-ray Diffraction

[00203] X-ray powder diffraction (PXRD) data were obtained using the PXRD procedure described hereinabove. Figure 8 shows the PXRD data for the N-1 crystalline form for **Example 1H**.

EXAMPLE 2

1-(3-(1-(4-Chlorophenyl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-8-yl)cyclobutanol TFA Salt



[00204] To a suspension of **1C** (70 mg, 0.2 mmol) in 2 ml of THF at -10 °C was slowly added iso-propylmagnesium chloride lithium chloride complex (0.602 ml, 0.602 mmol). Upon completion of addition, the mixture was stirred at -10 °C (briefly warmed to 0 °C) for 1 h, and then cyclobutanone (70.4 mg, 1.0 mmol) was added quickly. The reaction mixture was stirred at -10 °C for 30 min, and then slowly warmed to rt where it was stirred for 3h. After this time, the reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc (3x5ml). The combined organic layers were concentrated, and the crude product was purified via prep-HPLC (H_2O/CH_3CN/TFA, 20% to 100% B, 30 x 100 Luna column) to obtain **Example 2** (15 mg, 16%) as an oil (TFA salt). LC/MS (m/z) = 340 (M+H)+. HPLC Purity >95%.

EXAMPLE 3

3-(1-(4-Chlorophenyl)cyclopropyl)-8-(prop-1-en-2-yl))-

TRIAZOLOPYRIDINE 11-BETA HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE I INHIBITORS

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0001] The steroid hormone cortisol is a key regulator of many physiological processes. However, an excess of cortisol, as occurs in Cushing's Disease, provokes severe metabolic abnormalities including: type 2 diabetes, cardiovascular disease, obesity, and osteoporosis. Many patients with these diseases, however, do not show significant increases in plasma cortisol levels. In addition to plasma cortisol, individual tissues can regulate their glucocorticoid tone via the in situ conversion of inactive cortisone to the active hormone cortisol. Indeed, the normally high plasma concentration of cortisone provides a ready supply of precursor for conversion to cortisol via the intracellular enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I (11beta-HSD1).

[0002] 11beta-HSD1 is a member of the short chain dehydrogenase superfamily of enzymes. By catalyzing the conversion of cortisone to cortisol, 11beta-HSD1 controls the intracellular glucocorticoid tone according to its expression and activity levels. In this manner, 11beta-HSD1 can determine the overall metabolic status of the organ. 11beta-HSD1 is expressed at high levels in the liver and at lower levels in many metabolically active tissues including the adipose, the CNS, the pancreas, and the pituitary. Taking the example of the liver, it is predicted that high levels of 11beta-HSD1 activity will stimulate gluconeogenesis and overall glucose output. Conversely, reduction of 11beta-HSD1 activity will down regulate gluconeogenesis resulting in lower plasma glucose levels.

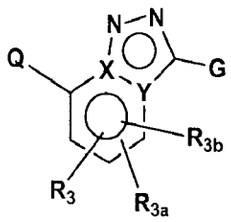
[0003] Various studies have been conducted that support this hypothesis. For example, transgenic mice expressing 2X the normal level of 11beta-HSD1 in only the adipose tissue show abdominal obesity, hyperglycemia, and insulin resistance. (Masuzaki, H. et al., "A Transgenic Model of Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome", *Science*, 294:2166-2170 (2001). Conversely, when the 11beta-HSD1 gene is ablated by homologous recombination, the resulting mice are resistant to diet induced obesity and the accompanying dysregulation of glucose metabolism (Morton, N.M. et al., "Novel Adipose Tissue-Mediated Resistance to Diet-induced Visceral

Obesity in 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1-Deficient Mice", *Diabetes*, 53:931-938 (2004). In addition, treatment of genetic mouse models of obesity and diabetes (ob/ob, db/db and KKAy mice) with a specific inhibitor of 11beta-HSD1 causes a decrease in glucose output from the liver and an overall increase in insulin sensitivity (Alberts, P. et al., "Selective Inhibition of 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type I Improves Hepatic Insuling Sensitivity in Hyperglycemic Mice Strains", *Endocrinology*, 144:4755-4762 (2003)). Furthermore, inhibitors of 11beta-HSD1 have been shown to be effective in treating metabolic syndrome and atherosclerosis in high fat fed mice (Hermanowski-Vosatka et al., *J. Exp. Med.*, 202(4):517-527 (2002)). Based in part on these studies, it is believed that local control of cortisol levels is important in metabolic diseases in these model systems. In addition, the results of these studies also suggest that inhibition of 11beta-HSD1 will be a viable strategy for treating metabolic diseases such as type 2 diabetes, obesity, and the metabolic syndrome.

[0004] Lending further support to this idea are the results of a series of preliminary clinical studies. For example, several reports have shown that adipose tissue from obese individuals has elevated levels of 11beta-HSD1 activity. In addition, studies with carbenoxolone, a natural product derived from licorice that inhibits both 11beta-HSD1 and 11beta-HSD2 (converts cortisol to cortisone in kidney) have shown promising results. A seven day, double blind, placebo controlled, cross over study with carbenoxolone in mildly overweight individuals with type 2 diabetes showed that patients treated with the inhibitor, but not the placebo group, displayed a decrease in hepatic glucose production (Andrews, R.C. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88:285-291 (2003)). This observation is consistent with the inhibition of 11beta-HSD1 in the liver. The results of these preclinical and early clinical studies strongly support the concept that treatment with a potent and selective inhibitor of 11beta-HSD1 will be an efficacious therapy in patients afflicted with type 2 diabetes, obesity, and the metabolic syndrome.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] In accordance with the present invention, bicyclic and related compounds are provided that have the general structure of formula I:



I

wherein G, Q, X, Y, R_3, R_{3a}, and R_{3b} are defined below.

[0006] The compounds of the present invention inhibit the activity of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I. Consequently, the compounds of the present invention may be used in the treatment of multiple diseases or disorders associated with 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I, such as diabetes and related conditions, microvascular complications associated with diabetes, the macrovascular complications associated with diabetes, cardiovascular diseases, Metabolic Syndrome and its component conditions, inflammatory diseases and other maladies. Examples of diseases or disorders associated with the activity of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I that can be prevented, inhibited, or treated according to the present invention include, but are not limited to, diabetes, hyperglycemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance, hyperinsulinemia, retinopathy, neuropathy, nephropathy, delayed wound healing, atherosclerosis and its sequelae (acute coronary syndrome, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular disease, intermittent claudication), abnormal heart function, myocardial ischemia, stroke, Metabolic Syndrome, hypertension, obesity, dislipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL, high LDL, non-cardiac ischemia, infection, cancer, vascular restenosis, pancreatitis, neurodegenerative disease, lipid disorders, cognitive impairment and dementia, bone disease, HIV protease associated lipodystrophy, glaucoma and inflammatory diseases, such as, rheumatoid arthritis, Cushing's Disease, Alzheimer's Disease and osteoarthritis.

[0007] The present invention provides for compounds of formula I, pharmaceutical compositions employing such compounds, and for methods of using such compounds. In particular, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I alone or in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

[0008] Further, in accordance with the present invention, a method is provided for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of diseases or disorders associated with the activity of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I, such as defined above and hereinafter, wherein a therapeutically effective amount of a compound of formula I is administered to a mammalian, i.e., human, patient in need of treatment.

[0009] The compounds of the invention can be used alone, in combination with other compounds of the present invention, or in combination with one or more other agent(s).

[0010] Further, the present invention provides a method for preventing, inhibiting, or treating the diseases as defined above and hereinafter, wherein a therapeutically effective amount of a combination of a compound of formula I and another compound of formula I and/or at least one other type of therapeutic agent, is administered to a mammalian, i.e., human, patient in need of treatment.

[0011] Further, the present invention provides for crystalline forms of the compounds of formula I, pharmaceutical compositions employing such crystalline forms, and for methods of using such forms.

[0012] Furthermore, the present invention provides for processes for preparing compounds of formula I. These processes may be characterized, without limitation, by a) facile adaptation to larger scale production, such as pilot plant or manufacturing scales; b) process steps and/or techniques enabling improvements in the purity (including chiral purity), stability and/or ease of handling of intermediates and/or final compounds; and/or c) fewer process steps.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0013] Figure 1 shows observed (experimental at room temperature) and simulated (calculated at room temperature) powder x-ray diffraction patterns (Cu Kα λ=1.5418 Å) of an N-1 crystalline form of a salt of a compound of Formula I.

[0014] Figure 2 shows a differential scanning calorimetry (DSC) thermogram of the N-1 crystalline form of a salt of a compound of Formula I.

[0015] Figure 3 shows a thermogravimetric analysis (TGA) curve of the N-1 crystalline form of a salt of a compound of Formula I.

[0016] Figure 4 shows a moisture sorption isotherm analysis of the N-1 crystalline form of a salt of a compound of Formula I.

[0017] Figure 5 shows observed (experimental at room temperature) and simulated (calculated at room temperature) powder x-ray diffraction patterns (Cu Kα λ=1.5418 Å) of an N-2 crystalline form of a salt of a compound of Formula I.

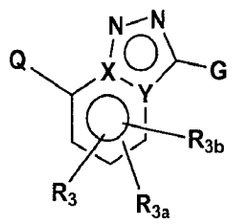
[0018] Figure 6 shows a differential scanning calorimetry (DSC) thermogram of the N-2 crystalline form of a salt of a compound of Formula I.

[0019] Figure 7 shows a thermogravimetric analysis (TGA) curve of the N-2 crystalline form of a salt of a compound of Formula I.

[0020] Figure 8 shows observed (experimental at room temperature) and simulated (calculated at room temperature) powder x-ray diffraction patterns (Cu Kα λ=1.5418 Å) of another N-1 crystalline form of a salt of a compound of Formula I.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0021] In accordance with the present invention, compounds of formula I



I

enantiomers, diastereomers, or salts thereof wherein:

Q is L, L_{aa} or L_{ee};

X is C and Y is N; or

X is N and Y is C;

G is R_4, R_{4aa} or R_{4ee};

L is -alkenyl-$(W_1)_n$, -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -alkenyl-$(W_{1ee})_n$, -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 3;

W_1, at each occurrence, is independently halogen, -OH, -CN, -CO_2R_6, -$CONR_8R_{8a}$, -$OCONR_8R_{8a}$, -$SO_2NR_8R_{8a}$, -SOR_6, -SO_2R_6, -$NR_9SO_2R_{9a}$, -$NR_9CO_2R_{9a}$, -

NR_9COR_{9a}, alkyl, cycloalkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, amino, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_{1ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, amino, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_2 is independently halogen, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino, amino or aminoalkyl;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino, amino or aminoalkyl;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, amino, aminoalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen or alkyl;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_{8a}$, $-SO_2R_{8a}$, $-NR_8SO_2R_6$, $-NR_8CO_2R_6$, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_4 is alkyl, cycloalkyl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -$OCOR_6$, -CN, -NR_5COR_6, -$NR_5SO_2R_6$, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$OCONR_8R_{8a}$, -$CONR_8R_{8a}$, -$NR_5CO_2R_6$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl or cycloalkyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -$OCOR_6$, -CN, -NR_5COR_6, -$NR_5SO_2R_6$, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$OCONR_8R_{8a}$, -$CONR_8R_{8a}$, -$NR_5CO_2R_6$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_5, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, COR_{8a}, CO_2R_{8a}, $SO_2NR_8R_{8a}$, or SO_2R_{8a};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, -CO_2R_8, -$CONR_8R_{8a}$, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, alkylsilicaalkyloxy, -SO_2R_{9b} -NO_2, -CN or thiol, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

or alternatively R_8 and R_{8a} can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a heterocyclyl ring containing 1, 2, 3, or 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, NH, O and S, which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}; and

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-NO_2$, -CN or thiol;

provided that:

(a) W_1, W_{1ee}, W_2, or W_{2aa} is not cycloalkyl when n is 1 and R_4, R_{4aa} or R_{4ee} are cycloalkyl;

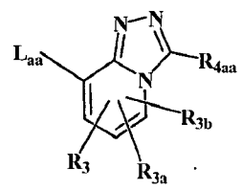
(b) W_{2ee} is not cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl when n is 1 and R_{4ee} is cycloalkyl;

(c) R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c} must be substituted with at least one R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, or R_{10c} when (i) L_{ee} is cycloalkyl, (ii) R_{4ee} is cycloalkyl substituted with aryl, heterocyclyl or heteroaryl, (iii) the aryl, heteroaryl or heterocyclyl is substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, or R_{7c}; and (iv) R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c} is aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

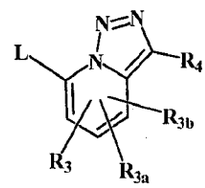
(d) L_{aa} and L_{ee} are not C_{1-3}alkyl or haloC_{1-3}alkyl when R_{4aa} or R_{4ee} are substituted with an optionally substituted aryl moiety; and

(e) W_{2ee} is not halogen, alkyl, haloalkyl or aryl when R_{4ee} is alkyl.

[0022] In another embodiment, compounds are those in which the compound is a compound of formula Iaa, Idd or Iee:

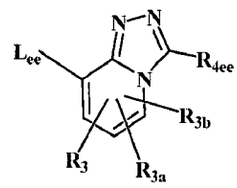


Iaa



Idd

or



Iee

provided that:

(a) W_1, W_{1ee}, W_2, or W_{2aa} is not cycloalkyl when n is 1 and R_4, R_{4aa} or R_{4ee} are cycloalkyl;

(b) W_{2ee} is not cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl when n is 1 and R_{4ee} is cycloalkyl;

(c) R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c} must be substituted with at least one R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, or R_{10c} when (i) L_{ee} is cycloalkyl, (ii) R_{4ee} is cycloalkyl substituted with aryl, heterocyclyl or heteroaryl, (iii) the aryl, heteroaryl or heterocyclyl is substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, or R_{7c}; and (iv) R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c} is aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

(d) L_{aa} and L_{ee} are not C_{1-3}alkyl or haloC_{1-3}alkyl when R_{4aa} or R_{4ee} are substituted with an optionally substituted aryl moiety; and

(e) W_{2ee} is not halogen, alkyl, haloalkyl or aryl when R_{4ee} is alkyl.

[0023] In another embodiment, compounds are those in which:

L is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -alkenyl-$(W_{1ee})_n$, -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 3;

W_1, at each occurrence, is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, alkyl, cycloalkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_{1ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_2 is independently halogen, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino, amino or aminoalkyl;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$,

$-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino, amino or aminoalkyl;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, aminoalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};
provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_{8a}$, $-SO_2R_{8a}$, $-NR_8SO_2R_6$, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_4 is alkyl or cycloalkyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl or cycloalkyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_5, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, COR_{8a} or CO_2R_{8a};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-SO_2R_{9b}$ $-NO_2$, -CN or thiol, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

or alternatively R_8 and R_{8a} can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a heterocyclyl ring containing 1, 2, 3, or 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, NH, O and S, which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-NO_2$, -CN or thiol;

provided that:

(a) W_1, W_{1ee}, W_2, or W_{2aa} is not cycloalkyl when n is 1 and R_4, R_{4aa} or R_{4ee} are cycloalkyl;

(b) W_{2ee} is not cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl when n is 1 and R_{4ee} is cycloalkyl;

(c) R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c} must be substituted with at least one R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, or R_{10c} when (i) L_{ee} is cycloalkyl, (ii) R_{4ee} is cycloalkyl substituted with aryl, heterocyclyl or heteroaryl, (iii) the aryl, heteroaryl or heterocyclyl is substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, or R_{7c}; and (iv) R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c} is aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

(d) L_{aa} and L_{ee} are not C_{1-3}alkyl or haloC_{1-3}alkyl when R_{4aa} or R_{4ee} are substituted with an optionally substituted aryl moiety; and

(e) W_{2ee} is not halogen, alkyl, haloalkyl or aryl when R_{4ee} is alkyl.

[0024] In another embodiment, compounds are those in which:

L is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -alkenyl-$(W_{1ee})_n$, -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 3;

W_1, at each occurrence, is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_{1ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_2 is independently halogen, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino, amino or aminoalkyl;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, alkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino, amino or aminoalkyl;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, alkyl, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio or aminoalkyl;

provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_{8a}$, $-SO_2R_{8a}$, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_4 is alkyl or cycloalkyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido,

alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-SO_2R_{9b}$ $-NO_2$, -CN or thiol, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

or alternatively R_8 and R_{8a} can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a heterocyclyl ring containing 1, 2, 3, or 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, NH, O and S, which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}; and

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-NO_2$, -CN or thiol.

[0025] In another embodiment, compounds are those in which:

L is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 3;

W_1, at each occurrence, is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_2 is independently halogen, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$,

-NR_9COR_{9a}, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino or aminoalkyl;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, -CO_2H, -CO_2R_6, -$CONR_8R_{8a}$, -$OCOR_6$, -$OCONR_8R_{8a}$, -$SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, -SO_2-alkyl, -$NR_9SO_2R_{9a}$, -NR_9COR_{9a}, -$OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, alkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino or aminoalkyl;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, -CO_2H, -CO_2R_6, -$CONR_8R_{8a}$, -$OCOR_6$, -$OCONR_8R_{8a}$, -$SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, -SO_2-alkyl, -$NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio or aminoalkyl;

provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO_2, -CO_2R_{8a}, -$CONR_8R_{8a}$, -$SO_2NR_8R_{8a}$, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_4 is alkyl or cycloalkyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -$OCOR_6$, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$OCONR_8R_{8a}$, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -$OCOR_6$, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$OCONR_8R_{8a}$, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -$OCOR_6$, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$OCONR_8R_{8a}$, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-SO_2R_{9b}$ $-NO_2$, -CN or thiol, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}; and

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-NO_2$, -CN or thiol.

[0026] In yet another embodiment, compounds are those in which:

L is -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 2;

W_1, at each occurrence, is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_2 is independently halogen, -OH, -CO_2H, -CN, -CO_2R_6, -$CONR_8R_{8a}$, -$OCOR_6$, -$SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, -SO_2-alkyl, -$NR_9SO_2R_{9a}$, -NR_9COR_{9a}, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino or aminoalkyl;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, -CO_2H, -CO_2R_6, -$CONR_8R_{8a}$, -$OCOR_6$, -$OCONR_8R_{8a}$, -$SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, -SO_2-alkyl, -$NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino or aminoalkyl;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, -CO_2H, -CO_2R_6, -$CONR_8R_{8a}$, -$OCOR_6$, -$OCONR_8R_{8a}$, -$SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, -SO_2-alkyl, -$NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio or aminoalkyl;

provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO_2, -CO_2R_{8a}, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_4 is alkyl or cycloalkyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-SO_2R_{9b}$ $-NO_2$, -CN or thiol, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}; and

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-NO_2$, -CN or thiol.

[0027] In another embodiment, compounds are those in which:

L is -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 2;

W_1, at each occurrence, is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, arylamino or heteroarylamino;

W_2 is independently halogen, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino or aminoalkyl;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy or alkylthio;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkenyl, haloalkoxy or alkylthio;

provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_4 is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-SO_2R_{9b}$ $-NO_2$, -CN or thiol, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}; and

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-NO_2$, -CN or thiol.

[0028] In still yet another embodiment, compounds are those in which:

L is -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 2;

W_2 is independently halogen, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, haloalkyl, alkoxy or haloalkoxy;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkoxy, alkenyl or haloalkoxy;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkoxy, alkenyl or haloalkoxy;

provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_4 is a 3- to 10-membered cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl;

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, $-CO_2R_8$, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-SO_2R_{9b}$ $-NO_2$, -CN or thiol, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl or aryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl; and

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-NO_2$, -CN or thiol.

[0029] In one embodiment, compounds are those in which:

L is -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 2;

W_2 is independently halogen, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, alkyl or haloalkyl;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkoxy or haloalkoxy;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkoxy or haloalkoxy;

provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

R_4 is a 3- to 7-membered cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, alkyl, alkoxy,

aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl;

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, -OH, -CO_2R_8, hydroxyalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, alkylthio, arylalkylthio, -NO_2 or -CN, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen or alkyl, wherein the alkyl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}; and

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, aryl or heteroaryl; and

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, -NO_2, -CN or thiol.

[0030] In still yet another embodiment, compounds are those in which:

L is -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 2;

W_2 is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, alkyl, or haloalkyl;

W_{2aa} is independently -OH, -CN, $-CO_2R_6$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, alkyl, alkoxy, or haloalkoxy;

W_{2ee} is independently -OH, -CN, $-CO_2R_6$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, alkyl or haloalkoxy;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

R_4 is a 3- or 4-membered cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl; and

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, cycloalkyl, amino, -OH, hydroxyalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, alkylthio, arylalkylthio, $-NO_2$, or -CN.

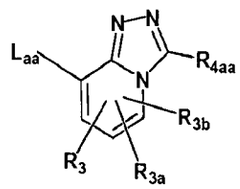
[0031] In still yet another embodiment, compounds are those in which:

R_{4aa} is cyclopropyl or cyclobutyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$,

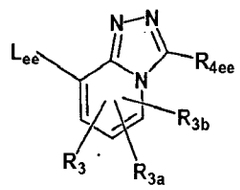
$-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}; and

R_{4ee} is isopropyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}.

[0032] In still yet another embodiment, compounds are those in which the compound is a compound of formula Iaa or Iee:

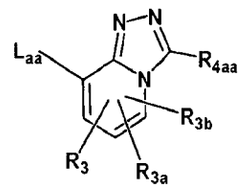


Iaa or

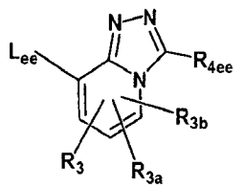


Iee.

[0033] In another embodiment, compounds are those compounds in which the compound is a compound of formula Iaa or Iee:



Iaa or



Iee

wherein:

L_{aa} is -alkyl-OH;

L_{ee} is -alkyl-OH;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently selected from hydrogen, halogen, $-CF_3$, OCF_3, alkyl or alkoxy.

[0034] In another embodiment, compounds are those compounds in which:

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently selected from hydrogen or halogen;

R_{4aa} is cyclopropyl or cyclobutyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is isopropyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, or cycloalkyl; and

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, cycloalkyl, amino, -OH, hydroxyalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, alkylthio, -NO_2, or -CN.

[0035] In another embodiment, compounds of the present invention are selected from the compounds exemplified in the examples, preferably examples 1, 11, 24 and 91, more preferably Example 1.

[0036] In another embodiment, a compound of the present invention is the hydrochloride or bisulfate salt of Example 1.

[0037] In yet another embodiment, a compound of the present invention is the hydrochloride salt of Example 1.

[0038] In still yet another embodiment, the compound of the present invention is a crystalline form of the hydrochloride salt of Example 1, preferrably the N-1 or N-2 form, more preferably the N-1 form.

[0039] In one embodiment, the crystalline form is in substantially pure form.

[0040] In one embodiment, the crystalline form of the hydrochloride salt of Example 1 is characterized by unit cell parameters substantially equal to the following:

Cell dimensions:

a = 13.5209(3)

b= 10.0154(2)

c = 13.4607(3)

α = 90

β = 102.139(1)

γ = 90

Space group: $P2_1/c$

Molecules/asymmetric unit (Z'): 1

Density, calc g-cm^{-3}: 1.358

[0041] In one embodiment, the crystalline form of the hydrochloride salt of Example 1 is characterized by characterized by a powder X-ray diffraction pattern comprising the following 2θ values (Cu Kα λ - 1.5418 Å) 6.7 ± 0.1, 11.1 ± 0.1, 13.4 ± 0.1, 13.7 ± 0.1, 16.3 ± 0.1, 19.1 ± 0.1, 19.6 ± 0.1, 22.3 ± 0.1 and 24.6 ± 0.1 at room temperature.

[0042] In one embodiment, the crystalline form of the hydrochloride salt of Example 1 is characterized by as characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 1.

[0043] In one embodiment, the crystalline form of the hydrochloride salt of Example 1 is characterized by is characterized by a differential scanning calorimetry thermogram substantially in accordance with that shown in Figure 2, having an endothermic transition above ca. 150°C.

[0044] In one embodiment, the crystalline form of the hydrochloride salt of Example 1 is characterized by a thermal gravimetric analysis curve in accordance with that shown in Figure 3, having negligible weight loss up to about 100°C.

[0045] In another embodiment, the crystalline form of the hydrochloride salt of Example 1 is characterized by unit cell parameters substantially equal to the following:

Cell dimensions:

a = 12.908(4)

b= 12.813(4)

c = 10.959(2)

α = 90

β = 90

$\gamma = 90$

Space group: $Pca2_1$

Molecules/asymmetric unit (Z'): 1

Density, calc g-cm^{-3}: 1.335

[0046] In another embodiment, the crystalline form of the hydrochloride salt of Example 1 is characterized by a powder X-ray diffraction pattern comprising the following 2θ values (Cu Kα λ - 1.5418 Å) 6.9 ± 0.1, 13.7 ± 0.1, 15.4 ± 0.1, 17.4 ± 0.1, 21.2 ± 0.1, 22.4 ± 0.1 and 23.3 ± 0.1 at room temperature.

[0047] In another embodiment, the crystalline form of the hydrochloride salt of Example 1 is characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 5.

[0048] In another embodiment, the crystalline form of the hydrochloride salt of Example 1 is characterized by a differential scanning calorimetry thermogram substantially in accordance with that shown in Figure 6, having an endothermic transition above ca. 150 °C.

[0049] In another embodiment, the crystalline form of the hydrochloride salt of Example 1 is characterized by a thermal gravimetric analysis curve in accordance with that shown in Figure 7, having negligible weight loss up to about 100°C.

[0050] In another embodiment, the compound of the present invention is the bisulfate salt of Example 1.

[0051] In another embodiment, Example 1 is a crystalline form of the bisulfate salt, preferably, N-1 form, more preferably a substantially pure form.

[0052] In another embodiment, the crystalline form of the bisulfate salt of Example 1 is characterized by unit cell parameters substantially equal to the following:

Cell dimensions:

a = 10.016(1)

b= 19.772(3)

c = 10.169(1)

α = 90

β = 103.454(7)

$\gamma = 90$

Space group: $P2_1/c$

Molecules/asymmetric unit (Z'): 1

Density, calc g-cm^{-3}: 1.444

[0053] In one embodiment, the crystalline form of the bisulfate salt of Example 1 is characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 8.

[0054] In another embodiment, the present invention relates to pharmaceutical compositions comprised of a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone or, optionally, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and/or one or more other agent(s).

[0055] In another embodiment, the present invention relates to methods of inhibiting the activity of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0056] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of diseases or disorders associated with the activity of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0057] Examples of diseases or disorders associated with the activity of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I that can be prevented, inhibited, or treated according to the present invention include, but are not limited to, diabetes, hyperglycemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance,

hyperinsulinemia, retinopathy, neuropathy, nephropathy, delayed wound healing, atherosclerosis, acute coronary syndrome, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular disease, intermittent claudication, abnormal heart function, myocardial ischemia, stroke, Metabolic Syndrome, hypertension, obesity, dislipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL, high LDL, non-cardiac ischemia, infection, cancer, vascular restenosis, pancreatitis, neurodegenerative disease, lipid disorders, cognitive impairment and dementia, bone disease, HIV protease associated lipodystrophy, glaucoma, rheumatoid arthritis, Cushing's Disease, Alzheimer's Disease and osteoarthritis.

[0058] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of diabetes, hyperglycemia, obesity, dislipidemia, hypertension, cognitive impairment, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, glaucoma, Cushing's Disease and Metabolic Syndrome comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0059] In still another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of diabetes, comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0060] In yet still another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of hyperglycemia comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0061] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of obesity comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0062] In one embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of dislipidemia comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0063] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of hypertension comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0064] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of cognitive impairment comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0065] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of rheumatoid arthritis comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a

compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0066] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of osteoarthritis comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0067] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of Metabolic Syndrome comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0068] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of glaucoma comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0069] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of Cushing's Disease comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0070] In another embodiment, the present invention relates to pharmaceutical compositions comprised of a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone or, optionally, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and/or one or more other agent(s).

[0071] In another embodiment, the present invention relates to methods of inhibiting the activity of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need thereof a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0072] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of diseases or disorders associated with the activity of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0073] Examples of diseases or disorders associated with the activity of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I that can be prevented, inhibited, or treated according to the present invention include, but are not limited to, diabetes, hyperglycemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance, hyperinsulinemia, retinopathy, neuropathy, nephropathy, delayed wound healing, atherosclerosis, acute coronary syndrome, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular disease, intermittent claudication, abnormal heart function, myocardial ischemia, stroke, Metabolic Syndrome, hypertension, obesity, dislipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL, high LDL, non-cardiac ischemia, infection, cancer, vascular restenosis, pancreatitis, neurodegenerative disease, lipid disorders, cognitive impairment and dementia, bone

disease, HIV protease associated lipodystrophy, glaucoma, rheumatoid arthritis, Cushing's Disease, Alzheimer's Disease and osteoarthritis.

[0074] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of diabetes, hyperglycemia, obesity, dislipidemia, hypertension, cognitive impairment, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, glaucoma, Cushing's Disease and Metabolic Syndrome comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0075] In still another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of diabetes, comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0076] In yet still another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of hyperglycemia comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0077] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of obesity comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0078] In one embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of dislipidemia comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0079] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of hypertension comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0080] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of cognitive impairment comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0081] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of rheumatoid arthritis comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0082] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of osteoarthritis comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a crystalline

form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0083] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of Metabolic Syndrome comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0084] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of glaucoma comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0085] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of Cushing's Disease comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0086] In another embodiment, the present invention provides a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, for use in therapy for treating a metabolic disease.

[0087] In another embodiment, the present invention provides a combined preparation of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, and additional therapeutic agent(s) for simultaneous, separate or sequential use in therapy.

[0088] In another embodiment, the present invention provides a combined preparation of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, and additional therapeutic agent(s) for simultaneous, separate or sequential use in treatment of a metabolic disease.

[0089] In another embodiment, the present invention provides a novel article of manufacture, comprising: (a) a first container; (b) a pharmaceutical composition located within the first container, wherein the composition, comprises: a first therapeutic agent, comprising: a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91; and (c) a package insert stating that the pharmaceutical composition can be used for the treatment of a metabolic disease.

[0090] In another preferred embodiment, the present invention provides a novel article of manufacture, further comprising: (d) a second container; wherein components (a) and (b) are located within the second container and component (c) is located within or outside of the second container.

[0091] In another embodiment, the present invention provides a novel article of manufacture, comprising: (a) a first container; (b) a pharmaceutical composition located within the first container, wherein the composition, comprises: a first therapeutic agent, comprising: a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91; and (c) a package insert stating that the pharmaceutical composition can be used in combination with a second therapeutic agent to treat a metabolic disease.

[0092] In another embodiment, the present invention provides crystalline forms of compounds of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, for use in therapy for treating a metabolic disease.

[0093] In another embodiment, the present invention provides combined preparations of crystalline forms of compounds of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, and additional therapeutic agent(s) for simultaneous, separate or sequential use in therapy.

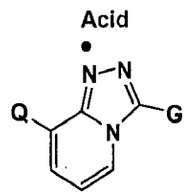
[0094] In another embodiment, the present invention provides combined preparations of crystalline forms of compounds of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91, and additional therapeutic agent(s) for simultaneous, separate or sequential use in treatment of a metabolic disease.

[0095] In another embodiment, the present invention provides a novel article of manufacture, comprising: (a) a first container; (b) a pharmaceutical composition located within the first container, wherein the composition, comprises: a first therapeutic agent, comprising: a crystalline form of a compound of the present invention, preferably Examples 1, 1G, 1H, 11, 24 and 91; and (c) a package insert stating that the pharmaceutical composition can be used for the treatment of a metabolic disease.

[0096] In another preferred embodiment, the present invention provides a novel article of manufacture, further comprising: (d) a second container; wherein components (a) and (b) are located within the second container and component (c) is located within or outside of the second container.

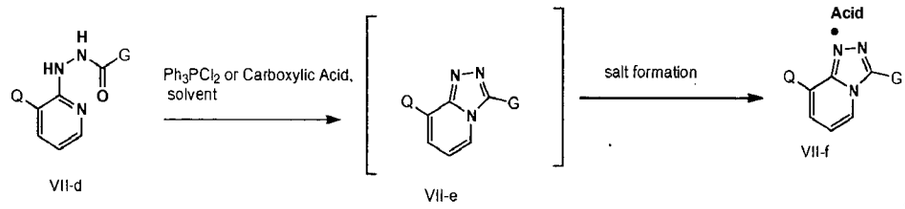
[0097] In another embodiment, the present invention provides a novel article of manufacture, comprising: (a) a first container; (b) a pharmaceutical composition located within the first container, wherein the composition, comprises: a first therapeutic agent, comprising: a crystalline form of a compound of the present invention; and (c) a package insert stating that the pharmaceutical composition can be used in combination with a second therapeutic agent to treat a metabolic disease.

[0098] In another embodiment, a process for preparing a compound having the formula (VII-f) is disclosed



(VII-f)

in which said process comprises reacting a hydrazide of formula VII-d with a carboxylic acid or Ph_3PCl_2/diisopropyl ethylamine in the presence of a solvent at elevated temperature to afford a 1,2,4-triazolopyridine of formula VII-e and then contacting the 1,2,4-triazolopyridine of formula VII-e with an appropriate acid to provide the compound of formula (VII-f):



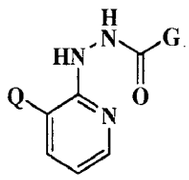
[0099] In one embodiment, the processes are those in which the hydrazide of formula VII-d is reacted with the carboxylic acid in the presence of a solvent.

[00100] In one embodiment, the processes are those in which the hydrazide of formula VII-d is reacted with the carboxylic acid in the presence of a solvent at reflux.

[00101] In one embodiment, the processes are those in which the carboxylic acid is selected from acetic acid, p-tosic acid, benzoic acid, 2-,3- or 4- chlorobenzoic acid, 4-fluorobenzoic acid, 2-chlorobenzeneacetic acid, 2- or 4-methylbenzoic acid, 4-methoxybenzoic acid, 2,6-dimethylbenzoic acid, 2,6-dimethoxybenzoic acid, 2-methylpropionic acid and 2,2-dimethylpropanoic acid.

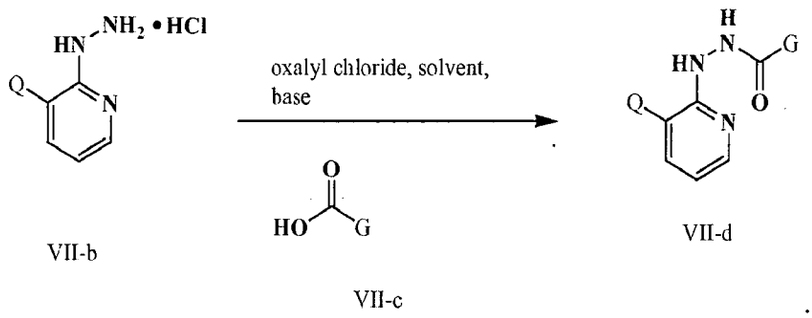
[00102] In one embodiment, the processes are those in which solvent is selected from toluene, 1-propanol and mixtures thereof, preferably toluene.

[00103] In another embodiment, the processes are those in which the hydrazide of formula VII-d



VII-d

is prepared by reacting a hydrazinylpyridinyl hydrochloride of formula VII-b with an acid of formula VII-c and oxalyl chloride in a solvent in the presence of a base:

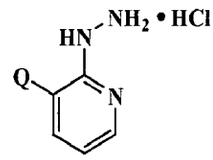


[00104] In one embodiment, the processes are those in which the reaction of the hydrazinylpyridinyl hydrochloride of formula VII-b with an acid of formula VII-c and oxalyl chloride is carried out at ambient temperature.

[00105] In one embodiment, the processes are those in which the solvent used in the reaction of the hydrazinylpyridinyl hydrochloride of formula VII-b with an acid of formula VII-c and oxalyl chloride is selected from toluene, N,N-dimethylformamide, diethylamine, tetrahydrofuran, water, dichloromethane, 2-methyl THF, methyl *tert*-butyl ether and mixtures thereof, preferably, N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran and mixtures thereof.

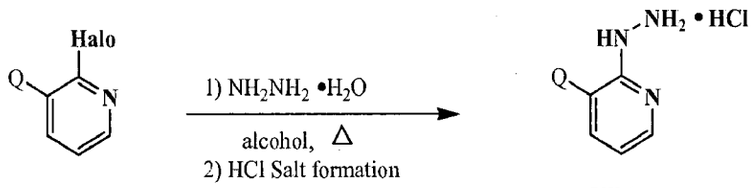
[00106] In one embodiment, the processes are those in which the base used in the reaction of the hydrazinylpyridinyl hydrochloride of formula VII-b with an acid of formula VII-c and oxalyl chloride is selected from sodium hydroxide, potassium carbonate, triethylamine and dipotassium phosphate, preferably sodium hydroxide and potassium carbonate, more preferably, potassium carbonate.

[00107] In another embodiment, the processes are those in which the hydrazinylpyridinyl hydrochloride of formula VII-b



VII-b

are prepared by first reacting a halopyridine of formula VII-a with a hydrazine at an elevated temperature followed by HCl salt formation with hydrochloric acid to form the hydrazinylpyridinyl hydrochloride of formula VII-b:



VII-a VII-b

[00108] In one embodiment, the processes are those in which the halopyridine of formula VII-a is reacted with the hydrazine in an alcohol, preferably, isopropanol, 1-propanol, 1,4-dioxane, dimethoxyethane, and mixtures thereof, or ether.

[00109] In one embodiment, the processes are those in which the halopyridine of formula VII-a is reacted with the hydrazine at 90-100 °C, preferably, 92-94 °C.

[00110] The invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof. This invention also encompasses all combinations of alternative aspects of the invention noted herein. It is understood that any and all embodiments of the present invention may be taken in conjunction with any other embodiment to describe additional embodiments of the present invention. Furthermore, any elements of an embodiment may be combined with any and all other elements from any of the embodiments to describe additional embodiments.

DEFINITIONS

[00111] The compounds herein described may have asymmetric centers. Compounds of the present invention containing an asymmetrically substituted atom may be isolated in optically active or racemic forms. It is well known in the art how to prepare optically active forms, such as by resolution of racemic forms or by synthesis from optically active starting materials. Many geometric isomers of olefins, C=N double bonds, and the like can also be present in the compounds described herein, and all such stable isomers are contemplated in the present invention. Cis and trans geometric isomers of the compounds of the present invention are described and may be isolated as a mixture of isomers or as separated isomeric forms. All chiral, diastereomeric, racemic forms and all geometric isomeric forms of a structure are intended, unless the specific stereochemistry or isomeric form is specifically indicated.

[00112] One enantiomer of a compound of Formula I may display superior activity compared with the other. Thus, all of the stereochemistries are considered to be a part of the present invention. When required, separation of the racemic material can be achieved by HPLC using a chiral column or by a resolution using a resolving agent

such as camphonic chloride as in Young, S.D. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2602-2605 (1995).

[00113] To the extent that compounds of the formula I, and salts thereof, may exist in their tautomeric form, all such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention.

[00114] The term "substituted," as used herein, means that any one or more hydrogens on the designated atom or ring is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's or ring atom's normal valency is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. When a substituent is keto (i.e., =O), then 2 hydrogens on the atom are replaced.

[00115] When any variable (e.g., R_4) occurs more than one time in any constituent or formula for a compound, its definition at each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Thus, for example, if a group is shown to be substituted with $(R_4)_m$ and m is 0-3, then said group may optionally be substituted with up to three R_4 groups and R_4 at each occurrence is selected independently from the definition of R_4. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

[00116] When a bond to a substituent is shown to cross a bond connecting two atoms in a ring, then such substituent may be bonded to any atom on the ring. When a substituent is listed without indicating the atom via which such substituent is bonded to the rest of the compound of a given formula, then such substituent may be bonded via any atom in such substituent. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

[00117] As used herein, "alkyl" is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups containing 1 to 20 carbons, preferably 1 to 10 carbons, more preferably 1 to 8 carbons, in the normal chain, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *t*-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethyl-pentyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, the various branched chain isomers thereof, and the like as well as such groups may optionally include 1 to 4 substituents such as halo, for example F, Br, Cl, or I, or CF_3, alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aryl(aryl) or diaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, hydroxy, hydroxyalkyl, acyl,

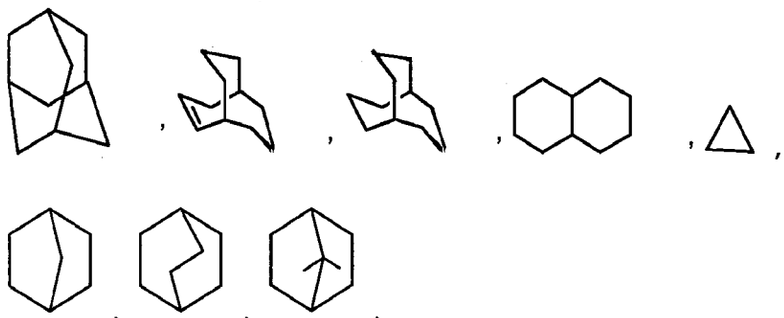
heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, haloalkyl, trihaloalkyl, and/or alkylthio.

[00118] Unless otherwise indicated, the term "alkenyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons, and more preferably 1 to 8 carbons in the normal chain, which include one to six double bonds in the normal chain, such as vinyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 4-pentenyl, 3-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 3-octenyl, 3-nonenyl, 4-decenyl, 3-undecenyl, 4-dodecenyl, 4,8,12-tetradecatrienyl, and the like, and which may be optionally substituted with 1 to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, hydroxy, heteroaryl, cycloheteroalkyl, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonyl-amino, nitro, cyano, thiol, alkylthio, and/or any of the alkyl substituents set out herein.

[00119] Unless otherwise indicated, the term "alkynyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons and more preferably 2 to 8 carbons in the normal chain, which include one triple bond in the normal chain, such as 2-propynyl, 3-butynyl, 2-butynyl, 4-pentynyl, 3-pentynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 2-heptynyl, 3-heptynyl, 4-heptynyl, 3-octynyl, 3-nonynyl, 4-decynyl, 3-undecynyl, 4-dodecynyl, and the like, and which may be optionally substituted with 1 to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, heteroaryl, cycloheteroalkyl, hydroxy, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, and/or alkylthio, and/or any of the alkyl substituents set out herein.

[00120] Unless otherwise indicated, the term "cycloalkyl" as employed herein alone or as part of another group includes saturated or partially unsaturated (containing 1 or 2 double bonds) cyclic hydrocarbon groups containing 1 to 10 rings, preferably 1 to 3 rings, including monocyclic alkyl, bicyclic alkyl (or bicycloalkyl) and tricyclic alkyl, containing a total of 3 to 20 carbons forming the ring, preferably 3 to 15 carbons, more preferably 3 to 10 carbons, forming the ring and which may be fused to 1 or 2 aromatic rings as described for aryl, which includes cyclopropyl,

cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl, cyclododecyl, cyclohexenyl,



any of which groups may be optionally substituted with 1 to 4 substituents such as halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, cycloalkyl, alkylamido, alkanoylamino, oxo, acyl, arylcarbonylamino, amino, nitro, cyano, thiol, and/or alkylthio, and/or any of the substituents for alkyl.

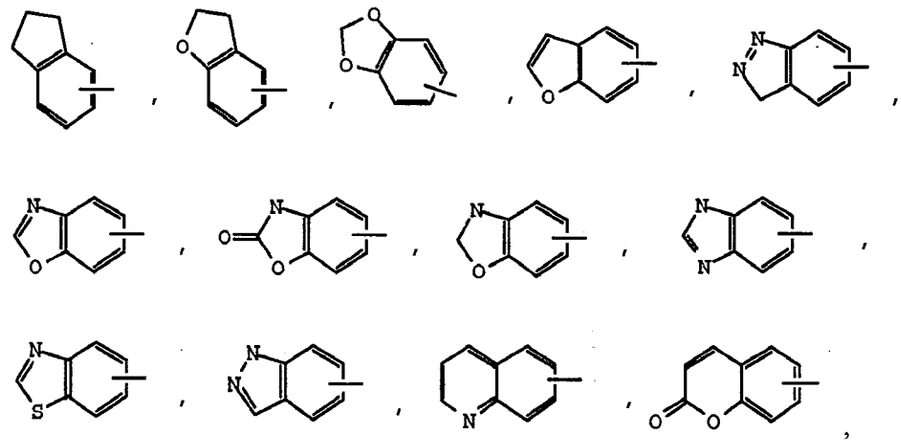
[00121] Where alkyl groups as defined above have single bonds for attachment to other groups at two different carbon atoms, they are termed "alkylene" groups and may optionally be substituted as defined above for "alkyl".

[00122] Where alkenyl groups as defined above and alkynyl groups as defined above, respectively, have single bonds for attachment at two different carbon atoms, they are termed "alkenylene groups" and "alkynylene groups", respectively, and may optionally be substituted as defined above for "alkenyl" and "alkynyl".

[00123] "Halo" or "halogen" as used herein refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo; and "haloalkyl" is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups, for example CF_3, having the specified number of carbon atoms, substituted with 1 or more halogen (for example $-C_vF_w$ where v = 1 to 3 and w = 1 to (2v+1)).

[00124] Unless otherwise indicated, the term "aryl" as employed herein alone or as part of another group refers to monocyclic and bicyclic aromatic groups containing 6 to 10 carbons in the ring portion (such as phenyl or naphthyl, including 1-naphthyl and 2-naphthyl) and may optionally include 1 to 3 additional rings fused to a carbocyclic ring or a heterocyclic ring (such as aryl, cycloalkyl, heteroaryl, or cycloheteroalkyl rings

for example



and may be optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, or 3 substituents, for example, hydrogen, halo, haloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkenyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkynyl, cycloalkyl-alkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, aryloxy, aryloxyalkyl, arylalkoxy, arylthio, arylazo, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylheteroaryl, heteroaryloxy, hydroxy, nitro, cyano, amino, substituted amino wherein the amino includes 1 or 2 substituents (which are alkyl, aryl, or any of the other aryl compounds mentioned in the definitions), thiol, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, arylthioalkyl, alkoxyarylthio, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylamino, or arylsulfonaminocarbonyl, and/or any of the alkyl substituents set out herein.

[00125] Unless otherwise indicated, the term "lower alkoxy", "alkoxy", "aryloxy" or "aralkoxy" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl, or aryl groups linked to an oxygen atom.

[00126] Unless otherwise indicated, the term "amino" as employed herein alone or as part of another group refers to amino that may be substituted with one or two substituents, which may be the same or different, such as alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, or thioalkyl. These substituents may be further substituted with a carboxylic acid and/or any of the R^1 groups or substituents for R^1 as set out above. In addition, the amino substituents

may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 4-morpholinyl, 4-thiamorpholinyl, 1-piperazinyl, 4-alkyl-1-piperazinyl, 4-arylalkyl-1-piperazinyl, 4-diarylalkyl-1-piperazinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, or 1-azepinyl, optionally substituted with alkyl, alkoxy, alkylthio, halo, trifluoromethyl, or hydroxy.

[00127] Unless otherwise indicated, the term "lower alkylthio," "alkylthio," "arylthio," or "aralkylthio" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl, or aryl groups linked to a sulfur atom.

[00128] Unless otherwise indicated, the term "lower alkylamino," "alkylamino," "arylamino," or "arylalkylamino" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aryl, or arylalkyl groups linked to a nitrogen atom.

[00129] As used herein, the term "heterocyclyl", "heterocyclic system" or "heterocyclic ring" is intended to mean a stable 3- to 14-membered monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic ring which is saturated, partially unsaturated or unsaturated (aromatic), and which consists of carbon atoms and 1, 2, 3, or 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, NH, O and S and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. The nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized. The heterocyclic ring may be attached to its pendant group at any heteroatom or carbon atom, which results in a stable structure. The heterocyclic rings described herein may be substituted on carbon or on a nitrogen atom if the resulting compound is stable. If specifically noted, a nitrogen in the heterocycle may optionally be quaternized. It is preferred that when the total number of S and O atoms in the heterocycle exceeds 1, then these heteroatoms are not adjacent to one another. As used herein, the term "aromatic heterocyclic system" or "heteroaryl" is intended to mean a stable 5- to 7- membered monocyclic or bicyclic or 7- to 10-membered bicyclic heterocyclic aromatic ring which consists of carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S and is aromatic in nature.

[00130] Examples of heterocycles include, but are not limited to, 1H-indazole, 2-pyrrolidonyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, 2H-pyrrolyl, 1H-indolyl, 4-piperidonyl, 4aH-

carbazole, 4H-quinolizinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazalonyl, carbazolyl, 4a*H*-carbazolyl, β-carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, 2*H*,6*H*-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, indazolyl, indolenyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinylperimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenarsazinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazole, pyridoimidazole, pyridothiazole, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4*H*-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, carbolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 6*H*-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, tetrazolyl, and xanthenyl. In another aspect of the invention, the heterocycles include, but are not limited to, pyridinyl, thiophenyl, furanyl, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzothiaphenyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, imidazolyl, indolyl, isoidolyl, piperidinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pyrrazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, and pyrimidinyl. Also included are fused ring and spiro compounds containing, for example, the above heterocycles.

[00131] Examples of heteroaryls are 1H-indazole, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, indolyl, 4aH-carbazole, 4H-quinolizinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl,

benzimidazalonyl, carbazolyl, 4a*H*-carbazolyl, β-carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, 2*H*,6*H*-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, indazolyl, indolenyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinylperimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenarsazinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyrazolotriazinyl, pyridazinyl, pyridooxazole, pyridoimidazole, pyridothiazole, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4*H*-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, carbolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 6*H*-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, tetrazolyl, and xanthenyl. In another aspect of the invention, examples of heteroaryls are indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazalonyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, isoquinolinyl isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrazolotriazinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, thiazolyl, thienyl, and tetrazolyl.

[00132] The term " heterocyclylalkyl" or "heterocyclyl" as used herein alone or as part of another group refers to heterocyclyl groups as defined above linked through a C atom or heteroatom to an alkyl chain.

[00133] The term "heteroarylalkyl" or "heteroarylalkenyl" as used herein alone or as part of another group refers to a heteroaryl group as defined above linked through a C atom or heteroatom to an alkyl chain, alkylene, or alkenylene as defined above.

[00134] The term "cyano" as used herein, refers to a -CN group.

[00135] The term "nitro" as used herein, refers to an $-NO_2$ group.

[00136] The term "hydroxy" as used herein, refers to an OH group.

[00137] The phrase "pharmaceutically acceptable" is employed herein to refer to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

[00138] As used herein, "pharmaceutically acceptable salts" refer to derivatives of the disclosed compounds wherein the parent compound is modified by making acid or base salts thereof. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, mineral or organic acid salts of basic residues such as amines; alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids; and the like. The pharmaceutically acceptable salts include the conventional non-toxic salts or the quaternary ammonium salts of the parent compound formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. For example, such conventional non-toxic salts include those derived from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric and the like; and the salts prepared from organic acids such as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pamoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, isethionic, bisulfate and the like.

[00139] The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from the parent compound which contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, nonaqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are preferred. Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985), the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

[00140] Any compound that can be converted *in vivo* to provide the bioactive agent (i.e., the compound of formula I) is a prodrug within the scope and spirit of the invention.

[00141] The term "prodrugs" as employed herein includes esters and carbonates formed by reacting one or more hydroxyls of compounds of formula I with alkyl, alkoxy, or aryl substituted acylating agents employing procedures known to those skilled in the art to generate acetates, pivalates, methylcarbonates, benzoates, and the like.

[00142] Various forms of prodrugs are well known in the art and are described in:

a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch. 31 (Academic Press, 1996);

b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard (Elsevier, 1985);

c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds., Ch. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); and

d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer (Wiley-VCH, 2003).

Said references are incorporated herein by reference.

[00143] In addition, compounds of the formula I are, subsequent to their preparation, preferably isolated and purified to obtain a composition containing an amount by weight equal to or greater than 99% formula I compound ("substantially pure" compound I), which is then used or formulated as described herein. Such "substantially pure" compounds of the formula I are also contemplated herein as part of the present invention.

[00144] All stereoisomers of the compounds of the instant invention are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form. The compounds of the present invention can have asymmetric centers at any of the carbon atoms including any one of the R substituents and/or exhibit polymorphism. Consequently, compounds of formula I can exist in enantiomeric, or diastereomeric forms, or in mixtures thereof. The processes for preparation can utilize racemates, enantiomers, or diastereomers as starting materials. When diastereomeric or enantiomeric products are prepared, they can be separated by conventional methods for example, chromatographic or fractional crystallization. In addition, the

compounds of formula I may exist in tautomeric form. Such tautomeric forms of the formula I are also contemplated herein as part of the present invention.

[00145] "Stable compound" and "stable structure" are meant to indicate a compound that is sufficiently robust to survive isolation, handling and storage to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent. The present invention is intended to embody stable compounds.

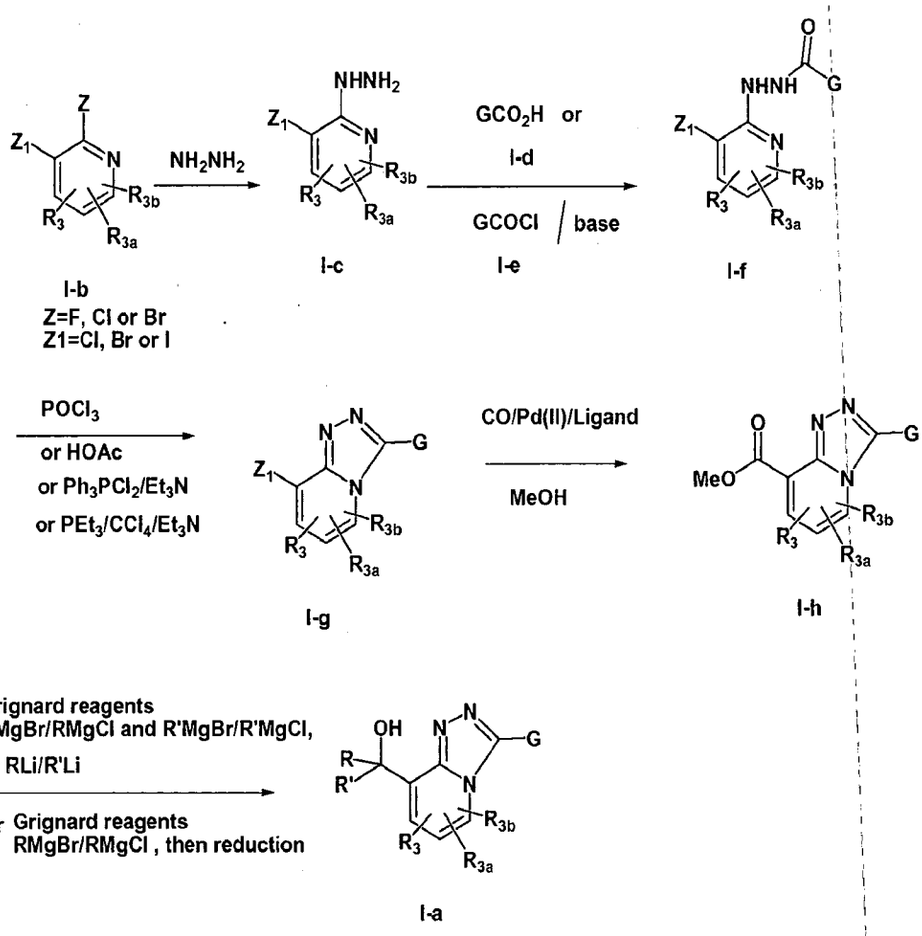
[00146] "Therapeutically effective amount" is intended to include an amount of a compound of the present invention alone or an amount of the combination of compounds claimed or an amount of a compound of the present invention in combination with other active ingredients effective to inhibit the activity of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I or effective to treat or prevent metabolic or other disorders.

[00147] As used herein, "treating" or "treatment" cover the treatment of a disease-state in a mammal, particularly in a human, and include: (a) preventing the disease-state from occurring in a mammal, in particular, when such mammal is predisposed to the disease-state but has not yet been diagnosed as having it; (b) inhibiting the disease-state, i.e., arresting it development; and/or (c) relieving the disease-state, i.e., causing regression of the disease state.

SYNTHESIS

[00148] Compounds of the present invention may be prepared as shown in the following reaction schemes and description thereof, as well as relevant literature procedures that may be used by one skilled in the art. Exemplary reagents and procedures for these reactions appear hereinafter and in the working Examples.

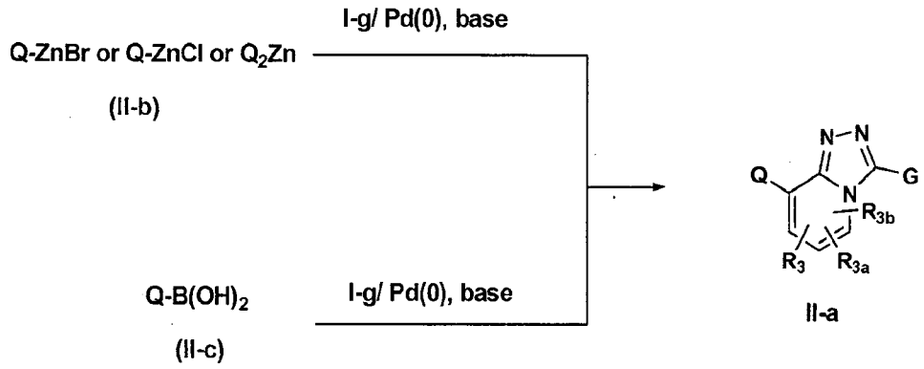
SCHEME I



[00149] Scheme I describes a method for preparing compounds of formula I-a (a subset of compounds of formula I). A fluoro-, chloro- or bromopyridine intermediate I-b can be obtained commercially, prepared by methods known in the literature or by other methods known to one skilled in the art. Reaction of a compound of formula I-b with hydrazine was carried out at an elevated temperature to provide an intermediate I-c. Acylation of an intermediate I-c with an acid I-d using an appropriate set of amide coupling reagents such NMM/isobutylchloformate, EDAC/HOBT or other reagents described in Bodanszky, M., *The Practice of Peptide Synthesis*, 2nd Ed. (Spring-Verlag, 1993) provides a hydrazide intermediate I-f. Alternatively, a hydrazide I-c can be prepared from the reaction of I-c and an acid chloride I-e in the presence of an appropriate base such as DIEA or TEA. Formation of 1,2,4-triazolopyridine I-g can be achieved from the reaction of I-f with Et_3P/CCl_4 in the presence of a base such as TEA/Hunig's base, or with Ph_3PCl_2 in the presence

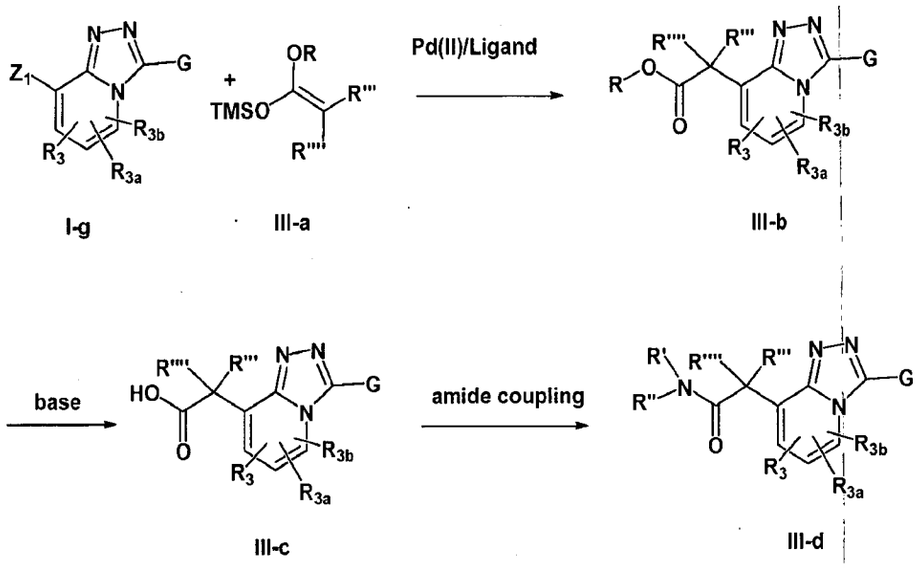
of a base such as TEA. Formation of 1,2,4-triazolopyridine I-g can also be achieved from I-f in the presence of acetic acid at an elevated temperature, either by a conventional heating or a microwave reactor. Alternatively, formation of 1,2,4-triazolopyridine I-g can be achieved from the reaction of I-f with $POCl_3$ at an elevated temperature or by other methods known to one skilled in the art. Formation of 1,2,4-triazolopyridine methyl carboxylate I-h can be achieved by palladium catalyzed carbonation reaction in the presence of CO and methanol. The ester I-h can be treated with Grignard reagents or organo lithium reagents to generate carbinol I-a, or treated with Grignard reagent and followed by reduction using reagent such as $NaBH_4$ to generate hydroxyl compound I-a (R'=hydrogen), or by other methods known to one skilled in the art.

SCHEME II



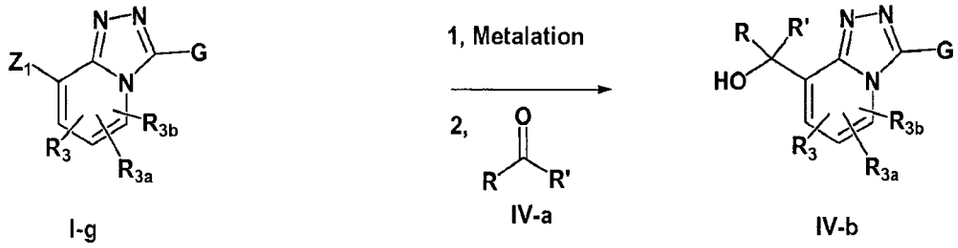
[00150] Scheme II describes a method for preparing compounds of formula II-a (a subset of compounds of formula I). Reagents II-b and or II-c can be obtained commercially, prepared by methods known in the literature or by other methods known to one skilled in the art. Formation of a compound II-a can be obtained via coupling reaction of zinc reagents II-b or boronic acid II-c with a bromo-, chloro- or iodo-substituted intermediate I-g (Z_1 is Br, Cl or I) in the presence of palladium catalyst. The reactions can be carried out at room temperature, or with heating, or done in a microwave reactor.

SCHEME III



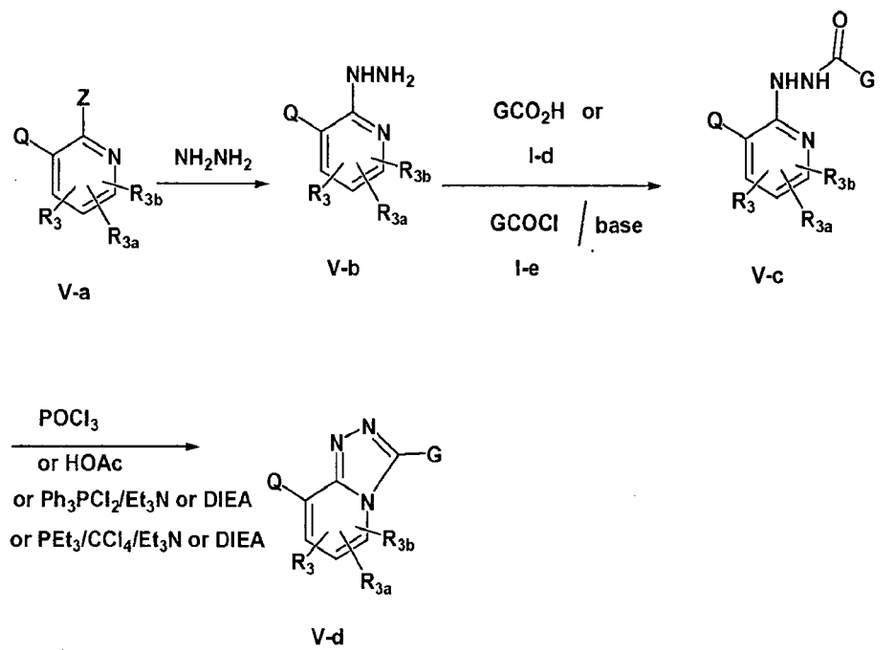
[00151] Scheme III describes a method for preparing compounds of formula III-b, III-c, and III-d (a subset of compounds of formula Iaa). Formation of compound III-b can be obtained via coupling reaction of III-a with a bromo-, or iodo-substituted intermediate I-g (Z_1 is Br, I) in the presence of palladium catalyst and a base such as potassium carbonate and zinc fluoride at elevated temperature. The reactions can be carried out under a conventional procedure or done in a microwave reactor (*J. Am. Chem. Soc.*, 125:11176 (2003)). Alternatively, compound III-b can be prepared by other methods known to one skilled in the art. Acid III-c can be obtained by hydrolyzing III-b using base such as LiOH. Formation of amide III-d can be achieved by coupling of acid III-c with an amine R'R"NH using an appropriate set of amide coupling reagents such NMM/isobutylchloformate, EDAC/HOBT or other reagents described in Bodanszky, M., *The Practice of Peptide Synthesis*, 2nd Ed. (Spring-Verlag, 1993). Alternatively, an amide III-d can be prepared from the reaction of a compound of formula III-b and an amine at elevated temperature, or by other methods known to one skilled in the art.

SCHEME IV



[00152] Scheme IV describes a method for preparing compounds of formula IV-b (a subset of compounds of formula Iaa or Iee). Formation of a compound IV-b can be obtained via metalation (metal-halogen exchange) of I-g by using alkyl metal reagent such as BuLi or isopropyl magnesium chloride, followed by addition of aldehyde or ketone IV-a to generate IV-b. Alternatively, compound IV-b can be prepared by other methods known to one skilled in the art.

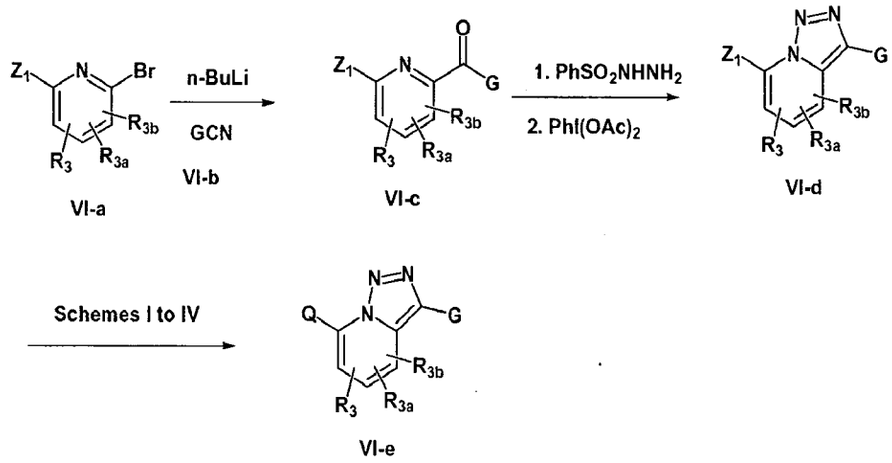
SCHEME V



[00153] Scheme V describes an alternative method for preparing compounds of formula V-d (a subset of compounds of formula Iaa or Iee). A fluoro-, chloro- or bromopyridine intermediate V-a can be obtained commercially, prepared by methods known in the literature or by other methods known to one skilled in the art. Reaction of a compound of formula V-a with hydrazine in a suitable solvent such as 1-propanol

or isopropyl alcohol can be carried out at an elevated temperature to provide an intermediate V-b. V-b may be isolated directly or via a suitable salt form (e.g., HCl salt). Acylation of an intermediate V-b with an acid I-d using an appropriate set of amide coupling reagents such NMM/isobutylchloformate, EDAC/HOBT or other reagents described in Bodanszky, M., *The Practice of Peptide Synthesis*, 2nd Ed. (Spring-Verlag, 1993) provides a hydrazide intermediate V-c. Alternatively, a hydrazide V-c can be prepared from the reaction of a compound of formula V-b and an acid chloride I-e (which may be prepared by reaction of acid I-d with oxalyl chloride) in the presence of a suitable solvent such as toluene, DMF, or THF) in the presence of an appropriate base such as NaOH, K_2CO_3, DIEA or TEA. Formation of 1,2,4-triazolopyridine II-a can be achieved from the reaction of V-c with Et_3P/CCl_4 in the presence of a base such as TEA/Hunig's base, or Ph_3PCl_2 in the presence of a base such as TEA or DIEA. Formation of 1,2,4-triazolopyridine II-a can also be achieved from V-c in the presence of a carboxylic acid, such as acetic acid, p-tosic acid, benzoic acid, 2-,3- or 4- chlorobenzoic acid, 4-fluorobenzoic acid, 2-chlorobenzeneacetic acid, 2- or 4-methylbenzoic acid, 4-methoxybenzoic acid, 2,6-dimethylbenzoic acid, 2,6-dimethoxybenzoic acid, 2-methylpropionic acid and 2,2-dimethylpropanoic acid, in a solvent, such as toluene, at an elevated temperature, such as reflux, either under a conventional procedure or a microwave reactor to afford 1,2,4-triazolopyridine V-d. Alternatively, formation of 1,2,4-triazolopyridine V-d can be achieved from the reaction of V-c with $POCl_3$ at an elevated temperature or by other methods known to one skilled in the art.

SCHEME VI



[00154] Scheme VI describes a method for preparing compounds of formula **VI-e** (a subset of compounds of formula Idd). A bromopyridine intermediate **VI-a** can be obtained commercially, prepared by methods known in the literature, or by other methods known to one skilled in the art. Treatment of a compound of formula **VI-a** with *n*-BuLi or other metallating reagents followed by addition of a compound **VI-b** provides a ketone intermediate **VI-c**. Formation of a 1,2,3-triazolopyridine **VI-d** can be achieved by the reaction of a compound **VI-c** and benzenesulfonohydrazide in the presence of a base such as morpholine (*Tetrahedron*, 53:8257-8268 (1997)), or by other methods known to one skilled in the art followed by cyclization with a reagent such as iodobenzene diacetate. Formation of a compound **VI-e** can be achieved using similar transformations described in Schemes I to IV, or by other methods known to one skilled in the art.

EXAMPLES

[00155] The following working Examples serve to better illustrate, but not limit, some of the preferred embodiments of the present invention.

GENERAL

[00156] The term HPLC refers to a Shimadzu high performance liquid chromatography with one of following methods:

Method A: YMC or Phenomenex C18 5 micron 4.6 X 50mm column using a 4 minute gradient of 0-100% solvent B [90% MeOH:10% H_2O:0.2% H_3PO_4] and

100-0% solvent A [10% MeOH:90% H_2O:0.2% H_3PO_4] with 4 mL/min flow rate and a 1 min. hold, an ultra violet (UV) detector set at 220 nm.

Method B: Phenomenex S5 ODS 4.6 x 30 mm column, gradient elution 0-100% B/A over 2 min (solvent A = 10% MeOH/H_2O containing 0.1% TFA, solvent B = 90% MeOH/H_2O containing 0.1% TFA), flow rate 5 mL/min, UV detection at 220 nm.

Method C: YMC S7 ODS 3.0 x 50 mm column, gradient elution 0-100% B/A over 2 min (solvent A = 10% MeOH/H_2O containing 0.1% TFA, solvent B = 90% MeOH/H_2O containing 0.1% TFA), flow rate 5 mL/min, UV detection at 220 nm.

[00157] The term prep HPLC refers to an automated Shimadzu HPLC system using a mixture of solvent A (10% MeOH/90%H_2O/0.2%TFA) and solvent B (90% MeOH/10%H_2O/0.2% TFA). The preparative columns were packed with YMC or Phenomenex ODS C18 5 micron resin or equivalent.

PROCEDURE FOR CHARACTERIZING THE CRYSTAL FORMS

Single Crystal Data

[00158] A Bruker SMART 2K CCD diffractometer equipped with graphite-monochromated Cu Kα radiation, (λ = 1.54056 Å) was used to collect diffraction data at room temperature. A full data set was collected using the ω scan mode over the 2θ range with a crystal-to-detector distance of 4.98 cm. An empirical absorption correction utilized the SADABS routine associated with the diffractometer (Bruker AXS. 1998, SMART and SAINTPLUS. Area Detector Control and Integration Software, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA). The final unit cell parameters were determined using the entire data set.

[00159] All structures were solved by direct methods and refined by the full-matrix least-squares techniques, using the SHELXTL software package (Sheldrick, GM. 1997, SHELXTL. Structure Determination Programs. Version 5.10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.). The function minimized in the refinements was $\Sigma_W(|F_O| - |F_C|)^2$. R is defined as $\Sigma ||F_O| - |F_C||/\Sigma |F_O|$ while $R_W = [\Sigma_W(|F_O| - |F_C|)^2/\Sigma_W |F_O|^2]^{1/2}$,

where w is an appropriate weighting function based on errors in the observed intensities. Difference Fourier maps were examined at all stages of refinement. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal displacement parameters. The hydrogen atoms associated with hydrogen bonding were located in the final difference Fourier maps while the positions of the other hydrogen atoms were calculated from an idealized geometry with standard bond lengths and angles. They were assigned isotropic temperature factors and included in structure factor calculations with fixed parameters.

[00160] Alternatively, single crystal data were collected on a Bruker-Nonius[1] CAD4 serial diffractometer. Unit cell parameters were obtained through least-squares analysis of the experimental diffractometer settings of 25 high-angle reflections. Intensities were measured using Cu Kα radiation (λ = 1.5418 Å) at a constant temperature with the θ-2θ variable scan technique and were corrected only for Lorentz-polarization factors. Background counts were collected at the extremes of the scan for half of the time of the scan. Alternately, single crystal data were collected on a Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 system using Cu Kα radiation (λ = 1.5418 Å). Indexing and processing of the measured intensity data were carried out with the HKL2000 software package[2] in the Collect program suite.[3] Alternately, single crystal data were collected on a Bruker-AXS APEX2 CCD system using Cu Kα radiation (λ = 1.5418 Å). Indexing and processing of the measured intensity data were carried out with the APEX2 software package/program suite[4].

[00161] When indicated, crystals were cooled in the cold stream of an Oxford cryo system[5] during data collection.

---

[1] BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA

[2] Otwinowski, Z. et al., *Macromolecular Crystallography*, Academic, NY, publ., Carter, W.C., Jr. et al., eds., Vol. 276, pp. 307-326 (1997).

[3] Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B.V., 1998.

[4] APEX2 Data collection and processing user interface: *APEX2 User Manual*, Vol. 27; BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA.

[5] Oxford Cryosystems Cryostream cooler: Cosier, J. et al., *J. Appl. Cryst.*, 19:105 (1986).

[00162] The structures were solved by direct methods and refined on the basis of observed reflections using either the SDP[6]software package with minor local modifications or the crystallographic packages MAXUS[7] or SHELXTL[4].

[00163] The derived atomic parameters (coordinates and temperature factors) were refined through full matrix least-squares. The function minimized in the refinements was $\Sigma_w(|F_o| - |F_c|)^2$. R is defined as $\Sigma \||F_o| - |F_c|\|/\Sigma |F_o|$ while $R_w = [\Sigma_w(|F_o| - |F_c|)^2/\Sigma_w |F_o|^2]^{1/2}$ where w is an appropriate weighting function based on errors in the observed intensities. Difference maps were examined at all stages of refinement. Hydrogens were introduced in idealized positions with isotropic temperature factors, but no hydrogen parameters were varied.

PXRD

[00164] X-ray powder diffraction (PXRD) data were obtained using a Bruker C2 GADDS (General Area Detector Diffraction System). The radiation was Cu Kα (40 KV, 50mA). The sample-detector distance was 15 cm. Powder samples were placed in sealed glass capillaries of 1mm or less in diameter; the capillary was rotated during data collection. Data were collected for $3 \leq 2\theta \leq 35°$ with a sample exposure time of at least 2000 seconds. The resulting two-dimensional diffraction arcs were integrated to create a traditional 1-dimensional PXRD pattern with a step size of 0.02 degrees 2θ in the range of 3 to 35 degrees 2θ.

[00165] Alternatively, X-ray powder diffraction (PXRD) data were obtained using a Bruker GADDS manual chi platform goniometer. Powder samples were placed in thin walled glass capillaries of 1mm or less in diameter; the capillary was rotated during data collection. The sample-detector distance was 17 cm. The radiation was Cu Kα (λ = 1.5418 Ang). Data were collected for $3 < 2\theta < 35°$ with a sample exposure time of at least 300 seconds.

DSC

[6] SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716. Scattering factors, including *f'* and *f''*, in the SDP software were taken from the "International Tables for Crystallography" (Kynoch Press, Birmingham, England, 1974), Vol. IV, Tables 2.2A and 2.3.1.

[00166] Differential scanning calorimetry (DSC) experiments were performed in a TA Instruments™ model Q2000, Q1000 or 2920. The sample (about 2-6 mg) was weighed in an aluminum pan and recorded accurately to a hundredth of a milligram, and transferred to the DSC. The instrument was purged with nitrogen gas at 50mL/min. Data were collected between room temperature and 300°C at 10°C/min heating rate. The plot was made with the endothermic peaks pointing down.

TGA

[00167] Thermal gravimetric analysis (TGA) experiments were performed in a TA Instruments™ model Q500 or 2950. The sample (about 10-30 mg) was placed in a platinum pan previously tared. The weight of the sample was measured accurately and recorded to a thousandth of a milligram by the instrument. The furnace was purged with nitrogen gas at 100mL/min. Data were collected between room temperature and 300°C at 10°C/min heating rate.

Moisture Sorption

[00168] Moisture sorption isotherms were collected in a VTI SGA-100 Symmetric Vapor Analyzer using approximately 10 mg of sample. The sample was dried at 60°C until the loss rate of 0.0005 wt %/min was obtained for 10 minutes. The sample was tested at 25°C and 3 or 4, 5, 15, 25, 35, 45, 50, 65, 75, 85, and 95% RH. Equilibration at each RH was reached when the rate of 0.0003 wt%/min for 35 minutes was achieved or a maximum of 600 minutes.

ABBREVIATIONS

[00169] The following abbreviations are employed in the Examples and elsewhere herein:

Ph = phenyl

Bn = benzyl

i-Bu = iso-butyl

Me = methyl

[7] MaXus solution and refinement software suite: Mackay, S. et al., maXus: a computer program for the solution and refinement of crystal structures from diffraction data.

Et = ethyl

Pr = propyl

Bu = butyl

AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitrile

Aq. = aqueous

Boc or BOC = *tert*-butoxycarbonyl

Cbz = carbobenzyloxy or carbobenzoxy or benzyloxycarbonyl

CO = carbon monoxide

DCM = dichloromethane

DEAD = Diethyl azodicarboxylate

DIAD = Diisopropyl azodicarboxylate

DIEA = N,N-diisopropylethylamine

DMA = N,N-dimethylacetylamide

DMF = N,N-dimethylformamide

DMSO = dimethylsulfoxide

EtOAc = ethyl acetate

EDAC = 3-ethyl-3'-(dimethylamino)propyl-carbodiimide hydrochloride (or 1-[(3-(dimethyl)amino)propyl])-3-ethylcarbodiimide hydrochloride)

FMOC = fluorenylmethoxycarbonyl

HOAc or AcOH = acetic acid

HOAT = 1-hydroxy-7-azabenzotriazole

HOBT = 1-hydroxybenzotriazole

IPA = isopropyl alcohol or isopropanol

LAH = lithium aluminum hydride

MTBE = methyl tertiary butyl ether

mCPBA = 3-Chloroperoxybenzoic acid

NMM = N-methyl morpholine

NBS = N-Bromosuccinimide

n-BuLi = n-butyllithium

Oxone® = Monopersulfate

Pd/C = palladium on carbon

PtO2 = platinum oxide

PyBOP reagent = benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidino phosphonium hexafluorophosphate

RH = relative humidity

$SOCl_2$ = Thionyl chloride

TBAF = tetrabutylammonium fluoride

TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl

TMS = trimethylsilyl

TEA = triethylamine

TFA = trifluoroacetic acid

THF = tetrahydrofuran

Eq. or equiv = equivalent(s)

min = minute(s)

h or hr = hour(s)

L = liter

mL = milliliter

µL = microliter

g = gram(s)

mg = milligram(s)

mol = mole(s)

mmol = millimole(s)

meq = milliequivalent

rt or RT = room temperature

sat or sat'd = saturated

aq. = aqueous

TLC = thin layer chromatography

HPLC = high performance liquid chromatography

HPLC Rt = HPLC retention time

LC/MS = high performance liquid chromatography/mass spectrometry

MS or Mass Spec = mass spectrometry

NMR = nuclear magnetic resonance

mp = melting point

K_3PO_4 = potassium phosphate

Na_2SO_4 = sodium sulfate

SiO_2 = silicon dioxide

EA = ethyl amine

Et_2O = diethyl ether

MeOH = methanol

H_3PO_4 = phosphoric acid

$MgSO_4$ = magnesium sulfate

$Pd(dppf)Cl_2[CH_2Cl_2]$ =bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (1:1)

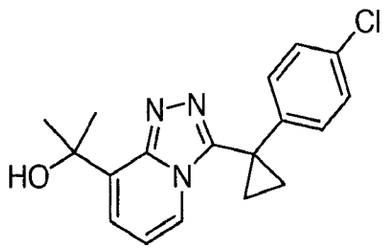
ZnF_2 = Zinc Fluoride

$Pd(dba)_2$ =bis(dibenzylideneacetone)palladium

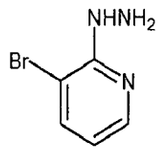
$P(tBu)_3$ =tributylphosphine

EXAMPLE 1

2-(3-(1-(4-Chlorophenyl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl) propan-2-ol



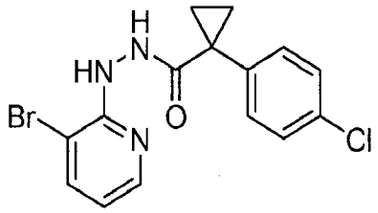
Compound 1A. 3-Bromo-2-hydrazinylpyridine



[00170] To a solution of 2-chloro-3-bromopyridine (14.5 g, 75.1 mmol) in 100 mL of dioxane was added anhydrous hydrazine (35.4 mL, 1130 mmol) at RT. The reaction mixture was heated at reflux for 15 h, and then cooled to RT. After most of the solvent was removed under reduced pressure, the resulting residue was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried over Na_2SO_4, and concentrated to

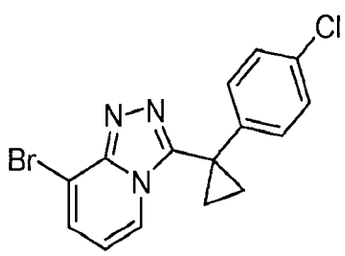
provide a residue. Recrystallization of the residue in ethyl acetate and hexanes gave compound **1A** (12.9 g, 91%) as a solid. LC/MS (m/z) = 188 (M+H)+.

Compound 1B. N'-(3-Bromopyridin-2-yl)-1-(4-chlorophenyl)cyclopropane-carbohydrazide



[00171] A stirred solution of 1-(4-chlorophenyl)cyclopropanecarboxylic acid (8.71 g, 44.3 mmol) and NMM in THF (200 mL) was cooled 0 °C. Once at the prescribed temperature, isobutyl chloroformate was added dropwise over 10 min, and the resulting white suspension was stirred for 1h. After this time, a solution of compound **1A** (8.33g, 44.3 mmol) in THF (250 mL) was added over 10 min. Upon completion of addition, the reaction mixture was stirred for 15 min. At the conclusion of this period, the reaction mixture was warmed to RT, where it was stirred for 2h. After this time, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was separated, dried over Na_2SO_4, and then concentrated *in vacuo* to afford compound **1B** (10.2 g, 27.8 mmol, 63 % yield) as an off-white solid. LC/MS (m/z) = 366 (M+H)+.

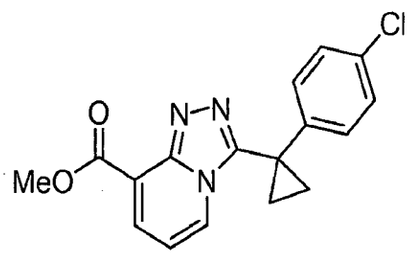
Compound 1C. 8-Bromo-3-(1-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine



[00172] A stirred solution of compound **1B** (10 g, 27.3 mmol), carbon tetrachloride (31.6 mL, 327 mmol) and Hunig's Base (28.6 mL, 164 mmol) in 275 ml of THF was cooled to 0 °C. Triethylphosphine (12.1 mL, 82 mmol) was added dropwise to the

solution over 10 min. Upon completion of addition, the reaction mixture was slowly warmed to RT, where it stirred for 16 h. After this time, the reaction mixture was quenched with H_2O (100 mL), and extracted ethyl acetate (2x200 mL). The pooled organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, and then concentrated *in vacuo* to afford a yellow solid. The yellow solid was triturated with 100 ml of ethyl acetate/Hexane (2:1, v/v), and the resulting mixture was filtered. The resulting solid was rinsed with more ethyl acetate (50 ml) and compound **1C** (7.2g) was collected via filtration as a pale-yellow solid. LC/MS (m/z) = 348 (M+H)+.

Compound 1D. Methyl 3-(1-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-8-carboxylate



[00173] A pressure reaction flask was charged with compound **1C** (2.5 g, 7.17 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (0.592 g, 1.43 mmol), triethylamine (3.00 mL, 21.5 mmol), and MeOH (50 mL). The mixture was bubbled with CO for 2 min, then sealed and charged with 25 psi of CO (gas). The reaction mixture was heated to 80 °C, where it was stirred for 24h. After this time, the MeOH was removed *in vacuo* and 20 ml of brine was added. The resulting mixture was extracted with EtOAc (3x30 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to provide the crude product. The crude product was purified by column chromatography (eluted with EtOAc/hexane (0 to 100%)) to provide compound **1D** (2.02 g) as a light yellow foam. LC/MS (m/z) = 328 (M+H)+.

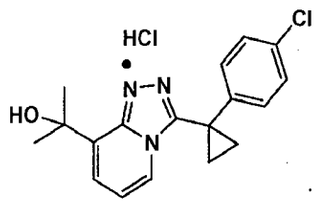
Example 1

[00174] Under a nitrogen atmosphere at RT, a microwave tube was charged with a solution of compound **1D** (131 mg, 0.40 mmol) in 3 ml of THF, followed by addition of methylmagnesium chloride (400 µL, 3 M in THF, 1.2 mmol). Upon completion of addition, the reaction was stirred at RT for 1 h, and then heated to 65 °C where it

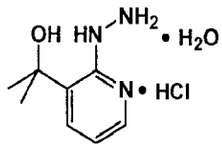
stirred for 6 h. After this time, the reaction mixture was cooled to RT. The reaction mixture was quenched with brine (3 ml) and extracted with EtOAc (3x5ml). The combined organic layers were concentrated and purified via column chromatography (40 g silica gel column, from 0% to 100% EtOAc/Hexane) to provide **Example 1** (45 mg), as a white foam. LC/MS (m/z) = 328 (M+H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.51 (dd, J = 6.9, 4.8 Hz, 2H), 1.66 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 2H,), 1.74 (s, 6H), 5.12 (s, 1H), 6.70 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 12, 4.0 Hz, 2H),7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dt, J = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.8, Hz, 1H) . ^{13}C NMR (100.6 MHz, Chloroform-d_6): δ 15.25, 19.83, 29.24, 72.04, 113.91, 121.02, 121.17, 127.75, 128.99, 132.73, 137.19, 138.37, 148.27, 149.23.

EXAMPLE 1G

2-(3-(1-(4-Chlorophenyl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)propan-2-ol HCl Salt



Compound 1E. 2-(2-Hydrazinylpyridin-3-yl)propan-2-ol Hydrochloride Monohydrate



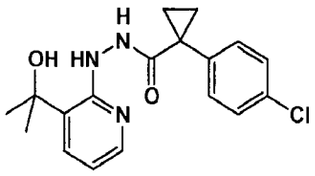
[00175] To a 2.0-liter round-bottomed flask was charged sequentially 2-(2-fluoropyridin-3-yl)propan-2-ol (60.0 g, 386.7 mmol., 1.0 equiv.), 1-propanol (120 mL) and Na_2CO_3 (43.0 g, 405.7 mmol., 1.05 equiv). Hydrazine monohydrate (96.8 g; 1930 mmol., 5.2 equiv.) was charged to the flask and the resulting mixture was heated to 92-94 °C. Once at the prescribed temperature, the reaction mixture was monitored by HPLC until the 2-(2-fluoropyridin-3-yl)propan-2-ol starting material was consumed, which was about 24-26 h. The resulting biphasic slurry was cooled to 20

°C and then water followed by toluene (900 mL) were added. Upon completion of addition, the resulting mixture was stirred at 20 °C for ~ 10-15 minutes. After this time, the organic and aqueous phases were allowed to settle for 10 min and then the aqueous phase was separated. The organic layer was washed with 20% aqueous brine solution (450 mL) and then concentrated *in vacuo* at ~ 55-60 °C to provide a toluene solution (~ 240 mL). The toluene solution was cooled to 25 °C and 1-propanol (60 mL) was added. To the resulting solution was added a 5-6 N HCl in IPA solution (0.6 equiv.) during a 30-40 min period. Upon completion of addition, a seed of previously prepared 2-(2-hydrazinylpyridin-3-yl)propan-2-ol hydrochloride monohydrate (1.0 % wt.) and additional 5-6 *N* HCl in IPA solution (0.7 equiv.) were added. The resulting slurry was stirred at 20 °C for at least 12 hr and then filtered. The filter cake was washed with a mixture of 1-propanol and toluene (9:1, v/v, 200 mL x 3) and then dried *in vacuo* at the room temperature for 4-5 hrs. After this time, the filter cake was further dried under nitrogen at 40 °C for 2-3 h and then at the room temperature for about 16 hours to provide crude compound **1E** (52.1 g, 60.7% yield, HPLC purity > 99% area percent).

[00176] Compound **1E** was also recrystallized by mixing crude 2-(2-hydrazinylpyridin-3-yl)propan-2-ol hydrochloride monohydrate (25 g, 113 mmol), IPA (150 mL) and 1-propanol (100.0 mL) in a 500-mL round-bottomed flask. The resulting slurry was warmed under nitrogen to 55-60 °C where it stirred for ~5-10 minutes. After this time, toluene (100 ml) was added. The resulting mixture was seeded with 2-(2-hydrazinylpyridin-3-yl)propan-2-ol hydrochloride monohydrate (1.0 %wt.) and then additional toluene (100 mL, total toluene, 200 mL) was added (total time for complete toluene addition was 30 minutes). Upon completion of addition, the mixture was stirred for about 16 hours and then the resulting slurry was filtered. The filter cake was washed with a toluene and isopropyl alcohol solution (2:1, v/v, 25 mL x 2) and then dried in a vacuum oven at the room temperature under nitrogen sweeping for about 16 hours to provide recrystallized Compound **1E** (13.4 g, 53% recovery, melting point: 88.1-111.2 °C (dec.)). IR (KBr) 3392, 3329, 3291, 3246, 3202, 3108, 2983, 1653, 1625, 1600, 1552, 1455, 1390, 1249, 1171, 1105, 1050, 963, 940, 878, 798, 788, 765, 690, 502 cm^{-1}. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.61 (s, 6H), 6.16 (br s, 1H), 6.91 (dd, J = 7.3, 5.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d,

J = 3.9 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.65 (br s, 2H). ^{13}C NMR (100.5 MHz, DMSO-d_6): δ 30.0, 72.0, 115.8, 129.2, 135.2, 141.8, 153.2. HRMS Compound **1E** (M + 1): calcd 168.1137, found, 168.1137. Anal. Calcd. for Compound **1E**: C, 43.35; H, 7.27; N, 18.95; Cl, 15.99. Found: C, 43.53; H, 7.29; N, 19.06, Cl, 15.99.

Compound 1F. 1-(4-Chlorophenyl)-*N'*-(3-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)cyclopropanecarbohydrazide



[00177] To a slurry of 1-(4-chlorophenyl)cyclopropanecarboxylic acid (34.7 g; 177 mmoles; 1.1 equiv.) in toluene (142 mL) was added DMF (124 μL; 1.6 mmoles; 0.01 equiv.). Upon completion of addition, the slurry was stirred at ~ 25 °C for ~ 5 minutes and then neat oxalyl chloride (14.8 mL; 167 mmoles; 1.0 equiv.) was added at room temperature over a 20 min. period. The resulting slurry was stirred for ~ 4 hr (the solids gradually dissolved as the reaction proceeded). In a separate flask, a mixture of compound **1E** (35.5 g; 160 mmoles; 1.0 equiv.) and potassium carbonate (51 g; 369 mmoles; 2.3 equiv) in THF (355 mL) was cooled to ~ 5 °C. Once at the prescribed temperature, water (248 mL) was added and the biphasic mixture was stirred for 15 min. At the conclusion of this period, the acid chloride solution was transferred to the biphasic solution over a 20 minute period. Upon completion of the transfer, the reaction mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture was analyzed by HPLC, which indicated that the reaction was complete. The aqueous layer was removed and the organic layer was washed with water (180 mL x 2) and then concentrated via vacuum distillation at ~ 60 °C to provide a rich product solution (178 mL). Toluene (70 mL) was added to the rich product solution and the resulting solution was heated to ~ 70 °C. Once at the prescribed temperature, n-heptane (425 mL) was added during a 30 min. period to generate a slurry. The slurry was cooled to ~20 °C where it stirred for 3 hr. After this time, the slurry was filtered. The filter cake was washed with n-heptane (142 mL) and then dried *in vacuo* at RT for 48 hr to provide crude compound **1F** (51 g, yield 92%). Crude compound **1F** was suspended

in acetonitrile (770 mL) and water (35 mL), and the resulting mixture was heated to ~ 75 °C where it stirred for 5 minutes in order to achieve full dissolution. The resulting solution was then cooled to ~ 60 °C. Once at the prescribed temperature, water (280 mL) was added during a 1 hour period. The resulting slurry was cooled to ~ 20 °C during a 2 hr period. Once at the prescribed temperature, the slurry was stirred for two hours. The resulting solids were collected by filtration, washed with water (142 mL) and then dried *in vacuo* at ~ 70 °C to afford recrystallized compound **1F** (46 g, yield 83 %). HPLC purity 99.64%.

[00178] Compound **1F** was also recrystallized by suspending crude compound **1F** (17 g) in methanol (170 mL) and then heating the resulting slurry to reflux in order to achieve full dissolution. Upon dissolution, water (8.5 mL) was added and the resulting slurry was cooled to ~ 20 °C. Once at the prescribed temperature, the slurry was stirred for about 16 hours and then filtered. The filter cake was washed with water (68 mL) and then dried *in vacuo* at ~ 70 °C to provide recrystallized compound **1F** (14.1 g, yield 83 %, melting point 191 °C). IR (KBr) 3355, 3226, 2978, 1633, 1591, 1574, 1541, 1494, 1456, 1384, 1316, 1269, 1240, 1139, 1098, 978, 766, 534 cm^{-1}. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (dd, J = 6.9, 4.1 Hz, 2H), 1.44 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 2H,), 1.51 (s, 6H), 5.72 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 5.6, 2.3 Hz, 2H), 7.50 (dt, J = 5.5, 2.3 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 9.06 (dd, J = 3.3 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ 14.6, 28.6, 28.8, 71.1, 114.4, 127.0, 128.4, 131.6, 131.8, 132.7, 138.7, 145.3, 155.3, 169.7. MS Compound **1F** (M + 1): m/e, 346.15. Anal. Calcd for Compound **1F**: C, 62.52; H, 5.827; N, 12.15; Cl, 10.25. Found: C, 62.58; H, 5.78; N, 12.27, Cl, 10.26.

Example 1G

[00179] In a three-necked 50-mL round-bottomed flask, a mixture of compound **1F** (1.5 g, 4.34 mmol, 1.0 equiv.), toluene (15 mL) and acetic acid (3 mL, 3.2 g, 52.4 mmol, 12.1 equiv.) was heated to ~100-105 °C where it was stirred for no less than 35.0 hr. After this time, the mixture was analyzed by HPLC, which indicated that the reaction was > 97 % complete. The reaction mixture was distilled at atmospheric

pressure to provide a residue (~ 10.0 mL). Toluene (15 mL) was added to the residue and the resulting mixture was again concentrated with atmospheric distillation to a volume of ~ 16.5 mL. The resulting mixture was cooled to 20 °C where it stirred for about 16 hours. At the conclusion of this period, the mixture was diluted with water (12 mL) and then conc. HCl (560 µL, 6.5 mmol, 1.5 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred for ~ 10 min and then the organic layer was separated and discarded. The aqueous layer was extracted with a mixture of toluene/heptane (2:1, v/v, 6 mL). The organic layer was again separated and discarded. Toluene (15 mL) was added to the aqueous layer and the resulting aqueous biphasic mixture was cooled to ~ 5 °C. Once at the prescribed temperature, 10 *N* NaOH (aqueous, 950 µL; 9.5 mmoles; 2.2 equiv.) was added to adjust the pH to ~ 14. Upon completion of addition, the resulting mixture was stirred for 15 min and then the organic and aqueous layers were separated. The organic layer was washed with 10 % wt. NaCl (aqueous, 7.5 mL) and then diluted with toluene (7.5 mL). The resulting mixture was concentrated by atmospheric distillation to a final volume of ~ 13.5 mL. This solution was cooled to ~ 20 °C and then a mixture (~ 0.5 mL, 0.4 equiv.) of conc. HCl (560 µL, aqueous, 6.5 mmoles; 1.5 equiv) in IPA (1.5 mL) was slowly added followed by a seed of **Example 1G** (7.9 mg, 0.5%). To the resulting light slurry was added the remainder (~ 1.5 mL, 1.1 equiv.) of the conc. HCl/IPA mixture over a 10 minute period. Upon completion of addition, the resulting slurry was stirred at ~ 20 °C for about 16 hours. At the conclusion of this period, the slurry was filtered. The filter cake was washed with toluene (5 mL) and then dried *in vacuo* to afford crude **Example 1G**, HPLC Purity 99.29%, 1.2 g, as a white solid. Yield = 72.8%.

[00180] Alternatively, **Example 1G** can be prepared as follows:

[00181] In a 50-mL three necked round bottomed flask, a mixture of compound **1F** (1.0 g, 2.95 mmol, 1 equiv.), toluene (5.1 mL) and acetic acid (1.7 mL, 1.8 g, 29.5 mmol, 10 equiv.) was heated to ~ 100 °C for 24 hr. The mixture was diluted with toluene (15 mL). The resulting mixture was concentrated by distillation at ~ 110 °C to provide a solution with a final volume of ~ 8.0 mL. This solution was cooled to ~ 20 °C and then a solution (~ 0.5 mL, 0.5 equiv.) of conc. HCl (540 µL, aqueous, 6.3 mmol., 2.1 equiv.) in isopropyl alcohol (1.5 mL) was added. Upon completion of

addition, a seed of **Example 1G** (11.8 mg) was added to generate a light slurry. To the light slurry was added the remainder (~ 1.5 mL, 1.6 equiv.) of the conc. HCl/IPA mixture during a 3 minute period. The resulting slurry was stirred at ~ 20 °C for about 16 hours. At the conclusion of this period, the slurry was filtered. The filter cake was washed with toluene (4 mL) and then dried *in vacuo* to afford crude **Example 1G**, ~ 1.0 g, HPLC Purity 99.13%, as a white solid.

Preparation of Crystalline N-1 Form of Example 1G

[00182] Crude Example 1G (1.15 g) was dissolved in EtOH (7.5 mL) at ~ 65 °C. Upon dissolution, n-heptane (7.5 mL) and a seed crystal of **Example 1G** were added to generate a seed bed, and the resulting light slurry was stirred for ~ 10 min. After this time, additional n-heptane (15 mL) was added during a 15 min. period. This resulting slurry was stirred at 65 °C for 30 min and then cooled to ~ 20 °C where it stirred for no less than 16 hours. At the conclusion of this period, the slurry was filtered. The filter cake was washed with 10% ethanol in n-heptanes (5 mL) and then dried in a vacuum oven at 45 °C for about 16 hours to afford Example 1G (1.0 g, yield 63.9%) as a white solid. The material was analyzed by the methods described above to be a crystalline material. The crystalline material was assigned the N-1 form. ^{1}H NMR (600.1 MHz, CD_3OD-d_4): δ 1.74 (s, 6H), 1.74, 1.82 (overlapped, dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 2H, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 6.8, 0.9 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125.8 MHz, CD_3OD-d_4): δ 16.1, 20.6, 30.5, 72.6, 119.9, 125.0, 129.6, 130.4, 133.6, 134.6, 136.3, 138.3, 144.5, 150.0.

[00183] Alternatively, the crystalline N-1 form of **Example 1G** was prepared from crude **Example 1G** as follows:

[00184] Crude Example 1G (~1.0 g) was dissolved in EtOH (5 mL) at ~ 65 °C. Upon dissolution, n-heptane (5 mL) was added and the resulting mixture was stirred for ~ 10 min. to generate a seed bed. The light slurry was stirred for ~ 10 min and then additional n-heptane (7.5 mL) was added during a 15 minute period. Upon completion of addition, the slurry was stirred for 30 minutes then cooled to ~ 20 °C where it stirred for about 16 hours. At the conclusion of this period, the slurry was

filtered. The filter cake was washed with 10% ethanol in n-heptanes (5 mL) and then dried in a vacuum oven at 45 °C for about 16 hours to afford Example 1G (0.8 g, yield 72.4%) as a white solid. HPLC Purity 99.83% area percent. The solid was determined to have similar physical properties as described above.

Preparation of Crystalline N-2 Form of Example 1G

[00185] Crude **Example 1G** (318 mg) was dissolved in toluene (1.8 L) at 90 °C. The resulting solution was stirred at 90 °C for 30 min and then cooled slowly to 20 °C over 3 hours. Once at the prescribed temperature, the cooling bath was turned off and the resulting slurry was stirred for about 16 hours. After this time, the resulting white solid was collected by filtration and dried at 30°C in a vacuum oven for about 16 hours to provide 220 mg of material. The material was analyzed by PXRD to be a crystalline material. The crystalline material was assigned to be the N-2 form.

[00186] Alternatively, the crystalline N-2 form of **Example 1G** was prepared from crude **Example 1G** as follows:

[00187] Crude **Example 1G** (100 mg) was dissolved in MTBE (0.6 L) at 75 °C. The resulting solution was stirred at 75 °C for 20 minutes and then cooled slowly to 20 °C over 2.5 hours. Once at the prescribed temperature, the cooling bath was turned off and the resulting slurry was stirred for about 16 hours. After this time, the resulting white solid was collected by filtration and dried at 30 °C in a vacuum oven for about 16 hours to provide a solid. The solid was determined to have similar physical properties as the N-2 form described above.

[00188] The crystalline forms of **Example 1G** were prepared and are tabulated as **Examples 1G(a)** and **1G(b)** shown in Table 1 below. Said crystalline forms comprise crystals of forms N-1 and N-2. The forms of **Example 1G** were analyzed using one or more of the testing methods described hereinabove.

TABLE 1

Example	Form	Solvents	Type
1G(a)	N-1	Butanol	Neat crystal

Example	Form	Solvents	Type
1G(b)	N-2	IPA/MeOH/Toluene/MTBE	Neat crystal

EXAMPLE 1G(a)

Single Crystal X-ray Measurements

[00189] Following the above Single Crystal Data procedure, the approximate unit cell dimensions in Angstroms (Å), as measured at a sample temperature of room temperature, as well as the crystalline cell volume (V), space group (sg), molecules per asymmetric unit, and crystal density for the N-1 form of **Example 1G** are shown below.

Cell dimensions:

a = 13.5209(3)

b= 10.0154(2)

c = 13.4607(3)

$\alpha = 90$

$\beta = 102.139(1)$

$\gamma = 90$

Space group: $P2_1/c$

Molecules/asymmetric unit (Z'): 1

Density, calc g-cm^{-3}: 1.358

[00190] The unit cell parameters were obtained from single crystal X-ray crystallographic analysis according to the procedure described in Stout et al., *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide* (MacMillian, 1968), previously herein incorporated by reference.

[00191] A moisture sorption study indicates that the Form N-1 is non-hygroscopic in the range from about 25 to about 75% RH at 25°C. Figure 4 shows a moisture sorption isotherm analysis of the N-1 crystalline form of **Example 1G**.

Powder X-ray Diffraction

[00192] X-ray powder diffraction (PXRD) data were obtained using the PXRD procedure described hereinabove. Table 2a and Figure 1 show the PXRD data for the N-1 crystalline form for **Example 1G**.

TABLE 2a

Characteristic diffraction peak positions (degrees 2θ±0.1) @ RT, based on a high quality pattern collected with a diffractometer (CuKα) with a spinning capillary with 2θ calibrated with a NIST other suitable standard

Peak No.	2-Theta (°)
1	6.7
2	11.1
3	13.4
4	13.7
5	16.3
6	19.1
7	19.6
8	22.3
9	24.6

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

[00193] Differential scanning calorimetry was conducted for each crystalline form using a TA Instruments™ model Q1000. For each analysis, the DSC cell/sample chamber was purged with 50 mL/min from above of ultra-high purity nitrogen gas. The instrument was calibrated with high purity indium. The heating rate was 10°C per minute in the temperature range between 25 and 300°C. The heat flow, which was normalized by sample weight, was plotted versus the measured sample temperature. The data were reported in units of watts/gram ("W/g"). The plot was made with the endothermic peaks pointing down. Figure 2 shows the DSC thermogram for the N-1 crystal form of **Example 1G**, which was observed to have an endothermic transition above ca.150°C.

Thermogravimetric Analysis (TGA)

[00194] Thermogravimetric analysis was conducted using the procedure described above. Figure 3 shows the TGA curve for the N-1 crystal form of **Example 1G**, which has a negligible weight loss up to about 100°C.

EXAMPLE 1G(b)

Single Crystal X-ray Measurements

[00195] Following the above Single Crystal Data procedure, the approximate unit cell dimensions in Angstroms (Å), as measured at a sample temperature of room temperature, as well as the crystalline cell volume (V), space group (sg), molecules per asymmetric unit, and crystal density for the N-2 form of **Example 1G** are shown below.

Cell dimensions:

a = 12.908(4)

b= 12.813(4)

c = 10.959(2)

α = 90

β = 90

γ = 90

Space group: $Pca2_1$

Molecules/asymmetric unit (Z'): 1

Density, calc g-cm^{-3}: 1.335

[00196] The unit cell parameters were obtained from single crystal X-ray crystallographic analysis according to the procedure described in Stout et al., *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide* (MacMillian, 1968), previously herein incorporated by reference.

Powder X-ray Diffraction

[00197] X-ray powder diffraction (PXRD) data were obtained using the PXRD procedure described hereinabove. Table 2b and Figure 5 show the PXRD data for the N-2 crystalline form for **Example 1G**.

TABLE 2b

Characteristic diffraction peak positions (degrees 2θ±0.1) @ RT, based on a high quality pattern collected with a diffractometer (CuKα) with a spinning capillary with 2θ calibrated with a NIST other suitable standard

Peak No.	2-Theta (°)
1	6.9
2	13.7
3	15.4
4	17.4
5	21.2
6	22.4
7	23.3

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

[00198] Differential scanning calorimetry was conducted for each crystalline form using a TA Instruments™ model Q1000. For each analysis, the DSC cell/sample chamber was purged with 50 mL/min from above of ultra-high purity nitrogen gas. The instrument was calibrated with high purity indium. The heating rate was 10°C per minute in the temperature range between 25 and 300°C. The heat flow, which was normalized by sample weight, was plotted versus the measured sample temperature. The data were reported in units of watts/gram ("W/g"). The plot was made with the endothermic peaks pointing down. Figure 6 shows the DSC thermogram for the N-2 crystal form of **Example 1G**, which was observed to have an endothermic transition above ca. 150 °C.

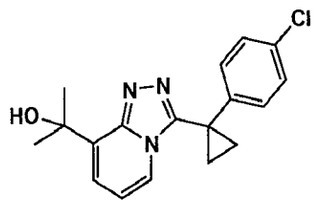
Thermogravimetric Analysis (TGA)

[00199] Thermogravimetric analysis was conducted using the procedure described above. Figure 7 shows the TGA curve for the N-2 crystal form of **Example 1G**, which has a negligible weight loss up to about 100°C.

EXAMPLE 1H

2-(3-(1-(4-Chlorophenyl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)propan-

2-ol Bisulfate Salt



[00200] In order to affect dissolution, an aqueous sulfuric acid solution (~ 5:1 v/v) was added to a half-dram vial containing crude Example 1 at room temperature. A solid precipitated without agitation within a minute of the addition of the aqueous sulfuric acid solution. The resulting solid was collected by filtration to afford **Example 1H** as a white solid. The material was analyzed by one or more of the methods described above to be a crystalline material. The crystalline material was assigned the N-1 form.

Single Crystal X-ray Measurements

[00201] Following the above Single Crystal Data procedure, the approximate unit cell dimensions in Angstroms (Å), as measured at a sample temperature of room temperature, as well as the crystalline cell volume (V), space group (sg), molecules per asymmetric unit, and crystal density for the N-1 form of **Example 1H** are shown below.

Cell dimensions:

a = 10.016(1)

b= 19.772(3)

c = 10.169(1)

$\alpha = 90$

$\beta = 103.454(7)$

$\gamma = 90$

Space group: $P2_1/c$

Molecules/asymmetric unit (Z'): 1

Density, calc g-cm^{-3}: 1.444

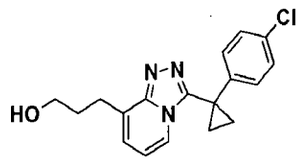
water (260 mL) was added to provide a slurry. The slurry was warmed to ~ 20 °C where it stirred for 18 hr. At the conclusion of this period, the slurry was filtered. The filter cake was washed with water (75 mL) and dried *in vacuo* for ~ 3 hr to provide the crude product (12.1 g).

[00207] The crude product was added to a flask followed by toluene (50 mL). The resulting mixture was stirred for 20 min in order to achieve full dissolution. Upon full dissolution, a mixture of concentrated hydrochloric acid (4.3 mL, 50.1 mmoles, 1.2 equiv.) and isopropyl alcohol (15 mL) was added to the solution over a 15 min period. The resulting HCl salt slurry was stirred at ~ 20 °C for 18 hr. The resulting solid was collected by filtration, washed with toluene (25 mL), and then dried *in vacuo* for 3 hr to provide **Example 3B** as the HCl salt (11.2 g). The HCl salt was transferred to a flask and then acetonitrile (45 mL) and water (45 mL) were added. The resulting mixture was stirred for ~ 5 min in order to achieve full dissolution and then cooled to ~ 5 °C. Once at the prescribed temperature, a solution of potassium carbonate (7 g, 50.1 mmoles, 1.2 equiv.) and water (90 mL) was added over a 15 min period. The resulting slurry was stirred for 30 min at room temperature. The resulting solid was collected by filtration, washed with water (60 mL) and then dried *in vacuo* at room temperature for 48 hr to provide **Example 3B** as the free base (9.5 g). The free base (9.5 g) was dissolved in acetonitrile (45 mL) at ~ 40 °C. Upon completion of dissolution, the solution was cooled to ~ 20 °C and water (90 mL, 6 vols) was added. Upon completion of addition, the resulting slurry was stirred for ~ 3 hr. After this time, the resulting solid was collected by filtration, washed with water (45 mL) and then dried *in vacuo* at 70 °C for about 18 hours to provide recrystallized **Example 3B** (yield: 8.5 g, 63 %. Purity, 99.61 %, melting point 128.9 °C). IR (KBr) 3099, 3025, 1630, 1601, 1484, 1451, 1368, 1325, 1107, 1091, 1044, 1007, 924, 916, 749, 675, 531 cm^{-1}. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.47-1.60 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 5.63 (br s, 1H), 6.75 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16-7.27 (m, 3H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.74 (d, J = 6.1, 1H). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 15.4, 19.8, 22.0, 113.6, 121.0, 121.4, 123.5, 127.6, 128.9, 129.9, 132.6, 137.3, 138.7, 148.4, 149.3. Mass $C_{18}H_{17}ClN_3$ (M + 1): m/e, 310.13. Anal. Calcd for

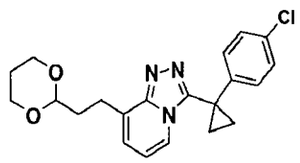
$C_{18}H_{16}ClN_3$: C, 69.79; H, 5.21; N, 13.56; Cl, 11.44. Found: C, 69.44; H, 5.02; N, 13.48, Cl, 11.45.

EXAMPLE 4

3-(3-(1-(4-Chlorophenyl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-8-yl) propan-1-ol

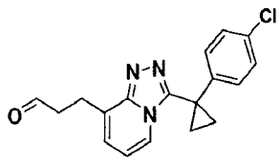


Compound 4A. 8-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl-3-(1-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine



[00208] To a solution of zinc chloride (274 mg, 2.0 mmol) in THF (4 mL) was added (2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)magnesium bromide (8.8 mL, 4.4 mmol, 0.5M THF) to provide bis(2-(1,3 dioxan-2-yl)ethyl)zinc. In a separate reaction vessel, a mixture of compound **1C** (348.6 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (276 mg, 2.0 mmol) in DMF (5 mL) was stirred at rt for 3h. After this time, argon was bubbled through the mixture for 5 minutes and then the bis(2-(1,3 dioxan-2-yl)ethyl)zinc and $Pd(dppf)Cl_2[CH_2Cl_2]$ (81.7 mg, 0.10 mmol) were added. Upon completion of addition, the reaction vessel was flushed with argon, capped, and then heated at 90 °C for 16h. After this time, the reaction mixture was partitioned between diethyl ether and water and stirred vigorously for 15 minutes. The organic phase was separated, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to yield a residue. The residue was purified via flash chromatography (SiO_2, 0-100% ethyl acetate / hexanes) followed by purification via preparative HPLC (Phenomenex Axia Luna column (30 x 100 mm); 0-100% B over 15 min; then 3 min B hold @ 40 mL/min; Solvent A = 10% MeCN, 90% H_2O; Solvent B = 90% MeCN, 10% H_2O) to afford compound **4A** (289 mg, 75%) as a pale-yellow foam. LC/MS (m/z) = 384 (M+H)+.

Compound 4B. 3-(3-(1-(4-Chlorophenyl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-8-yl)propanol



[00209] To a solution of compound **4A** (96.0 mg, 0.25 mmol) in acetone (2.5 mL) was added sulfuric acid (111 μL, 1.0 mmol, 9M). The resulting mixture was heated to reflux where it was stirred for 2h. After this time, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 50% saturated aqueous sodium bicarbonate and then solid sodium chloride was added until the aqueous phase was saturated. The organic phase was separated, dried over Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo* to yield a residue. The residue was purified via flash chromatography (SiO_2, 0-100% ethyl acetate / hexanes) to provide compound **4B** (95.6 mg, 73%) as an off-white foam.

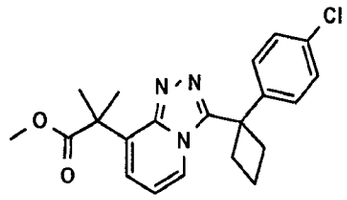
Example 4

[00210] To a 0 °C solution of compound **4B** (32.6 mg, 0.1 mmol) in THF (1 mL) was added sodium borohydride (3.9 mg, 0.1 mmol) in one portion. Upon completion of addition, the reaction mixture was stirred for 1h. After this time, a 50% saturated aqueous ammonium chloride (1 mL) was added and the resulting mixture was stirred vigorously for 1h. At the conclusion of this period, ethyl acetate (2 mL) was added, and the organic layer was separated, dried over Na_2SO_4, and then concentrated *in vacuo* to yield a residue. The residue was purified via preparative HPLC (Phenomenex Axia Luna column (30 x 100 mm); 0-100% B over 15 min, then 3 min B hold @ 40 mL/min; Solvent A = 10% MeCN, 90% H_2O with 0.1% TFA; Solvent B = 90% MeCN, 10% H_2O with 0.1% TFA), and the desired fractions were collected, washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and then concentrated to afford **Example 4** (9.5 mg, 29%) as a pale-yellow foam. LC/MS (m/z) = 328 (M+H)+. HPLC Purity >95%.

EXAMPLE 5

Methyl 2-(3-(1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-8-yl)-2-

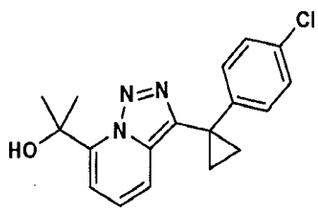
methylpropanoate



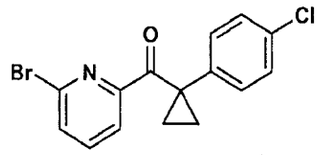
[00211] To a crimp-top microwave vial was added 8-bromo-3-(1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine (50 mg, 0.14 mmol) (prepared in a manner similar to **Example 1**), ZnF_2 (7.2 mg, 0.069 mmol), and $Pd(dba)_2$ (7.9 mg, 0.014 mmol). The vial was flushed with argon, and then $P(tBu)_3$ (28 μL, 1.0 M, 0.028 mmol), (1-methoxy-2-methylprop-1-enyloxy)trimethylsilane (36 mg, 0.207 mmol), and DMF (1mL) were added. The vial was capped and heated at 80 °C for 16 h. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate/Et_2O (1:1) and water. The organic phase was separated, dried over Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo* to yield a residue. The residue was purified by prep HPLC (Phenomenex Axia Luna column (30 x 100 mm); 50-70% B over 15 min, then 3 min B hold @ 40 mL/min; Solvent A = 10% MeOH, 90% H_2O, 0.1% TFA; Solvent B = 90% MeOH, 10% H_2O, 0.1% TFA). The fractions containing product were neutralized *via* passage (gravity) through a bicarbonate cartridge (PolymerLabs, PL-HCO_3 MP-Resin, 0.36 mmol, one cartridge per 18mL tube) and then concentrated to provide **Example 5** (16 mg, 30%) as a white foam. LC/MS (m/z) = 384 (M+H)+. HPLC Purity >95%.

EXAMPLE 6

2-(3-(1-(4-Chlorophenyl)cyclopropyl)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl) propan-2-ol

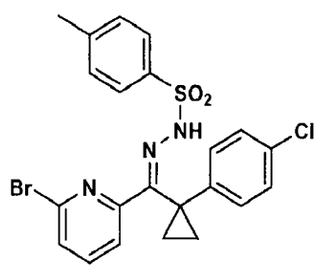


Compound 6A. (6-Bromopyridin-2-yl)(1-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)-methanone



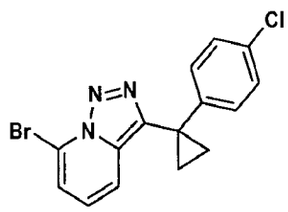
[00212] To a dry 250 mL round bottom flask was added 15 mL of THF and 2.5 M *n*-BuLi (8.4 mL, 21.1 mmol). The flask was cooled to -78 °C and to it was added a solution of 2,6-dibromopyridine (5 g, 21.1 mmol) in 40 mL of THF, dropwise via addition funnel, under nitrogen atmosphere. Upon completion of addition, the mixture was stirred for an additional 15 min at -78 °C. To the resulting dark green solution at -78 °C was added 1-(4-chlorophenyl)cyclopropanecarbonitrile (4.5 g, 25.3 mmol) over 1 min. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and to it was added 6N HCl (27.5 mL, 165 mmol) and the reaction mixture was heated to reflux for 10 min, followed by stirring at room temperature for 1.5 h. The solution was then made basic by addition of 1N NaOH at 0 °C. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to yield 8.7 g of crude material as an orange oil, which was purified by flash chromatography over 330 g of silica gel (eluted with Hexanes:EtOAc 95:5) to give compound **6A** (3.3 g, 47% yield) as a white solid. ^{1}H NMR: δ 7.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.30-1.28 (m, 2H). LC/MS (*m/z*) = 338 $(M + H)^+$.

Compound 6B. (E)-N'-((6-Bromopyridin-2-yl)(1-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)methylene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide



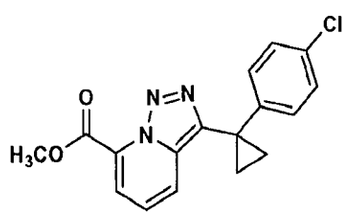
[00213] To a 25 mL round bottom flask was added compound **6A** (0.12 g, 0.36 mmol), p-toluenesulfonhydrazide (0.07 g, 0.36 mmol) and 0.7 mL of methanol. The reaction mixture was stirred at 65 °C for 6 h, cooled to room temperature, and the solid was isolated by vacuum filtration to afford compound **6B** (0.13 g, 71% yield) as a white powder. ^{1}H NMR: δ 13.34 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.51-7.50 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.36 (dd, J = 2, 7 Hz, 2H), 1.22 (dd, J = 2, 7, 2H). LC/MS (*m/z*) = 506 $(M + H)^+$.

Compound 6C. 7-Bromo-3-(1-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine



[00214] To a solution of compound **6B** (0.68 g, 1.3 mmol) in 13 mL of dichloromethane was added iodobenzene diacetate (0.65 g, 2.0 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 45 min. After this time, the solvent was removed *in vacuo*, 3 mL of methanol was added and the resulting solid was isolated by vacuum filtration to yield compound **6C** (125 mg, 27% yield) as an off-white solid. ^{1}H NMR: δ 7.28 (s, 4H), 7.16 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H), 7.05 (dd, 1, 9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2, 7 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 2, 7 Hz, 2H), 1.43 (dd, J = 3, 7 Hz, 2H). LC/MS (*m/z*) = 350 $(M + H)^+$.

Compound 6D. Methyl 3-(1-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine-7-carboxylate



[00215] To a 50 mL pressure vessel was added compound **6C** (50 mg, 0.14 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (11.8 mg, 0.03 mmol), palladium(II) acetate (6.4 mg, 0.03 mmol), 4 mL of methanol and triethylamine (0.06 mL, 0.43 mmol). The vessel was sealed, bubbled with CO for 5 min, and then pressurized to 25 PSI with CO. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 17 h under 25 PSI of CO. The mixture was cooled to room temperature, diluted with methanol, filtered through a pad of Celite and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between 20 mL of EtOAc and 10 mL of brine. The organic layer was washed with (2 x 5 mL) water, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to yield a residue. The residue was dissolved in acetonitrile, filtered and purified by reverse phase HPLC (Phen Luna 5u C18 column, 30 min gradient from 20%-100% B. A = H_2O/CH_3CN/TFA 90:10:0.1. B = CH_3CN/H_20/TFA 90:10:0.1), with a flow rate of 20 mL/min. The desired fractions were concentrated *in vacuo* to yield compound **6D** (32.2 mg, 68% yield) as a bright yellow solid. ^{1}H NMR (methanol-*d*3): δ 7.75 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 1.51 (dd, *J* = 2, 7 Hz, 2H), 1.39 (dd, *J* = 3, 7 Hz, 2H). LC/MS (*m/z*) = 328 $(M + H)^+$.

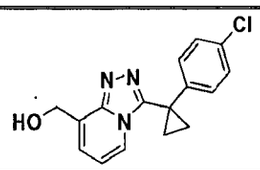
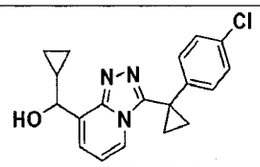
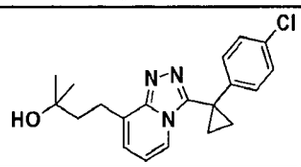
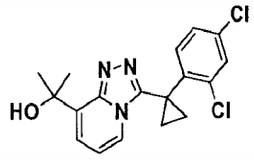
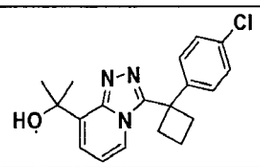
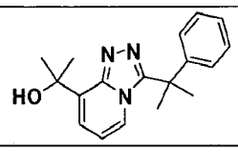
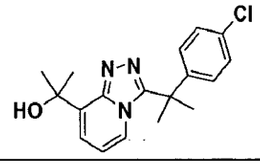
Example 6

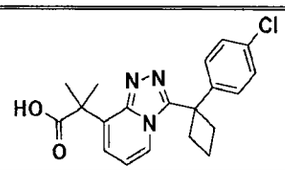
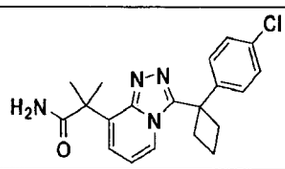
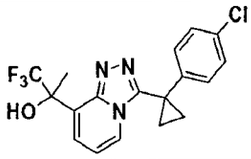
[00216] To a solution of compound **6D** (0.03 g, 0.09 mmol) in 2 mL of THF was added methylmagnesium chloride (0.09 mL, 0.28 mmol) dropwise over a period of 2 min, under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After this time, the reaction mixture was quenched with 4 mL of saturated aqueous sodium chloride, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted (3 x 5 mL) EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to give the crude alcohol as an off-white solid. The solid was dissolved in methanol, filtered and purified by reverse phase HPLC (Phen Luna 5u C18 column, 30 min gradient from 20%-100% B. A = H_2O/CH_3CN 90:10. B = CH_3CN/H_20 90:10) with a flow rate of 30 mL/min. The desired fractions were concentrated *in vacuo* to yield **Example 6** (17.2 mg, 57% yield) as a white solid. ^{1}H NMR: δ 7.24-7.19 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 2, 7 Hz, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.60 (dd, *J* = 3, 7 Hz, 2H), 1.36 (dd, *J* = 2, 7 Hz, 2H). The carbinol hydroxyl proton is not observed in the ^{1}H NMR. LC/MS (*m/z*) = 328/330 $(M + H)^+$.

EXAMPLES 7 TO 16

[00217] **Examples 7** to **16** in Table 3 were synthesized according to the procedures described above, or by other similar methods known to one skilled in the art, with other appropriate reagents.

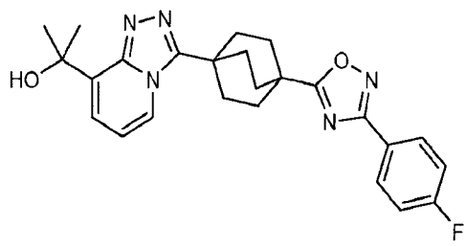
TABLE 3

Example	Structure	LC/MS (ES+, M+H)	HPLC purity (%)
7		300	>95
8		340	>95
9		356	>95
10		362	>95
11		342	>95
12		296	>95
13		330	>95

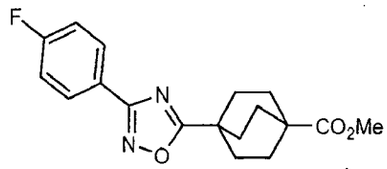
Example	Structure	LC/MS (ES+, M+H)	HPLC purity (%)
14		370	>95
15		369	>95
16		382	>95

EXAMPLE 17

2-(3-(4-(3-(4-Fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)propan-2-ol



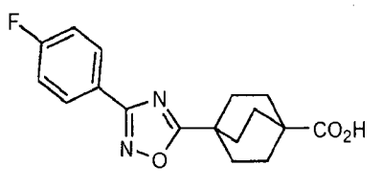
Compound 17A. Methyl 4-(3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylate



[00218] To a suspension of 4-(methoxycarbonyl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic acid (3.9 g, 18.2 mmol) in 60 mL of dichloromethane was added *N,N'*-carbonyldiimidazole (4.4 g, 27.3 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, then 4-fluoro-*N'*-hydroxybenzimidamide (5.0 g, 32.4 mmol) was added, followed by stirring at room temperature for 8 h. After this

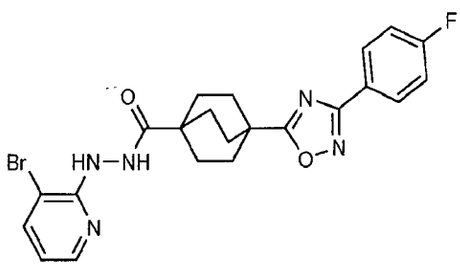
time, the mixture was concentrated *in vacuo*, diluted in 40 mL of toluene and stirred at reflux for 16 h. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with 100 mL of ethyl acetate and washed with 30 mL of brine. The organic layer was separated, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was purified by flash chromatography over 330 g of silica gel (elution with 0-20% ethyl acetate in hexanes) to afford compound **17A** (3.0 g, 9.1 mmol, 50%) as a white solid. LCMS (m/z) = 331 $(M+H)^+$.

Compound 17B. 4-(3-(4-Fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic acid



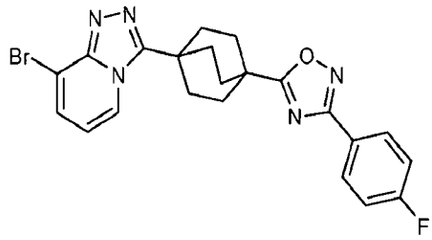
[00219] To a suspension of compound **17A** (3.0 g, 9.1 mmol) in 7 mL of methanol was added 4M aqueous LiOH (2.4 mL, 9.6 mmol) at room temperature. Upon completion of addition, the reaction mixture was stirred heated to 65 °C where it stirred for 3 h. At the conclusion of this period, the reaction mixture was cooled to room temperature and then concentrated *in vacuo*. The resulting aqueous residue was partitioned between ethyl acetate and water. The pH was adjusted to 1 by addition of concentrated. HCl. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted (3 x 15 mL) with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to give compound **17B** (2.8 g, 8.9 mmol, 97%) as a white solid. LCMS (m/z) = 315 $(M-H)^-$.

Compound 17C. N'-(3-Bromopyridin-2-yl)-4-(3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carbohydrazide



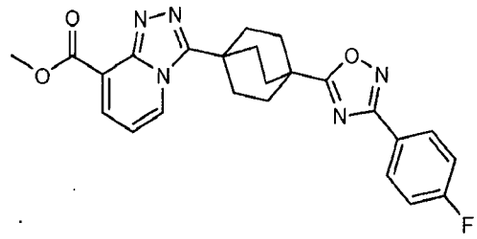
[00220] To a solution of compound **17B** (1.0 g, 3.2 mmol) in 25 mL of dry tetrahydrofuran was added NMM (0.65 mL, 5.9 mmol) at room temperature. Upon completion of addition, the solution was cooled to 0 °C and ethyl carbonochloridate (0.38 mL, 3.95 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min, and then 3-bromo-2-hydrazinylpyridine (compound **1A**, 1.49 g, 3.95 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, and then at room temperature for 2.5 h. After this time, the reaction mixture was quenched with water. The organic layer was separated, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude residue was purified by flash chromatography over 120 g of silica gel (gradient elution with 0-40% ethyl acetate in hexanes) to give compound **17C** (0.73 g, 1.5 mmol, 47%) as a white solid. LCMS (m/z) = 488 $(M+H)^+$.

Compound 17D. 5-(4-(8-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazole



[00221] To a solution of compound **17C** (0.73 g, 1.5 mmol) in 22 mL of a 2.7:1 mixture of tetrahydrofuran and carbon tetrachloride, cooled to 0 °C, was added DIEA (2.1 mL, 12.0 mmol) followed by dropwise addition of triethylphosphine (0.67 mL, 4.5 mmol). The resulting bright yellow suspension was stirred at 0 °C for 1.5 h, at which point HPLC indicated that the starting material had been consumed. The reaction mixture was then quenched with water, and the organic layer was separated, dried over $MgSO_4$ and was concentrated *in vacuo* to yield the crude material. The crude material was taken up in 5 mL of methanol, and the resulting solid was isolated by vacuum filtration and then washed with cold methanol to yield compound **17D** (0.48 g, 1.02 mmol, 68%) as a yellow solid. LCMS (m/z) = 470 $(M+H)^+$.

Compound 17E. Methyl 3-(4-(3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-8-carboxylate



[00222] To a pressure vessel was added compound **17D** (0.4 g, 0.85 mmol), 17 mL of methanol, 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (0.07 g, 0.17 mmol), palladium(II) acetate (0.038 g, 0.17 mmol) and triethylamine (0.36 mL, 2. 6 mmol). The pressure vessel was evacuated and then charged with 25 PSI of CO at room temperature. The reaction mixture was then heated to 60 °C where it stirred for 18 h. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature. Once at the prescribed temperature, the reaction mixture was diluted with methanol, filtered through a pad of Celite and concentrated *in vacuo* to yield a residue. The residue was partitioned between 100 mL of ethyl acetate and 50 mL of brine. The organic layer was washed (2 x 25 mL) with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to yield the crude product. The crude product was purified by flash chromatography over 40 g of silica gel (gradient elution with 0-100% ethyl acetate in hexanes) to provide compound **17E** (0.35 g, 0.79 mmol, 93%) as a white solid. LCMS (m/z) = 448 $(M+H)^+$.

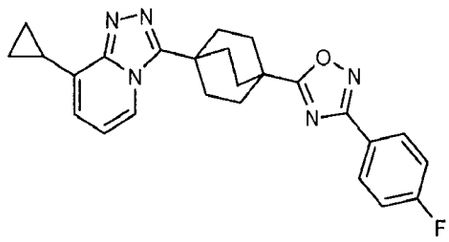
Example 17

[00223] To a solution of Compound **17E** (100 mg, 0.22 mmol) in 4.5 mL of tetrahydrofuran was added dropwise a 3M THF solution of methylmagnesium chloride (447 µL, 1.34 mmol) at room temperature. Upon completion of addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, and then an additional 6 eq of methylmagnesium chloride was added. After 30 min, the reaction mixture was analyzed by HPLC, which showed that the ketone had been consumed. The reaction mixture was then quenched with 10 mL of saturated aqueous sodium chloride, 10 mL of saturated aqueous ammonium chloride and then ethyl acetate was added until two clear phases emerged. The organic layer was separated and the aqueous layer was

extracted (3 x 10 mL) with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to yield the crude material. The crude material was purified by flash chromatography over 40 g of silica gel (elution with 0-100% ethyl acetate in hexanes) to yield **Example 17** (50 mg, 0.11 mmol, 50%) as a white solid. LCMS (m/z) = 470 $(M+H)^+$. LCMS (m/z) = 448 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 18

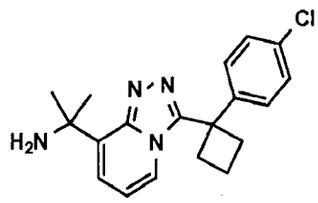
5-(4-(8-Cyclopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazole



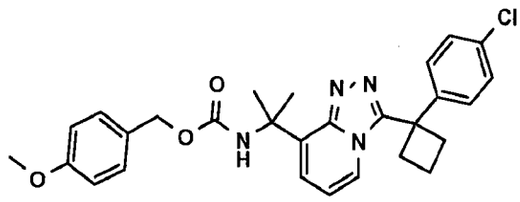
[00224] To a 10 mL microwave vial was added compound **17D** (40 mg, 0.085 mmol), cyclopropylboronic acid (14.7 mg, 0.17 mmol), potassium phosphate (54.4 mg, 0.26 mmol), palladium (II) acetate (0.71 mg, 3.16 µmol), tricyclohexylphosphine (1.8 mg, 6.41 µmol), 739 µL toluene and 37 µL of water. Upon completion of addition, the vial was flushed with nitrogen, sealed and heated to 100 °C where it stirred for 18 h and then cooled to room temperature. Once at the prescribed temperature, the mixture was diluted with 5 mL of methanol, filtered through a pad of Celite and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in 10 mL of chloroform, washed with two 3 mL portions of water, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to yield a residue. This residue was dissolved in acetonitrile, filtered and purified by reverse phase HPLC (Phen AXIA Luna 75x30mm 5u column, 10 min gradient from 20-100% B. A = H_2O/CH_3CN/TFA 90:10:0.1. B = CH_3CN/H_2O/TFA 90:10:0.1, with a flow rate of 30 mL/min). The desired fractions were collected and concentrated *in vacuo* with excess sodium bicarbonate until the water remained. The aqueous layer was extracted with chloroform, and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to give **Example 18** (20.0 mg, 0.046 mmol, 53%) as a white solid. LCMS (m/z) = 430 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 19

2-(3-(1-(4-Chlorophenyl)cyclobutyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)propan-2-amine, TFA Salt



Compound 19A. 4-Methoxybenzyl 2-(3-(1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)propan-2-ylcarbamate



[00225] To a solution of **Example 14** (120 mg, 0.32 mmol) in dichloromethane (3.2 mL) was added dropwise 1-chloro-N,N,2-trimethylprop-1-en-1-amine (52 μL, 0.39 mmol) during a 1 minute period. Upon completion of addition the reaction mixture was stirred for 1 h and then it was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in acetone (810 μL) and then a solution of sodium azide (32 mg, 0.49 mmol) in water (810 μL) was added dropwise during a 1 minute period. Upon completion of addition, the reaction mixture was stirred for 1h. After this time, the reaction mixture was partitioned between diethyl ether and water and stirred vigorously for 15 minutes. At the conclusion of this period, the organic phase was separated, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in toluene (3.24 mL) and heated to reflux where it stirred for 16h. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature. Once at the prescribed temperature, a solution of 4-methoxybenzyl alcohol (81 μL, 0.65 mmol) in toluene (300 μL) was added, and the resulting solution was heated to reflux where it stirred for 18h. At the conclusion of this period, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified *via* flash

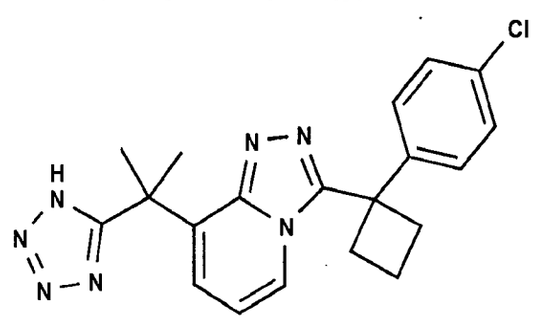
chromatography (SiO_2, 0-100% ethyl acetate / hexanes) to afford compound **19A** (115 mg, 71%) as a white foam. LC/MS (m/z) = 505 $(M+H)^+$.

Example 19

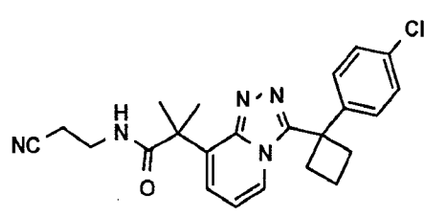
[00226] To a solution of compound **19A** (100 mg, 0.198 mmol) in dichloromethane (990 μL) was added trifluoroacetic acid (990 μL). Upon completion of addition the reaction mixture was stirred for 30 minutes and then carefully poured in to excess 50% saturated aqueous sodium bicarbonate. The resulting mixture was stirred until all the acid was neutralized. The organic phase was separated, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* preparative HPLC (Phenomenex Axia Luna column (30 x 75 mm); 0-100% B over 15 min, then 3 min B hold @ 40 mL/min; Solvent A = 10% MeCN, 90% H_2O with 0.1% TFA; Solvent B = 90% MeCN, 10% H_2O with 0.1% TFA.) to provide **Example 19** (78.2 mg, 82%) as a white foam (TFA salt). LC/MS (m/z) = 341 $(M+H)^+$. HPLC Purity >95%.

EXAMPLE 20

8-(2-(1H-Tetrazol-5-yl)propan-2-yl)-3-(1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

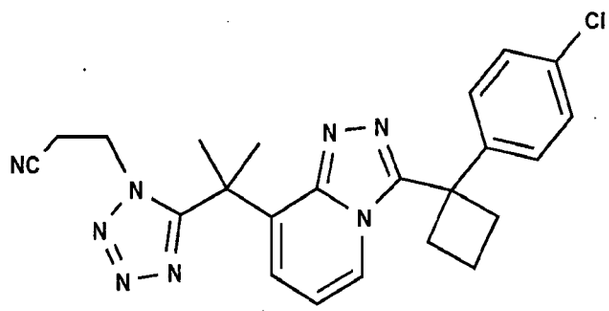


Compound 20A. 2-(3-(1-(4-Chlorophenyl)cyclobutyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)-N-(2-cyanoethyl)-2-methylpropanamide



[00227] To a solution of **Example 14** (102 mg, 0.276 mmol) in dichloromethane (2.8 mL) was added dropwise 1-chloro-N,N,2-trimethylprop-1-en-1-amine (44 µL, 0.331 mmol) during a 1 minute period. Upon completion of addition, the reaction mixture was stirred for 90 minutes. At the conclusion of this period, the reaction mixture was cooled to 0 °C and then 3-aminopropanenitrile (122 µL, 1.65 mmol) was added dropwise during a 1 minute period. The resulting mixture was stirred for 30 minutes and then the cooling bath was removed. The mixture was stirred for 16 h and then loaded onto a silica gel column and purified *via* flash chromatography (SiO_2, 0-30% [25% methanol / 75% ethyl acetate] / hexanes, then re-purified on SiO_2 eluting with 0-100% ethyl acetate / hexanes) to afford compound **20A** (87 mg, 70%) as a colorless viscous oil. LC/MS (m/z) = 422 $(M+H)^+$.

Compound 20B. 3-(5-(2-(3-(1-(4-Chlorophenyl)cyclobutyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)propan-2-yl)-1H-tetrazol-1-yl)propanenitrile



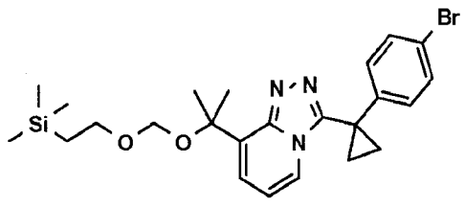
[00228] To a solution of compound **20A** (30 mg, 0.071 mmol) in dichloromethane (700 µL) was added pyridine (35 µL, 0.427 mmol), and phosphorous pentachloride (22 mg, 0.107 mmol). The resulting mixture was heated to reflux where it stirred for 2h. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature and azidotrimethylsilane (14 µL, 0.107 mmol) was added. Upon completion of addition, the resulting mixture was stirred for 16h. At the conclusion of this period, more azidotrimethylsilane (14 µL, 0.107 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for an additional 2h. At the conclusion of this period, the reaction mixture was loaded onto a silica gel column and purified *via* flash chromatography (SiO_2, 0-60% ethyl acetate / hexanes) to provide compound **20B** (20 mg, 62%) as a colorless viscous oil. LC/MS (m/z) = 447 $(M+H)^+$.

Example 20

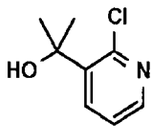
[00229] To a solution of compound **20B** (16 mg, 0.36 mmol) in THF / MeOH (180 µL / 180 µL) was added aqueous sodium hydroxide (72 µL, 0.072 mmol, 1.0M). The resulting mixture stirred vigorously for 16h. After this time, the pH of the reaction mixture was adjusted to 3-4 with 1M aqueous HCl and resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The combined extracts were dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* flash chromatography (SiO_2, 0-60% [25% methanol / 75% ethyl acetate] / hexanes) to furnish **Example 20** (11 mg, 77%) as a white solid. LC/MS (m/z) = 394 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 21

3-(1-(4-Bromophenyl)cyclopropyl)-8-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)propan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine



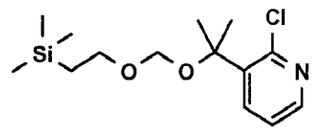
Compound 21A. 2-(2-Chloropyridin-3-yl)propan-2-ol



[00230] To a solution of methyl 2-chloronicotinate (10.0g, 58.3 mmol) in THF (233 mL) was added a solution of methylmagnesium chloride (58.3 mL, 175 mmol, 3.0M) during a 3 min period, which produced an exotherm to 50°C. Upon completion of addition, the reaction mixture was stirred for 30 minutes. After this time, the reaction mixture was carefully quenched with 50% saturated aqueous ammonium chloride, and then partitioned between diethyl ether and excess 50% saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was stirred vigorously for 30 minutes. The organic layer was separated, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was purified *via* flash chromatography

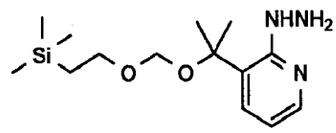
(SiO_2, 0-100% ethyl acetate / hexanes) to afford compound **21A** (8.36 g, 84%) as a colorless viscous oil. LC/MS (m/z) = 172 $(M+H)^+$.

Compound 21B. 2-Chloro-3-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)propan-2-yl)pyridine



[00231] To a solution of compound **21A** (4.0 g, 23.3 mmol), Hunig's base (16.3 mL, 93.0 mmol), and tetrabutylammomiun iodide (18.9g, 51.3 mmol) in dichloromethane (46.6 mL) was added (2-(chloromethoxy)ethyl)trimethylsilane (8.2 mL, 46.6 mmol). The resulting mixture was heated to reflux where it stirred for 22h. At the conclusion of this period, the reaction mixture was loaded onto a silica gel column and purified *via* flash chromatography (SiO_2, 0-30% ethyl acetate / hexanes) to provide compound **21B** (5.34 g, 76%) as a colorless oil. LC/MS (m/z) = 302 $(M+H)^+$.

Compound 21C. 2-Hydrazinyl-3-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)propan-2-yl)pyridine



[00232] To a solution of compound **21B** (4.2 g, 13.9 mmol) in pyridine (13.5 mL) was added hydrazine (4.37 mL, 139 mmol). The resulting mixture was heated to 100°C where it stirred for 5 days. After this time, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting oil was purified *via* flash chromatography (SiO_2, 0-100% ethyl acetate / hexanes) to provide compound **21C** (3.35 g, 81%) as a pale-yellow oil. LC/MS (m/z) = 298 $(M+H)^+$.

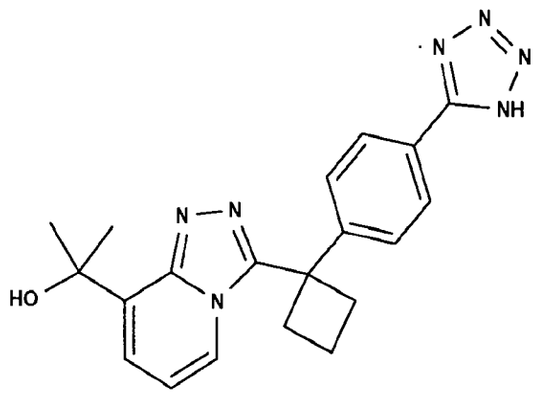
Example 21

[00233] To a 0 °C solution of 1-(4-bromophenyl)cyclopropanecarboxylic acid (810 mg, 3.36 mmol) and N-methylmorpholine (407 µL, 3.70 mmol) in THF (13.5

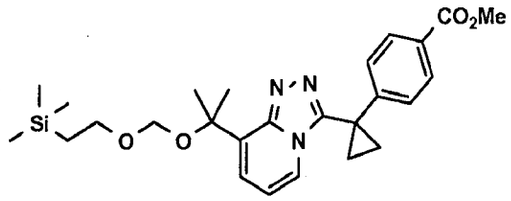
mL) was added dropwise isobutyl chloroformate (464 μL, 3.53 mmol) during a 2 minute periods. Upon completion of addition, the mixture was stirred for 2h and then a solution of compound **21C** (1.00 g, 3.36mmol) in THF (20 mL) was added during a 4 min period. Upon completion of addition, the reaction mixture was stirred for 1h. After this time, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was separated, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in THF (20 mL) and carbontetrachloride (13.5 mL) and then cooled to 0°C. Once at the prescribed temperature, Hunig's base (4.40 mL, 25.2 mmol) was added, followed by the dropwise addition of triethylphosphine (1.24 mL, 8.40 mmol). The resulting mixture was stirred for 30 minutes and then an additional triethylphosphine (600 μL) was added. Upon completion of addition, the reaction mixture was stirred for an additional 30 minutes. At the conclusion of this period, the reaction mixture was carefully quenched with water, and then partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was separated, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was purified *via* flash chromatography (SiO_2, 0-100% ethyl acetate / hexanes) to afford **Example 21** (1.16 g, 69%) as a pale-yellow viscous oil. LC/MS (m/z) = 502 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 22

2-(3-(1-(4-(1H-Tetrazol-5-yl)phenyl)cyclobutyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)propan-2-ol

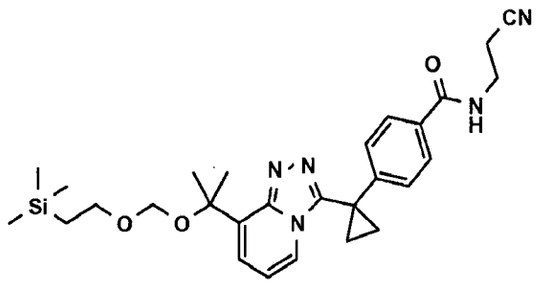


Compound 22A. Methyl 4-(1-(8-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)propan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)cyclopropyl)benzoate



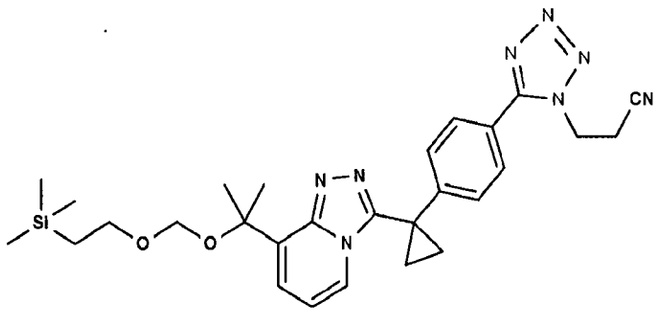
[00234] Compound **22A** was prepared from **Example 21** in a manner similar as the procedure for compound **1D** set forth above. LC/MS (m/z) = 482 $(M+H)^+$.

Compound 22B. N-(2-Cyanoethyl)-4-(1-(8-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)propan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)cyclopropyl)benzamide



[00235] Compound **22B** was prepared from compound **22A** in a manner similar as the procedure for compound **20A** set forth above. LC/MS (m/z) = 520 $(M+H)^+$.

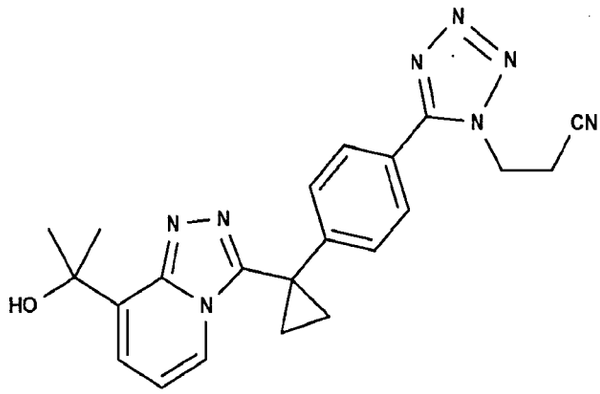
Compound 22C. 3-(5-(4-(1-(8-(2-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)propan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)cyclopropyl)phenyl)-1H-tetrazol-1-yl)propanenitrile



[00236] To a solution of compound **22B** (82 mg, 0.158 mmol), triphenylphosphine (50 mg, 0.190 mmol), and azidotrimethylsilane (25 μL, 0.190 mmol) in a solution of

dichloromethane (1.6 mL) was added dropwise diethylazodicarboxylate (30 μL, 0.190 mmol) during a 1 minute period. Upon completion of addition, the mixture was stirred for 16h. After this time, additional triphenylphosphine (50 mg, 0.190 mmol), azidotrimethylsilane (25 μL, 0.190 mmol) and diethylazodicarboxylate (30 μL, 0.190 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 2h and then loaded onto a silica gel column and purified *via* flash chromatography (SiO_2, 0-60% ethyl acetate / hexanes) to provide compound **22C** (53 mg, 61%) as a white foam. LC/MS (m/z) = 545 $(M+H)^+$.

Compound 22D. 3-(5-(4-(1-(8-(2-Hydroxypropan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)cyclopropyl)phenyl)-1H-tetrazol-1-yl)propanenitrile



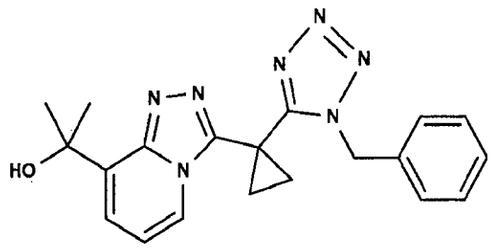
[00237] To a 0 °C solution of compound **22C** (50 mg, 0.092 mmol) in dichloromethane (920 μL) was added trifluoroacetic acid (920 μL). Upon completion of addition, the reaction mixture was stirred for 1h and then carefully poured in to excess 50% saturated aqueous sodium bicarbonate. The resulting mixture was stirred until all the acid was neutralized. The organic phase was separated, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* flash chromatography (SiO_2, 0-100% [25% methanol / 75% ethyl acetate] / hexanes) to furnish compound **22D** (35 mg, 93%) as a white foam. LC/MS (m/z) = 415 $(M+H)^+$.

Example 22

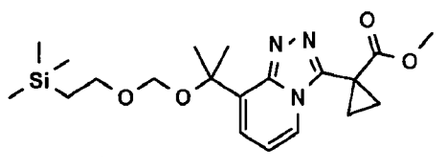
[00238] **Example 22** was prepared from compound **22D** in a manner similar to the procedure for **Example 20** set forth above. LC/MS (m/z) = 362 $(M+H)^+$. HPLC Purity = >99%.

EXAMPLE 23

2-(3-(1-(1-Benzyl-1H-tetrazol-5-yl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)propan-2-ol

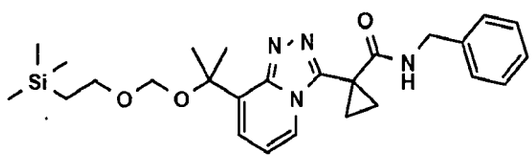


Compound 23A. Methyl 1-(8-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)propan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)cyclopropanecarboxylate



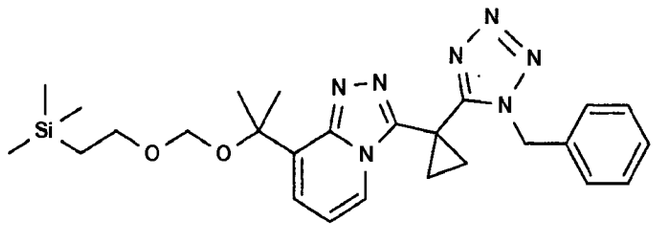
[00239] Compound **23A** was prepared in a manner similar to the procedure for **Example 21** set forth above. LC/MS (m/z) = 406 $(M+H)^+$.

Compound 23B. N-Benzyl-1-(8-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)propan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)cyclopropanecarboxamide



[00240] Compound **23B** was prepared in a manner similar to the procedure for compound **20A** set forth above. LC/MS (m/z) = 481 $(M+H)^+$.

Compound 23C. 3-(1-(1-Benzyl-1H-tetrazol-5-yl)cyclopropyl)-8-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)propan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine



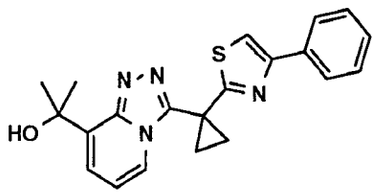
[00241] Compound **23C** was prepared from compound **23B** in a manner similar to the procedure for compound **20B** set forth above. LC/MS (m/z) = 506 $(M+H)^+$.

Example 23

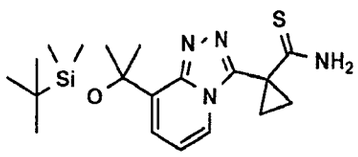
[00242] **Example 23** was prepared from compound **23C** in a manner similar to the procedure for **Example 20** set forth above. LC/MS (m/z) = 376 $(M+H)^+$. HPLC Purity = >99%.

EXAMPLE 24

2-(3-(1-(4-Phenylthiazol-2-yl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)propan-2-ol



Compound 24A. 1-(8-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)cyclopropanecarbothioamide



[00243] To a solution of 1-(8-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)cyclopropanecarboxamide (170 mg, 0.454 mmol) (prepared in a manner similar to the procedure for compound **23B** set forth above) in dichloromethane (2.3 mL) was a added solution of Lawesson's reagent (367 mg, 0.908 mmol) in dichloromethane (2.3 mL). Upon completion of addition, the mixture was stirred for 3 days. After this time, more Lawesson's reagent (180 mg) was added

and the reaction mixture was stirred for an additional 24h. At the conclusion of this period, the reaction mixture was carefully quenched with 25% saturated aqueous sodium bicarbonate, and then excess 25% saturated aqueous sodium bicarbonate and dichloromethane were added. The resulting mixture was stirred vigorously for 30 min, which produced a thick emulsion. After the emulsion had dissipated, the organic layer was separated, dried over brine and then sodium sulfate, and then concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* flash chromatography (SiO_2, 0-30% [25% methanol / 75% ethyl acetate] / hexanes) to afford compound **24A** (142 mg, 80%) as a pale-yellow solid. LC/MS (m/z) = 391 $(M+H)^+$.

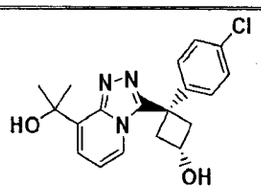
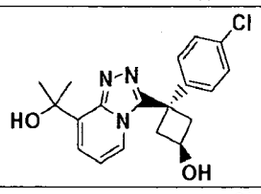
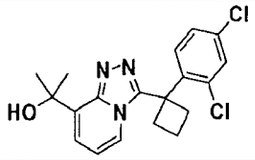
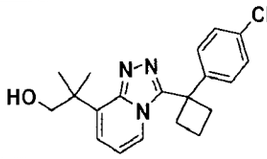
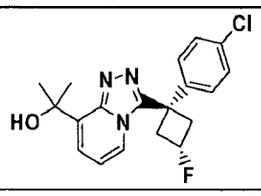
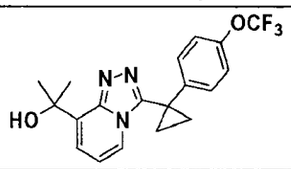
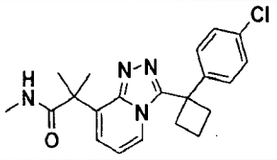
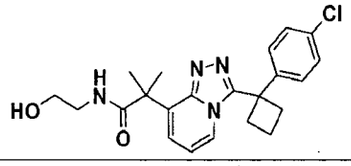
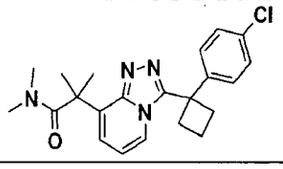
Example 24

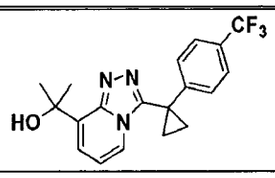
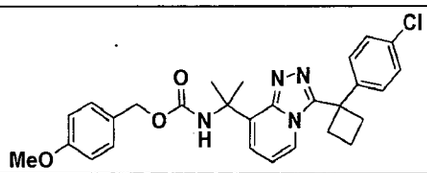
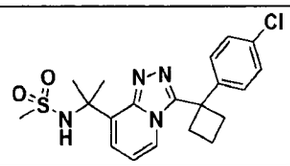
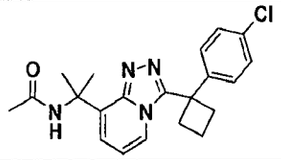
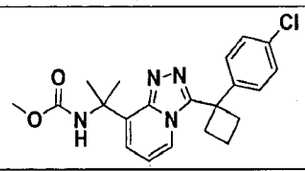
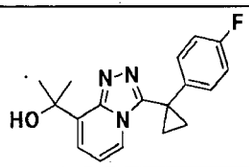
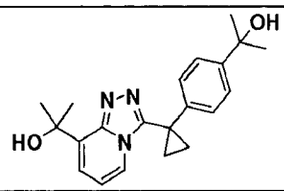
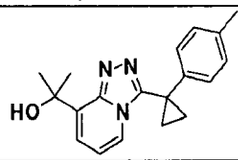
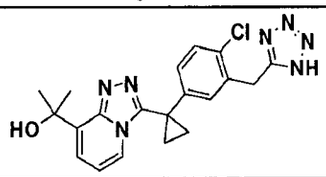
[00244] To a solution of compound **24A** (20 mg, 0.051 mmol) in THF (510 µL) was added 2-bromo-1-phenylethanone (20 mg, 0.102 mmol). Upon completion of addition, the reaction mixture was stirred for 16h. At the conclusion of this period, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 50% saturated aqueous sodium bicarbonate. The resulting mixture stirred vigorously for 15 min. The organic layer was separated, dried over sodium sulfate, and then concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in THF (510 µL), and a solution of tetrabutylammonium fluoride (153 µL, 0.153 mmol, 1.0M) was added. Upon completion of addition, the resulting mixture was heated to reflux where it stirred for 1h. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature and then partitioned between ethyl acetate and 50% saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was stirred vigorously for 15 min. The organic layer was separated, dried over brine and then sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* flash chromatography (SiO_2, 0-60% [25% methanol / 75% ethyl acetate] / hexanes) to afford **Example 24** (4.9 mg, 25%) as a an off-white foam. LC/MS (m/z) = 377 $(M+H)^+$. HPLC Purity >99%.

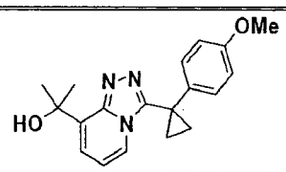
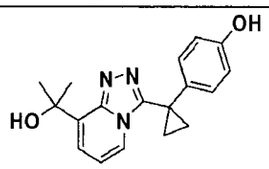
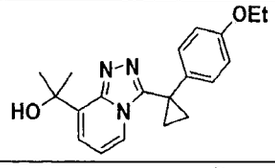
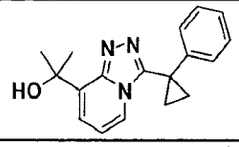
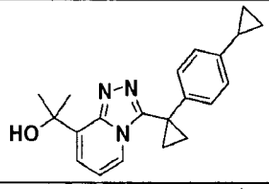
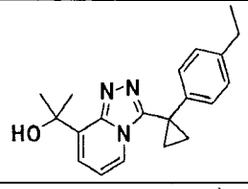
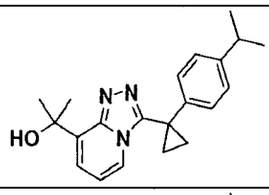
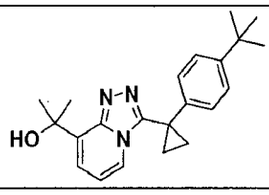
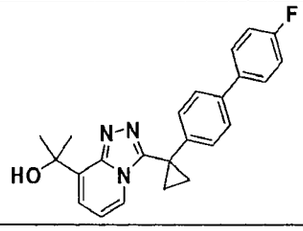
EXAMPLES 25 TO 119

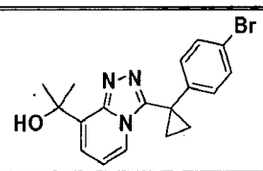
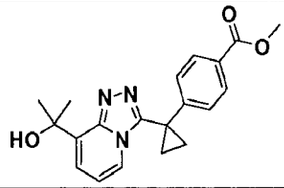
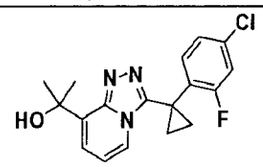
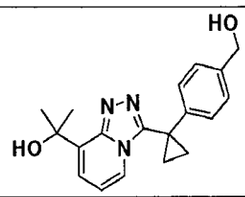
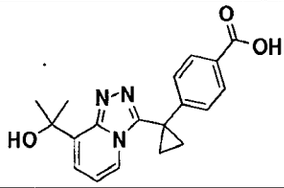
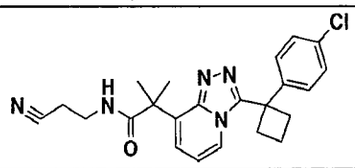
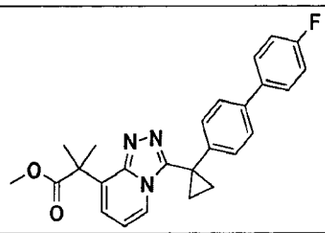
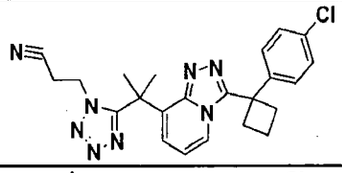
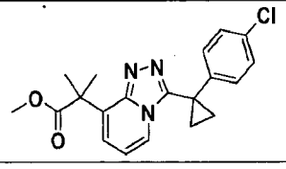
[00245] **Examples 25** to **119** in Table 4 were synthesized according to the procedures described above, or by other similar methods known to one skilled in the art, with other appropriate reagents.

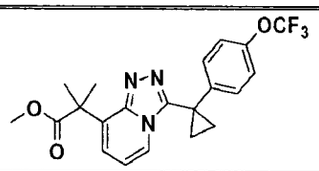
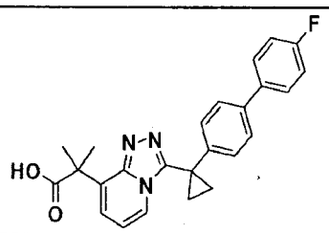
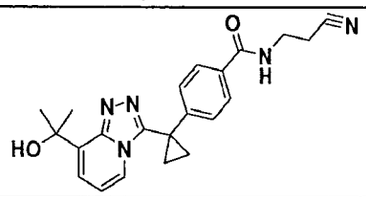
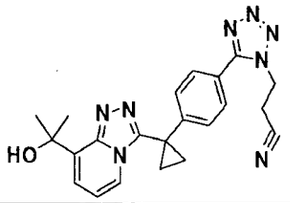
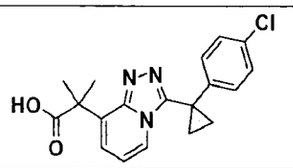
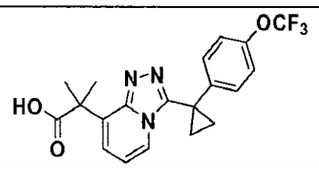
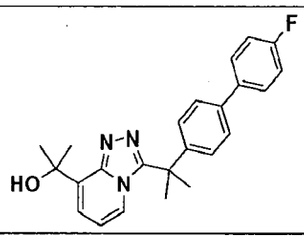
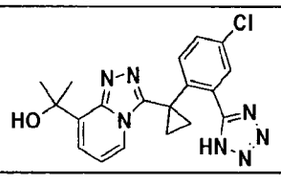
TABLE 4

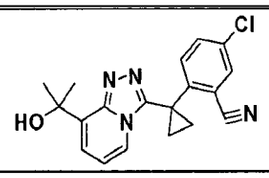
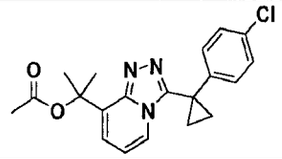
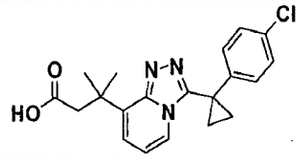
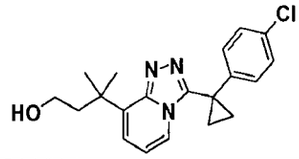
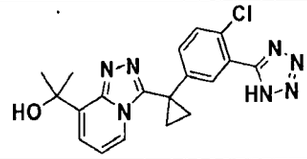
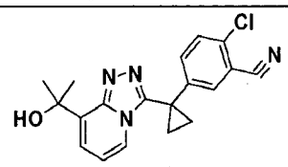
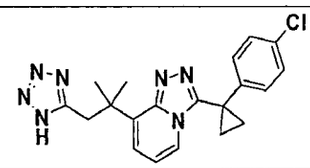
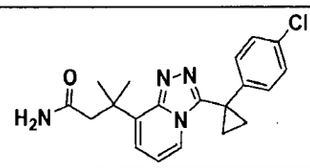
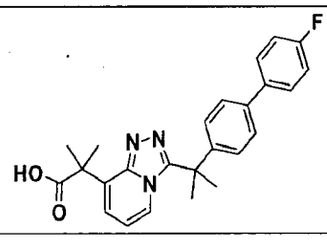
Example	Structure	LC/MS (ES+, M+H)	HPLC purity (%)
25		358	>95
26		358	>95
27		376	>95
28		356	>95
29		360	>95
30		378	>95
31		383	>95
32		413	>95
33		397	>95

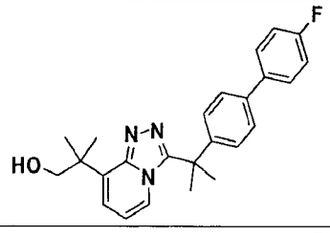
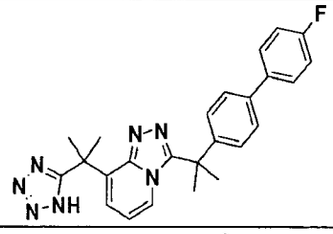
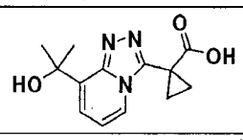
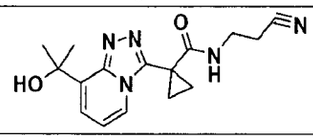
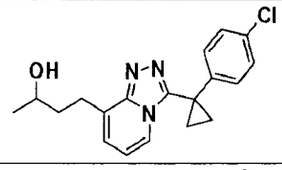
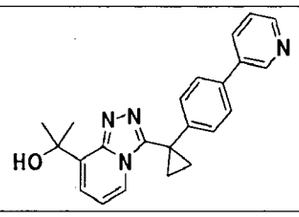
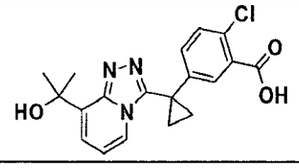
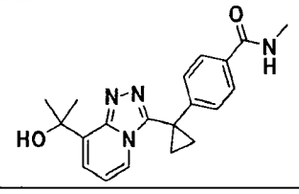
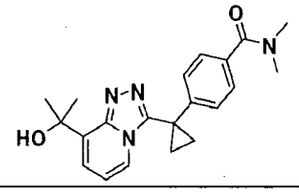
Example	Structure	LC/MS (ES+, M+H)	HPLC purity (%)
34		362	>95
35		505	>95
36		419	>95
37		383	>95
38		399	>95
39		312	>95
40		352	>95
41		308	>95
42		410	>95

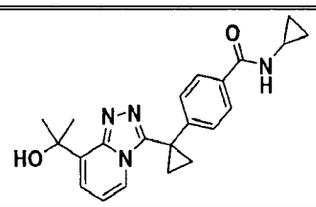
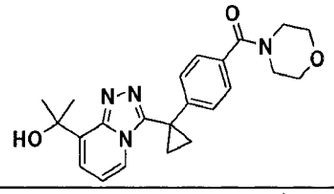
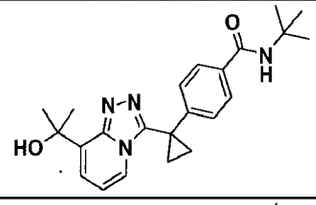
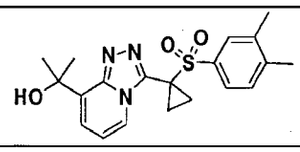
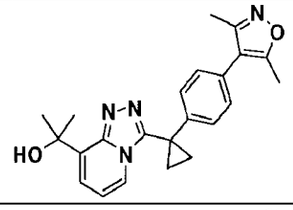
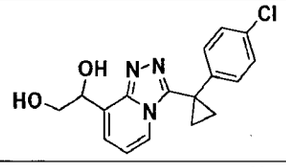
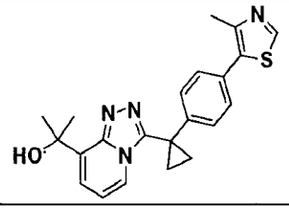
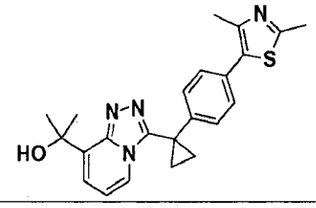
Example	Structure	LC/MS (ES+, M+H)	HPLC purity (%)
43		324	>95
44		310	>95
45		338	>95
46		294	>95
47		334	>95
48		322	>95
49		336	>95
50		350	>95
51		388	>95

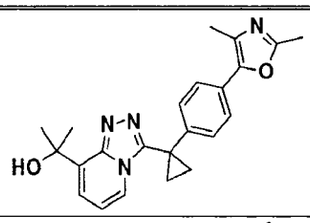
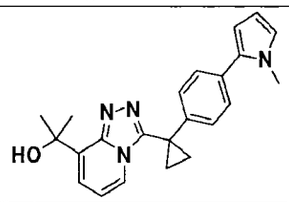
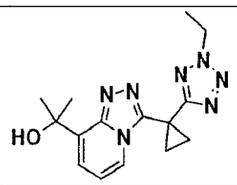
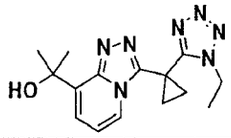
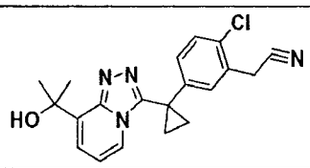
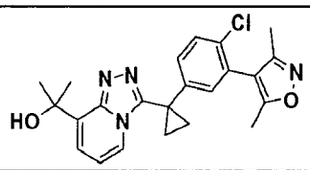
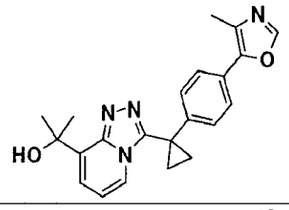
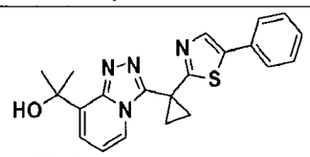
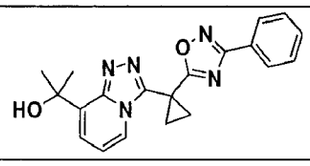
Example	Structure	LC/MS (ES+, M+H)	HPLC purity (%)
52		372	>95
53		352	>95
54		346	>95
55		324	>95
56		338	>95
57		422	>95
58		430	>95
59		447	>95
60		370	>95

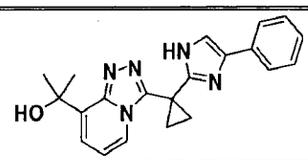
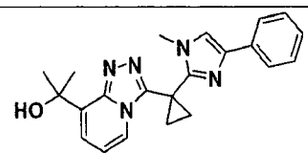
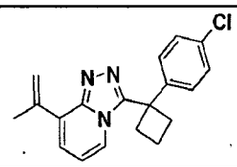
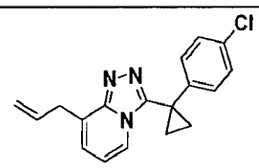
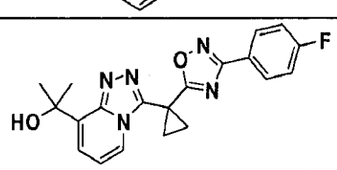
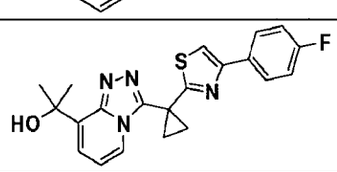
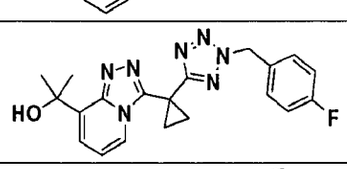
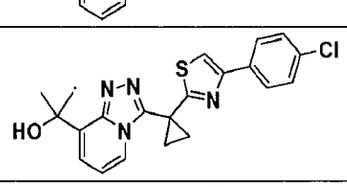
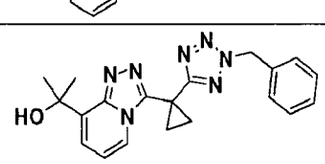
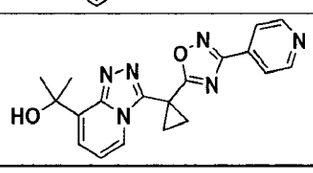
Example	Structure	LC/MS (ES+, M+H)	HPLC purity (%)
61		420	>95
62		416	>95
63		390	>95
64		415	>95
65		356	>95
66		406	>95
67		390	>95
68		396	>95

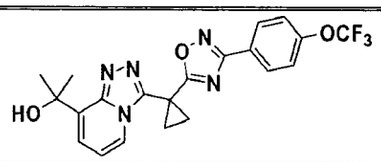
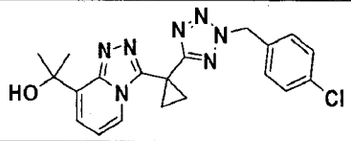
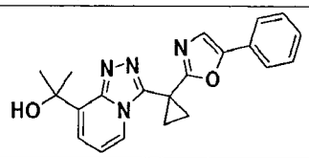
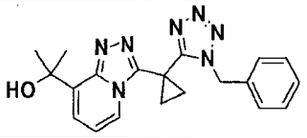
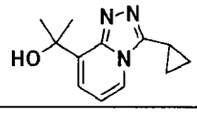
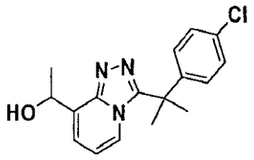
Example	Structure	LC/MS (ES+, M+H)	HPLC purity (%)
69		353	>95
70		370	>95
71		370	>95
72		356	>95
73		396	>95
74		353	>95
75		394	>95
76		369	>95
77		418	>95

Example	Structure	LC/MS (ES+, M+H)	HPLC purity (%)
78		404	>95
79		442	>95
80		262	>95
81		314	>95
82		342	>95
83		371	>95
84		372	>95
85		351	>95
86		365	>95

Example	Structure	LC/MS (ES+, M+H)	HPLC purity (%)
87		377	>95
88		407	>95
89		393	>95
90		386	>95
91		389	>95
92		330	>95
93		391	>95
94		405	>95

Example	Structure	LC/MS (ES+, M+H)	HPLC purity (%)
95		389	>95
96		373	>95
97		314	>95
98		314	>95
99		367	>95
100		423	>95
101		375	>95
102		377	>95
103		362	>95

Example	Structure	LC/MS (ES+, M+H)	HPLC purity (%)
104		360	>95
105		374	>95
106		324	>95
107		310	>95
108		380	>95
109		395	>95
110		394	>95
111		411	>95
112		376	>95
113		363	>95

Example	Structure	LC/MS (ES+, M+H)	HPLC purity (%)
114		446	>95
115		410	>95
116		361	>95
117		376	>95
118		218	>95
119		316	>95

ASSAY(S) FOR 11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE ACTIVITY

[00246] The *in vitro* inhibition of recombinant human 11beta-HSD1 was determined as follows.

[00247] [^{3}H]-Cortisone with a specific radioactivity of 50 Ci/mmol (ART 743, Lot: 050906) was from American Radiolabeled Chemicals, Inc. (St Louis, MO); monoclonal ab to Cortisol (P01-9294M-P, Lot: L-28) was from East Coast Bio., (North Berwick, ME); Protein A-yttrium silicate, type-1, SPA bead NJ® (RPN-143) was from Amersham LifeSciences, (Piscataway, NJ); 384 well-Optiplate384® (#6007299) was from PerkinElmer (Boston, MA); DPBS, pH 7.4 (14040) is from GIBCO, (Grand Island, NY); carbenoxolone (C4790) is from Sigma, (St Louis, MO).

[00248] Full length recombinant human 11β-HSD1 cDNAs and the cDNA encoding human 11β-HSD2 were expressed stably in HEK 293 EBNA cells. Cells

were grown in DMEM (high glucose) containing MEM non-essential amino acids, L-glutamine, hygromycin B (200 μg/ml), and G-418(200 μg/ml) in the presence of 10% FBS.

[00249] Human 11β-HSD1 transfected HEK 293 EBNA cells were grown to 80% confluency and the cell pellet was quick frozen and stored at -80 °C before purification. Cell paste, 40 g from –80 °C storage, was thawed in water and then 100 ml of homogenization buffer H (0.01 M sodium phosphate pH 6.5 containing 0.25 M sucrose and protease inhibitor cocktail (Roche #1836145 1 tablet per 50 ml) were added to completely thaw the paste. The cell paste suspension was homogenized using a Polytron for 20 seconds to create a homogeneous mixture. Additional buffer H was added to a volume of 300 ml and cells were broken open using a N2-bomb (at 4°C) in two batches by treating at 500 psi. The extract was centrifuged at 750 X g for 30 min. The supernatant was centrifuged at 20,000 X g for 30 min. The supernatant was further centrifuged at 105,000 X g for 60 min. The 105,000 X g pellet was resuspended in buffer H and centrifuged at 105,000 X g for 60 min. The microsome pellet was scraped from the bottom of tube and resuspended in 0.01M phosphate buffer, pH 6.5 containing protease inhibitors (Roche #1836145, 1 tablet per 50 ml). Aliquots were stored at -80 °C until needed. The protein concentration was measured by the BioRad method using BSA standard.

[00250] Compounds were dissolved in DMSO to obtain 10 mM stock concentrations. From the 10 mM stock, the compounds were diluted in DMSO to achieve the concentrations.

11β-HSD1 SPA Enzyme Assay

[00251] 11β-HSD1 was assayed by Scintillation Proximity assay in a 384-well Perkin Elmer white plate. The dose response of the compounds was determined using 11 half-log dilutions of compound in DMSO in duplicate. To each well, 0.5 μl of compound dilution in DMSO were added. 15 μl of assay buffer (for blanks) or 15 μl of human microsomes in assay buffer were added next and the plates were incubated for 10 min at room temperature. The final microsomal protein concentration was 1.1 μg/assay. Duplicates were in the same plate one row below the other. 10 μl of ^{3}H-

cortisone (final concentration 40 nM) was added to each well and the plate was spun down to mix and bring down the contents to the bottom of the wells. The plates were incubated at room temperature with gentle shaking for 4 hrs. The reaction was stopped with addition of 10 µl of 10 mM carbenoxolone. Then, 0.5 mg of yttrium silicate SPA beads coupled to anti-cortisol antibody in 20 µl were added to all the wells of plate, which were spun down once more and incubated at room temperature overnight. The plate was read in a TopCount® (1 min/well). Data were uploaded automatically to Tool Set, a Lead Evaluation informatics program for data capture and calculation. Graphs were generated with the Curve Master program.

[00252] Compounds of the present invention were tested in the assay described immediately above and the results shown in the Table 5 below were obtained.

TABLE 5

Example	h HSD1 IC_{50} (nM)
1	2.3
6	20
42	72
51	0.4
54	0.7
59	5495
72	0.5
80	7703
86	35
90	1382
104	191
109	0.6
110	104
111	0.5
112	2822

[00253] The *in vivo* inhibition of recombinant human 11beta-HSD1 was determined as follows.

[00254] Studies were conducted utilizing diet induced obese (DIO) mice obtained from Jackson Laboratory (ME, USA). These mice were fed a 60% fat diet (Research Diets D12492) soon after weaning and kept on this diet for 24 weeks. These mice were individually housed. All mice were housed under controlled temperature

(23°C) and lighting (12 hours of light between 6 am to 6 pm, 12 hours of dark) with free access to water. The animals continued on this diet and were utilized for experimentation at 30 to 32 weeks of age, at which time these mice weighed 45 to 55 grams.

[00255] The basic model of 11-dehydrocorticosterone (DHC) administration to mice to produce corticosterone has been reported in the literature for clinical and preclinical evaluation of the activity of 11β-HSD. Essentially DHC (Steraloids Inc., Newport RI), was suspended in the vehicle at a concentration of 10 mg/kg in a volume of 7.5 ml/kg of mouse body weight. For a typical study, non-fasting mice were weighed and separated into groups (n=6) where body weights are not statistically different from each other. Animals were bled via a tail knick, for a 0 time sample and then dosed orally (7.5 ml/kg) with vehicle or drug. At 60 minutes post administration of vehicle or compound, mice were bled again via the tail tip and dosed orally (7.5 ml/kg) with DHC 10mg/kg. All animals were subsequently bled at 30, 60 and 120 minutes post DHC dosing. Thirty- five microliters of whole blood are collected per time point in microvette tubes coated with EDTA (Sarstedt Tubes Microvette CB 300/ Haematology Potassium EDTA # 16.444.300) and kept on ice. Samples were centrifuged at 4°C in a Beckman Coulter centrifuge for 10 minutes at 2500 RPM. Plasma was separated and collected and immediately frozen at –20 °C until corticosterone analysis could be assessed.

[00256] Plasma Corticosterone was measured using an EIA (IDS AC-14F1). Samples were measured at (1:2) for the -30(or -60 minute) and 0 time point and (1:10) for the 30, 60 and 120 minutes time points. AUC was calculated using Graphpad and the zero timepoint was used as the baseline. One way ANOVA was calculated using Sigmastat. A p value of less that 0.05 via post hoc analysis with Dunnett's was used to determine statistical significance.

[00257] The vehicle utilized for the suspension of the compounds was 0.5% methocel; 0.1% tween 80 in water. Methocel Cellulose (M-0262) was purchased from Sigma-Aldrich, St Louis, MO 6. Tween 80 (274364) was purchased from Sigma-Aldrich, St Louis, MO. Compounds were administered in 7.5 ml/kg volumes at final dosages of 0.1 to 300 mg/kg depending on the study and compound evaluated.

[00258] Compound(s) of the present invention were tested in the assay described immediately above and the results shown in the Table 6 below were obtained.

TABLE 6

Example	Dose	% inhibition
1	30 mpk	53
11	30 mpk	69

UTILITIES AND COMBINATIONS

A. Utilities

[00259] The compounds of the present invention possess activity as inhibitors of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I, and, therefore, may be used in the treatment of diseases associated with 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I activity. Via the inhibition of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I, the compounds of the present invention may preferably be employed to inhibit or modulate glucocorticoid production, thereby interrupting or modulating cortisone or cortisol production.

[00260] Accordingly, the compounds of the present invention can be administered to mammals, preferably humans, for the treatment of a variety of conditions and disorders, including, but not limited to, treating, preventing, or slowing the progression of diabetes and related conditions, microvascular complications associated with diabetes, macrovascular complications associated with diabetes, cardiovascular diseases, Metabolic Syndrome and its component conditions, inflammatory diseases and other maladies. Consequently, it is believed that the compounds of the present invention may be used in preventing, inhibiting, or treating diabetes, hyperglycemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance, hyperinsulinemia, retinopathy, neuropathy, nephropathy, delayed wound healing, atherosclerosis and its sequelae (acute coronary syndrome, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular disease, intermittent claudication), abnormal heart function, myocardial ischemia, stroke, Metabolic Syndrome, hypertension, obesity, dislipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL, high LDL, non-cardiac ischemia, infection, cancer, vascular restenosis,

pancreatitis, neurodegenerative disease, lipid disorders, cognitive impairment and dementia, bone disease, HIV protease associated lipodystrophy, glaucoma and inflammatory diseases, such as, rheumatoid arthritis, Cushing's Disease, Alzheimer's Disease and osteoarthritis.

[00261] Metabolic Syndrome or "Syndrome X" is described in Ford et al., *J. Am. Med. Assoc.*, 287:356-359 (2002) and Arbeeny et al., *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents*, 1:1-24 (2001).

B. Combinations

[00262] The present invention includes within its scope pharmaceutical compositions comprising, as an active ingredient, a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of formula I, alone or in combination with a pharmaceutical carrier or diluent. Optionally, compounds of the present invention can be used alone, in combination with other compounds of the invention, or in combination with one or more other therapeutic agent(s), e.g., an antidiabetic agent or other pharmaceutically active material.

[00263] The compounds of the present invention may be employed in combination with other 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I inhibitors or one or more other suitable therapeutic agents useful in the treatment of the aforementioned disorders including: anti-diabetic agents, anti-hyperglycemic agents, anti-hyperinsulinemic agents, anti-retinopathic agents, anti-neuropathic agents, anti-nephropathic agents, anti-atherosclerotic agents, anti-ischemic agents, anti-hypertensive agents, anti-obesity agents, anti-dislipidemic agents, anti-dyslipidemic agents, anti-hyperlipidemic agents, anti-hypertriglyceridemic agents, anti-hypercholesterolemic agents, anti-restenotic agents, anti-pancreatic agents, lipid lowering agents, appetite suppressants, memory enhancing agents, cognition promoting agents and anti-inflammatory agents.

[00264] Examples of suitable anti-diabetic agents for use in combination with the compounds of the present invention include insulin and insulin analogs: LysPro insulin, inhaled formulations comprising insulin; glucagon-like peptides; sulfonylureas and analogs: chlorpropamide, glibenclamide, tolbutamide, tolazamide, acetohexamide, glypizide, glyburide, glimepiride, repaglinide, meglitinide;

biguanides: metformin, phenformin, buformin; alpha2-antagonists and imidazolines: midaglizole, isaglidole, deriglidole, idazoxan, efaroxan, fluparoxan; other insulin secretagogues: linogliride, insulinotropin, exendin-4, BTS-67582, A-4166; thiazolidinediones: ciglitazone, pioglitazone, troglitazone, rosiglitazone; PPAR-gamma agonists; PPAR-alpha agonists; PPAR alpha/gamma dual agonists; SGLT2 inhibitors; dipeptidyl peptidase-IV (DPP4) inhibitors; glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists; aldose reductase inhibitors; RXR agonists: JTT-501, MCC-555, MX-6054, DRF2593, GI-262570, KRP-297, LG100268; fatty acid oxidation inhibitors: clomoxir, etomoxir; α-glucosidase inhibitors: precose, acarbose, miglitol, emiglitate, voglibose, MDL-25,637, camiglibose, MDL-73,945; beta-agonists: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316,243, TAK-667, AZ40140; phosphodiesterase inhibitors, both cAMP and cGMP type: sildenafil, L686398: L-386,398; amylin antagonists: pramlintide, AC-137; lipoxygenase inhibitors: masoprocal; somatostatin analogs: BM-23014, seglitide, octreotide; glucagon antagonists: BAY 276-9955; insulin signaling agonists, insulin mimetics, PTP1B inhibitors: L-783281, TER17411, TER17529; gluconeogenesis inhibitors: GP3034; somatostatin analogs and antagonists; antilipolytic agents: nicotinic acid, acipimox, WAG 994; glucose transport stimulating agents: BM-130795; glucose synthase kinase inhibitors: lithium chloride, CT98014, CT98023; and galanin receptor agonists.

[00265] Other suitable thiazolidinediones include Mitsubishi's MCC-555 (disclosed in U.S. Patent No. 5,594,016), Glaxo-Wellcome's GL-262570, englitazone (CP-68722, Pfizer), or darglitazone (CP-86325, Pfizer, isaglitazone (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), or YM-440 (Yamanouchi).

[00266] Suitable PPAR alpha/gamma dual agonists include AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), as well as those disclosed by Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation – Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma; Effect of PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", *Diabetes*, 47:1841-1847 (1998), and WO 01/21602, the

disclosure of which is incorporated herein by reference, employing dosages as set out therein, which compounds designated as preferred are preferred for use herein.

[00267] Suitable alpha2 antagonists also include those disclosed in WO 00/59506, employing dosages as set out herein.

[00268] Suitable SGLT2 inhibitors include T-1095, phlorizin, WAY-123783, and those described in WO 01/27128.

[00269] Suitable DPP4 inhibitors include saxagliptan, sitagliptan, vildagliptin, and denagliptan.

[00270] Suitable aldose reductase inhibitors include those disclosed in WO 99/26659.

[00271] Suitable meglitinides include nateglinide (Novartis) or KAD1229 (PF/Kissei).

[00272] Examples of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists include Exenatide (Byetta™), NN2211 (Liraglutide, Novo Nordisk), AVE0010 (Sanofi-Aventis), R1583 (Roche/Ipsen), SUN E7001 (Daiichi/Santory), GSK-716155 (GSK/Human Genome Sciences) and Exendin-4 (PC-DAC™).

[00273] Other anti-diabetic agents that can be used in combination with compounds of the invention include ergoset and D-chiroinositol.

[00274] Suitable anti-ischemic agents include, but are not limited to, those described in the Physicians' Desk Reference and NHE inhibitors, including those disclosed in WO 99/43663.

[00275] Examples of suitable lipid lowering agents for use in combination with the compounds of the present invention include one or more MTP inhibitors, HMG CoA reductase inhibitors, squalene synthetase inhibitors, fibric acid derivatives, ACAT inhibitors, lipoxygenase inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, ileal Na^+/bile acid cotransporter inhibitors, upregulators of LDL receptor activity, bile acid sequestrants, cholesterol ester transfer protein inhibitors (e.g., CP-529414 (Pfizer)), and/or nicotinic acid and derivatives thereof.

[00276] MTP inhibitors which may be employed as described above include those disclosed in U.S. Patent Nos. 5,595,872, 5,739,135, 5,712,279, 5,760,246, 5,827,875, 5,885,983 and 5,962,440.

[00277] The HMG CoA reductase inhibitors which may be employed in combination with one or more compounds of formula I include mevastatin and related compounds, as disclosed in U.S. Patent No. 3,983,140, lovastatin, (mevinolin) and related compounds, as disclosed in U.S. Patent No. 4,231,938, pravastatin, and related compounds, such as disclosed in U.S. Patent No. 4,346,227, simvastatin, and related compounds, as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,448,784 and 4,450,171. Other HMG CoA reductase inhibitors which may be employed herein include, but are not limited to, fluvastatin, disclosed in U.S. Patent No. 5,354,772; cerivastatin, as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,006,530 and 5,177,080; atorvastatin, as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 and 5,686,104; atavastatin (Nissan/Sankyo's nisvastatin (NK-104)), as disclosed in U.S. Patent No. 5,011,930; visastatin (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)) as disclosed in U.S. Patent No. 5,260,440.

[00278] Preferred hypolipidemic agents are pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, atavastatin, and ZD-4522.

[00279] The fibric acid derivatives which may be employed in combination with one or more compounds of formula I include fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, clinofibrate, and the like, probucol, and related compounds, as disclosed in U.S. Patent No. 3,674,836, fenofibrate and gemfibrozil being preferred, bile acid sequestrants, such as cholestyramine, colestipol and DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), as well as lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (an N-substituted ethanolamine derivative), imanixil (HOE-402), tetrahydrolipstatin (THL), istigmastanylphosphorylcholine (SPC, Roche), aminocyclodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (azulene derivative), melinamide (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 and CL-283,546 (disubstituted urea derivatives), nicotinic acid, acipimox, acifran, neomycin, p-aminosalicylic acid, aspirin, poly(diallylmethylamine) derivatives, such as disclosed in U.S. Patent No. 4,759,923, quaternary amine poly(diallyldimethylammonium chloride) and ionenes, such as disclosed in U.S. Patent No. 4,027,009, and other known serum cholesterol lowering agents.

[00280] The ACAT inhibitor which may be employed in combination with one or more compounds of formula I include those disclosed in *Drugs of the Future*, 24:9-15 (1999) (Avasimibe); Nicolosi et al., "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the

prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", *Atherosclerosis* (Shannon, Irel.), 137(1):77-85 (1998); Ghiselli, G., "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", *Cardiovasc. Drug Rev.*, 16(1):16-30 (1998); Smith, C. et al., "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(1):47-50 (1996); Krause, B.R. et al., Chapter 6: "ACAT Inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals", Inflammation: Mediators and Pathways, CRC Press, Inc., publ., Ruffolo, Jr., R.R. et al., eds., pp. 173-198 (1995); Sliskovic et al., "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", *Curr. Med. Chem.*, 1(3):204-25 (1994); Stout et al., "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", *Chemtracts: Org. Chem.*, 8(6):359-362 (1995), or TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.).

[00281] The hypolipidemic agent may be an upregulator of LDL receptor activity, such as MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) and LY295427 (Eli Lilly).

[00282] Examples of suitable cholesterol absorption inhibitors for use in combination with the compounds of the invention include ezetimibe (Zetia®).

[00283] Examples of suitable ileal Na^+/bile acid cotransporter inhibitors for use in combination with the compounds of the invention include compounds as disclosed in *Drugs of the Future*, 24:425-430 (1999).

[00284] The lipoxygenase inhibitors which may be employed in combination with one or more compounds of formula I include 15-lipoxygenase (15-LO) inhibitors, such as benzimidazole derivatives, as disclosed in WO 97/12615, 15-LO inhibitors, as disclosed in WO 97/12613, isothiazolones, as disclosed in WO 96/38144, and 15-LO inhibitors, as disclosed by Sendobry et al., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology*, 120:1199-1206 (1997),

and Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5:11-20 (1999).

[00285] Examples of suitable anti-hypertensive agents for use in combination with the compounds of the present invention include beta adrenergic blockers, calcium channel blockers (L-type and T-type; e.g., diltiazem, verapamil, nifedipine, amlodipine and mybefradil), diuretics (e.g., chlorothiazide, hydrochlorothiazide, flumethiazide, hydroflumethiazide, bendroflumethiazide, methylchlorothiazide, trichloromethiazide, polythiazide, benzthiazide, ethacrynic acid tricrynafen, chlorthalidone, furosemide, musolimine, bumetanide, triamtrenene, amiloride, spironolactone), renin inhibitors (e.g., aliskiren), ACE inhibitors (e.g., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), AT-1 receptor antagonists (e.g., losartan, irbesartan, valsartan), ET receptor antagonists (e.g., sitaxsentan, atrsentan, and compounds disclosed in U.S. Patent Nos. 5,612,359 and 6,043,265), Dual ET/AII antagonist (e.g., compounds disclosed in WO 00/01389), neutral endopeptidase (NEP) inhibitors, vasopepsidase inhibitors (dual NEP-ACE inhibitors) (e.g., omapatrilat and gemopatrilat), and nitrates.

[00286] Examples of suitable anti-obesity agents for use in combination with the compounds of the present invention include a cannabinoid receptor 1 antagonist or inverse agonist, a beta 3 adrenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor, a thyroid receptor beta drug, and/or an anorectic agent.

[00287] Cannabinoid receptor 1 antagonists and inverse agonists which may be optionally employed in combination with compounds of the present invention include rimonabant, SLV 319, CP-945598 (Pfizer), SR-147778 (Sanofi-Aventis), MK0364 (Merck) and those discussed in Hertzog, D.L., *Expert Opin. Ther. Patents*, 14:1435-1452 (2004).

[00288] The beta 3 adrenergic agonists which may be optionally employed in combination with compounds of the present invention include AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), or CP331648 (Pfizer), or other known beta 3 agonists, as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983, and 5,488,064, with AJ9677, L750,355, and CP331648 being preferred.

[00289] Examples of lipase inhibitors which may be optionally employed in combination with compounds of the present invention include orlistat or ATL-962 (Alizyme), with orlistat being preferred.

[00290] The serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor and/or modulator which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be sibutramine, topiramate (Johnson & Johnson), APD-356 (Arena) or axokine (Regeneron), with sibutramine and APD-356 being preferred.

[00291] Examples of thyroid receptor beta compounds which may be optionally employed in combination with compounds of the present invention include thyroid receptor ligands, such as those disclosed in WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio), and WO 00/039077 (KaroBio), with compounds of the KaroBio applications being preferred.

[00292] The anorectic agent which may be optionally employed in combination with compounds of the present invention include dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine, or mazindol, with dexamphetamine being preferred.

[00293] Other compounds that can be used in combination with the compounds of the present invention include CCK receptor agonists (e.g., SR-27895B); MCHR1 antagonist (e.g., GSK 856464); galanin receptor antagonists; MCR-4 antagonists (e.g., HP-228); leptin or mimetics; urocortin mimetics, CRF antagonists, and CRF binding proteins (e.g., RU-486, urocortin).

[00294] Further, the compounds of the present invention may be used in combination with HIV protease inhibitors, including but not limited to Reyataz® and Kaletra®.

[00295] Examples of suitable memory enhancing agents, anti-dementia agents, or cognition promoting agents for use in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine, tacrine, metrifonate, muscarine, xanomelline, deprenyl and physostigmine.

[00296] Examples of suitable anti-inflammatory agents for use in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, prednisone, acetaminophen, aspirin, codeine, fentaynl, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, morphine, naproxen, phenacetin, piroxicam, a steroidal analgesic, sufentanyl,

sunlindac, interferon alpha, prednisolone, methylprednisolone, dexamethazone, flucatisone, betamethasone, hydrocortisone and beclomethasone.

[00297] The aforementioned patents and patent applications are incorporated herein by reference.

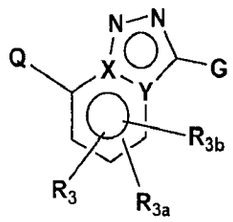
[00298] The above other therapeutic agents, when employed in combination with the compounds of the present invention may be used, for example, in those amounts indicated in the Physicians' Desk Reference, as in the patents set out above, or as otherwise determined by one of ordinary skill in the art.

[00299] The compounds of formula I can be administered for any of the uses described herein by any suitable means, for example, orally, such as in the form of tablets, capsules, granules or powders; sublingually; bucally; parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular, or intrasternal injection, or infusion techniques (e.g., as sterile injectable aqueous or non-aqueous solutions or suspensions); nasally, including administration to the nasal membranes, such as by inhalation spray; topically, such as in the form of a cream or ointment; or rectally such as in the form of suppositories; in dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically acceptable vehicles or diluents.

[00300] In carrying out the method of the invention for treating diabetes and related diseases, a pharmaceutical composition will be employed containing the compounds of formula I, with or without other antidiabetic agent(s) and/or antihyperlipidemic agent(s) and/or other type therapeutic agents in association with a pharmaceutical vehicle or diluent. The pharmaceutical composition can be formulated employing conventional solid or liquid vehicles or diluents and pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration, such as pharmaceutically acceptable carriers, excipients, binders, and the like. The compounds can be administered to a mammalian patient, including humans, monkeys, dogs, etc. by an oral route, for example, in the form of tablets, capsules, beads, granules or powders. The dose for adults is preferably between 1 and 2,000 mg per day, which can be administered in a single dose or in the form of individual doses from 1-4 times per day.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula I



I

enantiomers, diastereomers, or salts thereof wherein:

Q is L, L_{aa} or L_{ee};

X is C and Y is N; or

X is N and Y is C;

G is R_4, R_{4aa} or R_{4ee};

L is -alkenyl-$(W_1)_n$, -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -alkenyl-$(W_{1ee})_n$, -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 3;

W_1, at each occurrence, is independently halogen, -OH, -CN, -CO_2R_6, -$CONR_8R_{8a}$, -$OCONR_8R_{8a}$, -$SO_2NR_8R_{8a}$, -SOR_6, -SO_2R_6, -$NR_9SO_2R_{9a}$, -$NR_9CO_2R_{9a}$, -NR_9COR_{9a}, alkyl, cycloalkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, amino, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_{1ee} is independently halogen, -OH, -CN, -CO_2R_6, -$CONR_8R_{8a}$, -$OCONR_8R_{8a}$, -$SO_2NR_8R_{8a}$, -SOR_6, -SO_2R_6, -$NR_9SO_2R_{9a}$, -$NR_9CO_2R_{9a}$, -NR_9COR_{9a}, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, amino, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_2 is independently halogen, -OH, -CO_2H, -CN, -CO_2R_6, -$CONR_8R_{8a}$, -$OCOR_6$, -$OCONR_8R_{8a}$, -$SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, -SO_2-alkyl, -$NR_9SO_2R_{9a}$, -$NR_9CO_2R_{9a}$, -NR_9COR_{9a}, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino, amino or aminoalkyl;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, -CO_2H, -CO_2R_6, -$CONR_8R_{8a}$, -$OCOR_6$, -$OCONR_8R_{8a}$, -$SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, -SO_2-alkyl, -$NR_9SO_2R_{9a}$,

$-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino, amino or aminoalkyl;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, amino, aminoalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen or alkyl;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_{8a}$, $-SO_2R_{8a}$, $-NR_8SO_2R_6$, $-NR_8CO_2R_6$, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_4 is alkyl, cycloalkyl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl or cycloalkyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_5, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, COR_{8a}, CO_2R_{8a}, $SO_2NR_8R_{8a}$, or SO_2R_{8a};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, alkylsilicaalkyloxy, $-SO_2R_{9b}$ $-NO_2$, -CN or thiol, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

or alternatively R_8 and R_{8a} can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a heterocyclyl ring containing 1, 2, 3, or 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, NH, O and S, which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}; and

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-NO_2$, -CN or thiol;

provided that:

(a) W_1, W_{1ee}, W_2, or W_{2aa} is not cycloalkyl when n is 1 and R_4, R_{4aa} or R_{4ee} are cycloalkyl;

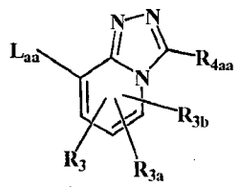
(b) W_{2ee} is not cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl when n is 1 and R_{4ee} is cycloalkyl;

(c) R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c} must be substituted with at least one R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, or R_{10c} when (i) L_{ee} is cycloalkyl, (ii) R_{4ee} is cycloalkyl substituted with aryl, heterocyclyl or heteroaryl, (iii) the aryl, heteroaryl or heterocyclyl is substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, or R_{7c}; and (iv) R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c} is aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

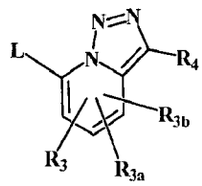
(d) L_{aa} and L_{ee} are not C_{1-3}alkyl or haloC_{1-3}alkyl when R_{4aa} or R_{4ee} are substituted with an optionally substituted aryl moiety; and

(e) W_{2ee} is not halogen, alkyl, haloalkyl or aryl when R_{4ee} is alkyl.

2. The compound of claim 1, wherein the compound is a compound of formula Iaa, Idd or Iee:

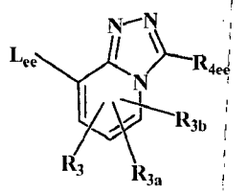


Iaa



Idd

or



Iee.

provided that:

(a) W_1, W_{1ee}, W_2, or W_{2aa} is not cycloalkyl when n is 1 and R_4, R_{4aa} or R_{4ee} are cycloalkyl;

(b) W_{2ee} is not cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl when n is 1 and R_{4ee} is cycloalkyl;

(c) R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c} must be substituted with at least one R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, or R_{10c} when (i) L_{ee} is cycloalkyl, (ii) R_{4ee} is cycloalkyl substituted with aryl, heterocyclyl or heteroaryl, (iii) the aryl, heteroaryl or heterocyclyl is substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, or R_{7c}; and (iv) R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c} is aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

(d) L_{aa} and L_{ee} are not C_{1-3}alkyl or haloC_{1-3}alkyl when R_{4aa} or R_{4ee} are substituted with an optionally substituted aryl moiety; and

(e) W_{2ee} is not halogen, alkyl, haloalkyl or aryl when R_{4ee} is alkyl.

3. The compound of claim 2, wherein:

L is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -alkenyl-$(W_{1ee})_n$, -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 3;

W_1, at each occurrence, is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, alkyl, cycloalkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_{1ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_2 is independently halogen, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino, amino or aminoalkyl;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino, amino or aminoalkyl;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cycloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, aminoalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};
provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_{8a}$, $-SO_2R_{8a}$, $-NR_8SO_2R_6$, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl,

wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_4 is alkyl or cycloalkyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl or cycloalkyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_5, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, COR_{8a} or CO_2R_{8a};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-SO_2R_{9b}$ $-NO_2$, -CN or thiol, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

or alternatively R_8 and R_{8a} can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a heterocyclyl ring containing 1, 2, 3, or 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, NH, O and S, which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-NO_2$, -CN or thiol;

provided that:

(a) W_1, W_{1ee}, W_2, or W_{2aa} is not cycloalkyl when n is 1 and R_4, R_{4aa} or R_{4ee} are cycloalkyl;

(b) W_{2ee} is not cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl when n is 1 and R_{4ee} is cycloalkyl;

(c) R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c} must be substituted with at least one R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, or R_{10c} when (i) L_{ee} is cycloalkyl, (ii) R_{4ee} is cycloalkyl substituted with aryl, heterocyclyl or heteroaryl, (iii) the aryl, heteroaryl or heterocyclyl is substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, or R_{7c}; and (iv) R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c} is aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

(d) L_{aa} and L_{ee} are not $C_{1\text{-}3}$alkyl or halo$C_{1\text{-}3}$alkyl when R_{4aa} or R_{4ee} are substituted with an optionally substituted aryl moiety; and

(e) W_{2ee} is not halogen, alkyl, haloalkyl or aryl when R_{4ee} is alkyl.

4. The compound of claim 2, wherein:

L is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -alkenyl-$(W_{1ee})_n$, -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 3;

W_1, at each occurrence, is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_{1ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_2 is independently halogen, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino, amino or aminoalkyl;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, alkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino, amino or aminoalkyl;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, alkyl, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio or aminoalkyl;

provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_{8a}$, $-SO_2R_{8a}$, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_4 is alkyl or cycloalkyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino,

heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -$OCOR_6$, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$OCONR_8R_{8a}$, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -$OCOR_6$, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$OCONR_8R_{8a}$, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, -CO_2R_8, -$CONR_8R_{8a}$, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, -SO_2R_{9b} -NO_2, -CN or thiol, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

or alternatively R_8 and R_{8a} can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a heterocyclyl ring containing 1, 2, 3, or 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, NH, O and S, which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}; and

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-NO_2$, -CN or thiol.

5. The compound of claim 2, wherein:

L is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 3;

W_1, at each occurrence, is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_2 is independently halogen, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino or aminoalkyl;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, alkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino or aminoalkyl;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio or aminoalkyl;

provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy,

haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_4 is alkyl or cycloalkyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-SO_2R_{9b}$ $-NO_2$, -CN or thiol, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}; and

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-NO_2$, -CN or thiol.

6. The compound of claim 2, wherein:

L is -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 2;

W_1, at each occurrence, is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, aminoalkyl, arylamino or heteroarylamino;

W_2 is independently halogen, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino or aminoalkyl;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino or aminoalkyl;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio or aminoalkyl;

provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO_2, -CO_2R_{8a}, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_4 is alkyl or cycloalkyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, -CO_2R_8, -$CONR_8R_{8a}$, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, -SO_2R_{9b} -NO_2, -CN or thiol, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}; and

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-NO_2$, -CN or thiol.

7. The compound of claim 2, wherein:

L is -alkyl-$(W_2)_n$;

L_{aa} is -alkenyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} is -cycloalkyl-$(W_1)_n$ or -alkyl-$(W_{2ee})_n$;

n is 1 to 2;

W_1, at each occurrence, is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, arylamino or heteroarylamino;

W_2 is independently halogen, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, alkylamino or aminoalkyl;

W_{2aa} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy or alkylthio;

W_{2ee} is independently halogen, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alkyl, alkenyl, haloalkoxy or alkylthio;

provided that W_{2aa} or W_{2ee} are not only halogen;

R_3, R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl,

alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_4 is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4aa} is cycloalkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_{4ee} is alkyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_6, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, and R_{7c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, -CO_2R_8, -$CONR_8R_{8a}$, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, -SO_2R_{9b} -NO_2, -CN or thiol, wherein the aryl or heteroaryl may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

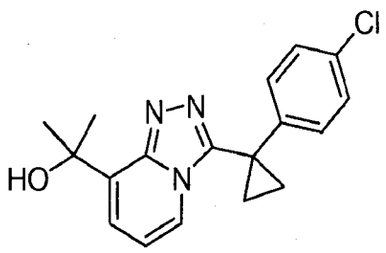
R_8 and R_{8a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

R_9 and R_{9a}, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c};

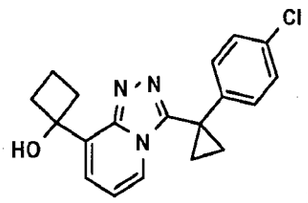
R_{9b}, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}; and

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, and R_{10c}, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, $-NO_2$, -CN or thiol.

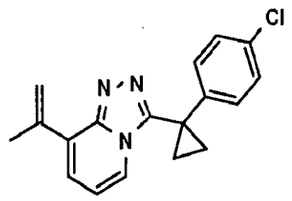
8. A compound, enantiomers, diastereomers, or salts thereof, selected from the group consisting of:



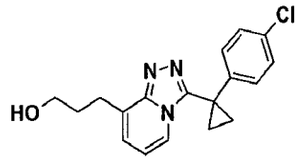
;



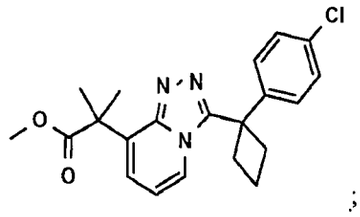
;

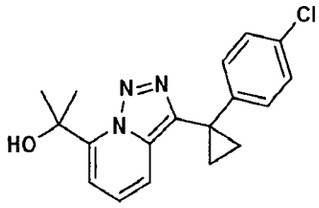


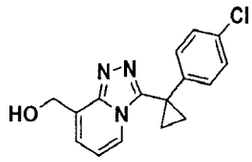
;

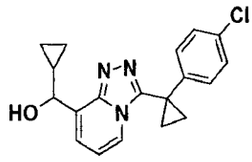


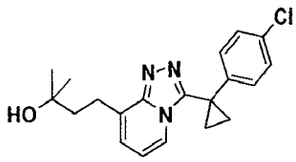
;

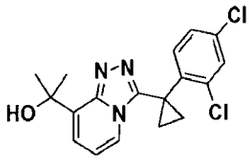

;

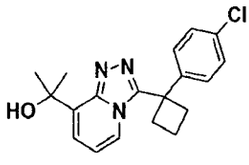

;

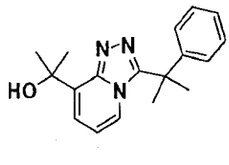

;

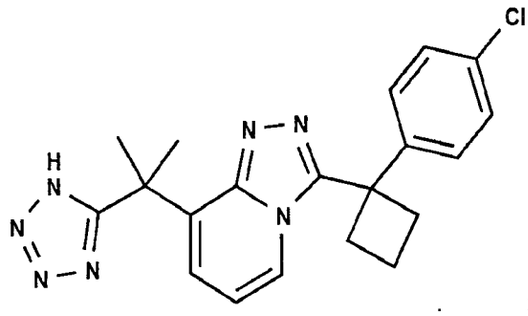

;


;

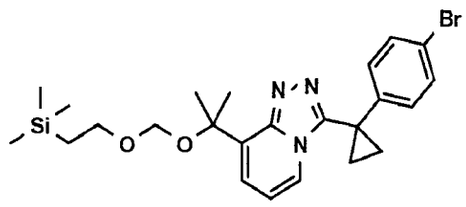

;


;

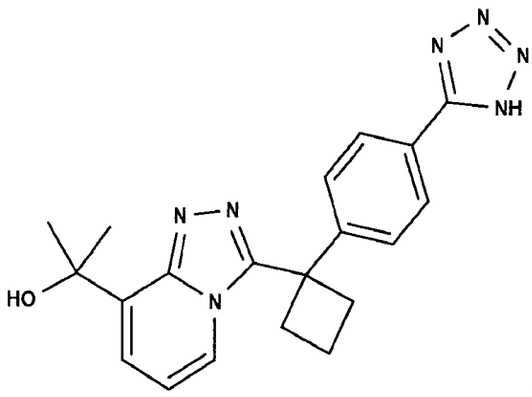

;


Cl
H
N
N
N
N
N
N
N

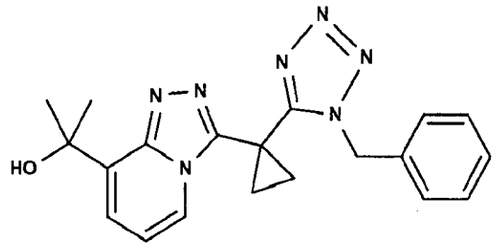
;


Br
Si
O
O
N
N
N

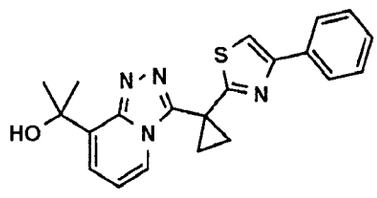
;


N
N
N
NH
HO
N
N
N

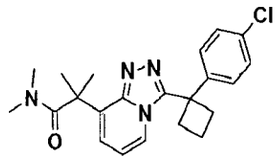
;

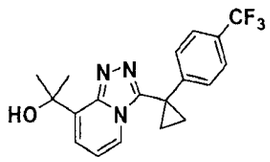

N
N
N
N
HO
N
N
N

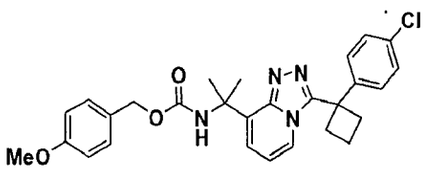
;

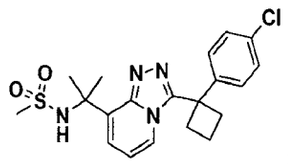

S
N
N
N
HO
N

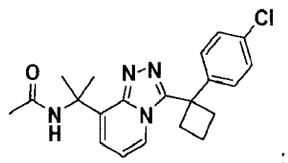
;

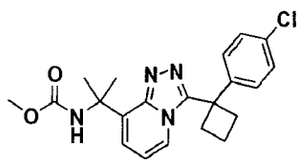

;

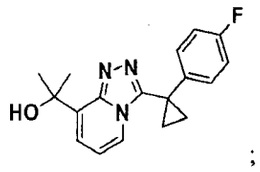

;

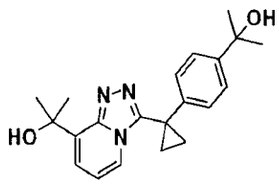

;

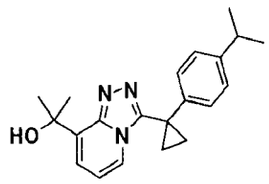

;


;

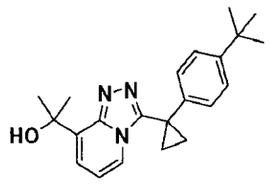

;


;

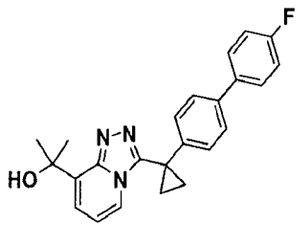

;


HO
N-N
N

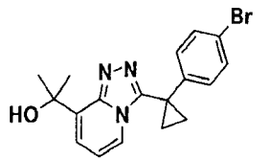
;


HO
N-N
N

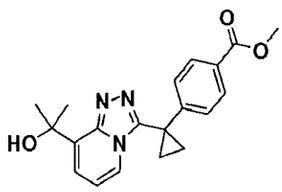
;


F
HO
N-N
N

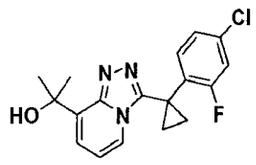
;


Br
HO
N-N
N

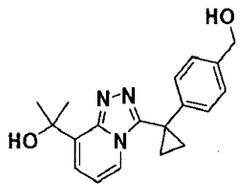
;


O
O
HO
N-N
N

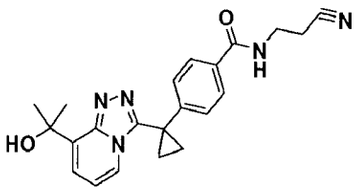
;

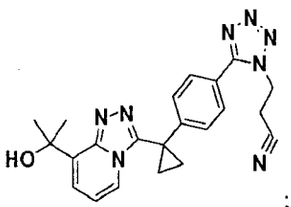

Cl
HO
N-N
N
F

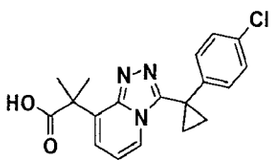
;

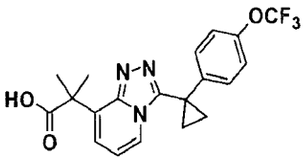

HO
HO
N-N
N

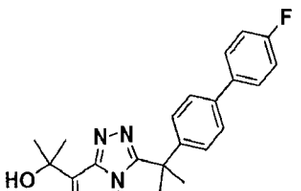
;

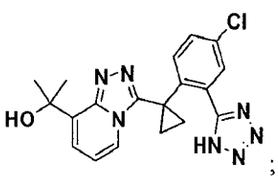

;

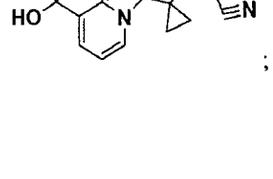

;

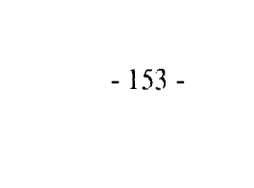

;

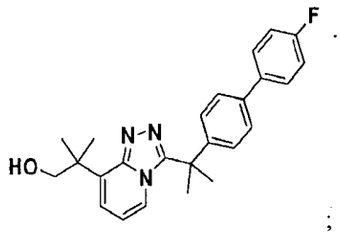

;

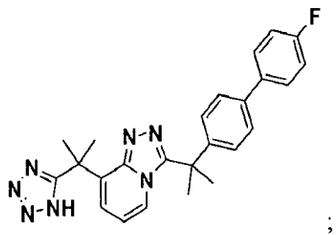

;

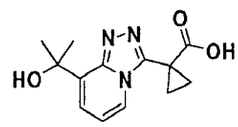

;

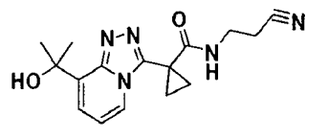

;

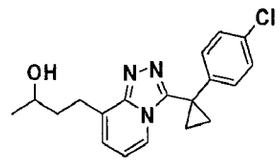

;

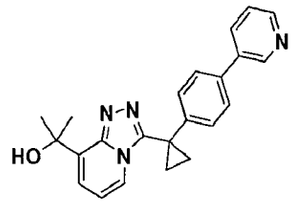

F
HO
N-N
N
;

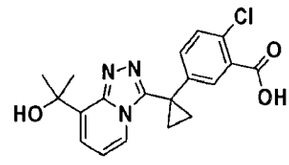

F
N
N
N-NH
N-N
N
;

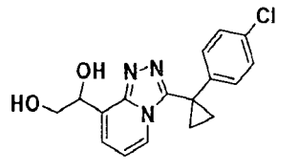

O
OH
HO
N-N
N
;


O
N
H
N
HO
N-N
N
;

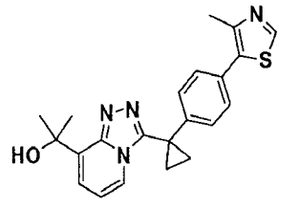

Cl
OH
N-N
N
;


N
HO
N-N
N
;

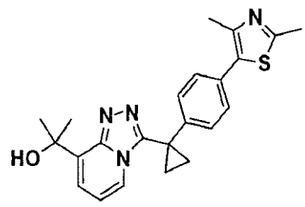

Cl
O
OH
HO
N-N
N
;


Cl
OH
N-N
HO
N

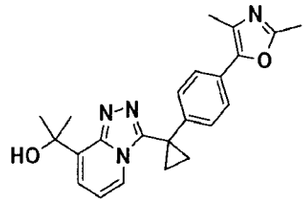
;


N
S
N-N
HO
N

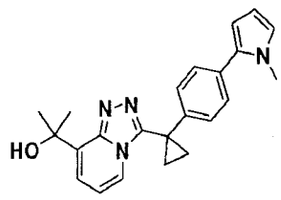
;


N
S
N-N
HO
N

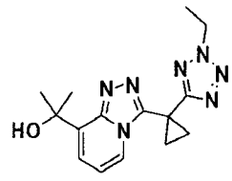
;


N
O
N-N
HO
N

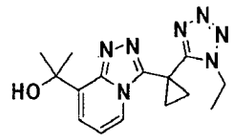
;


N
N-N
HO
N

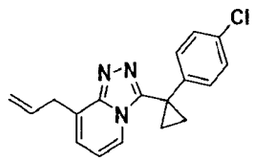
;

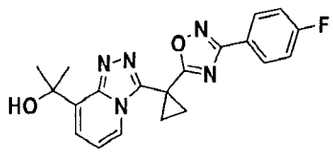

N
N
N
N
N-N
HO
N

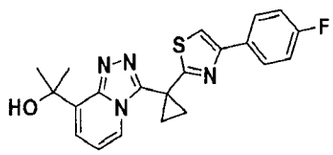
;

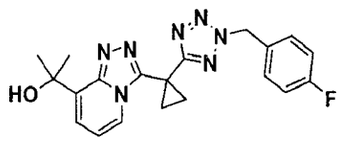

N
N
N
N
N-N
HO
N

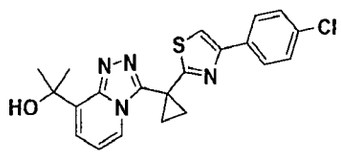
;

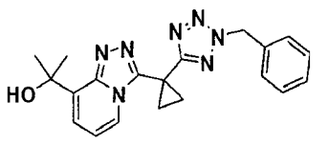

;

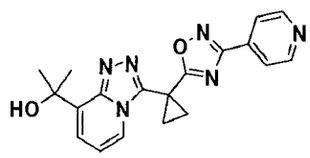

;

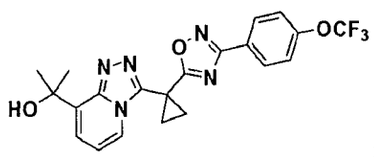

;

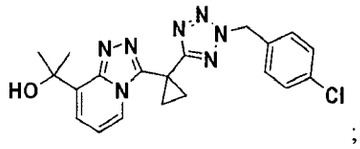

;


;


;


;

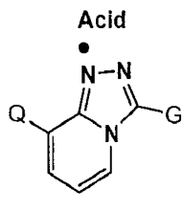

;


;

13. The pharmaceutical composition of claim 12 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier, and optionally at least one additional therapeutic agent.

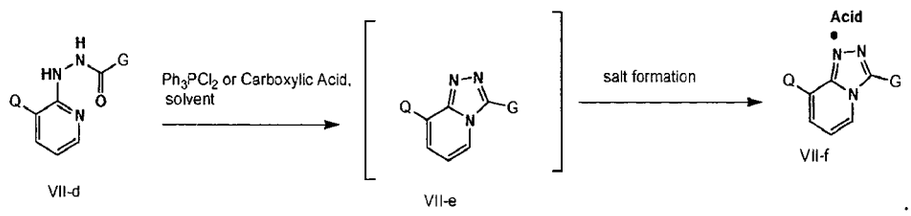
14. A method for treating, preventing, or slowing the progression of diabetes, hyperglycemia, obesity, dislipidemia, hypertension, cognitive impairment, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, glaucoma, Cushing's Disease and Metabolic Syndrome, which comprises administering to a mammalian patient in need of treatment a therapeutically effective amount of at least one compound of claims 1-11.

15. A process for preparing a compound having the formula (VII-f)



(VII-f)

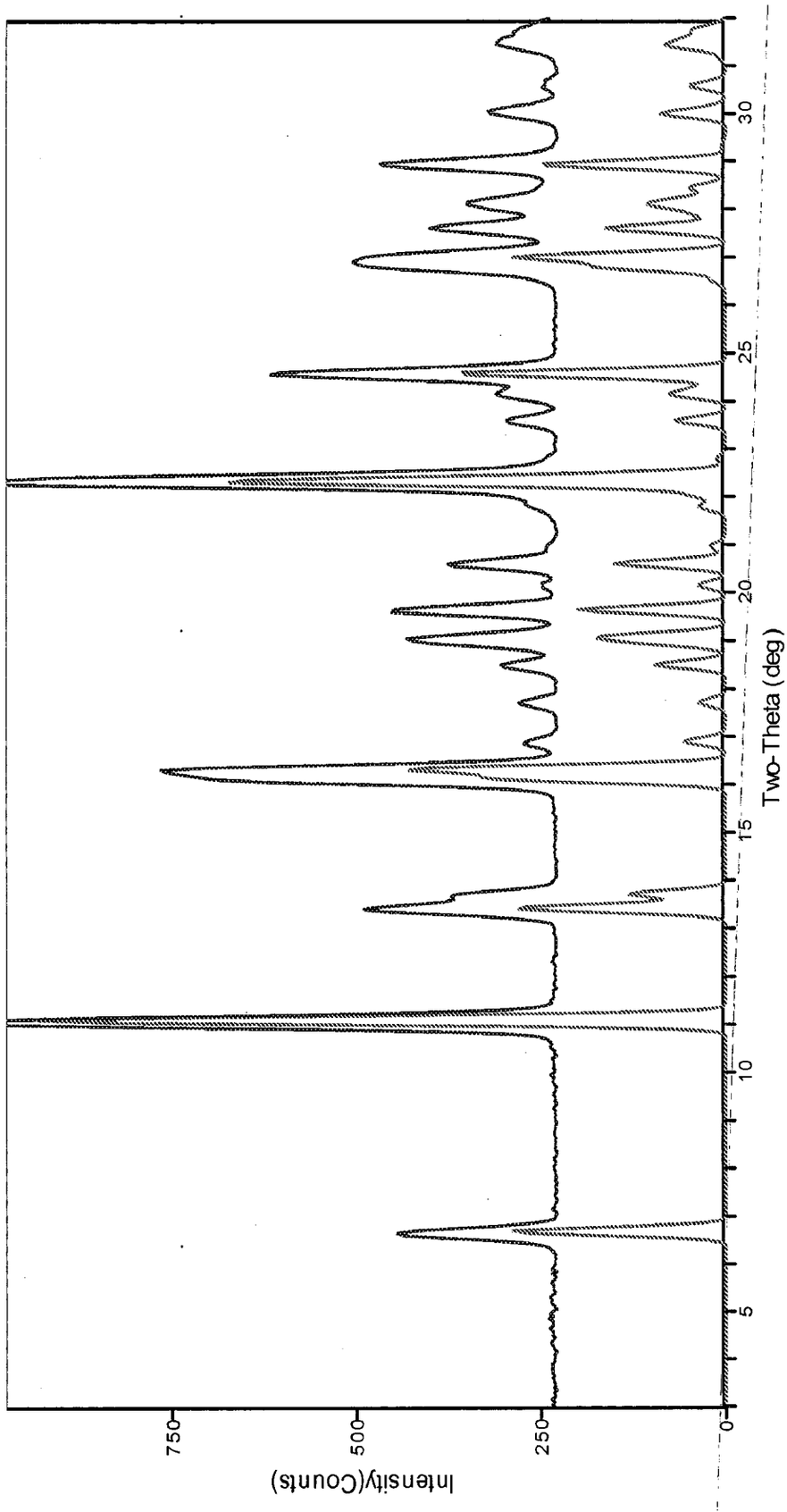
comprising reacting a hydrazide of formula VII-d with a carboxylic acid or Ph_3PCl_2/diisopropyl ethylamine in the presence of a solvent at elevated temperature to afford a 1,2,4-triazolopyridine of formula VII-e and then contacting the 1,2,4-triazolopyridine of formula VII-e with an appropriate acid to provide the compound of formula (VII-f):



11130 PCT

FIG. 1

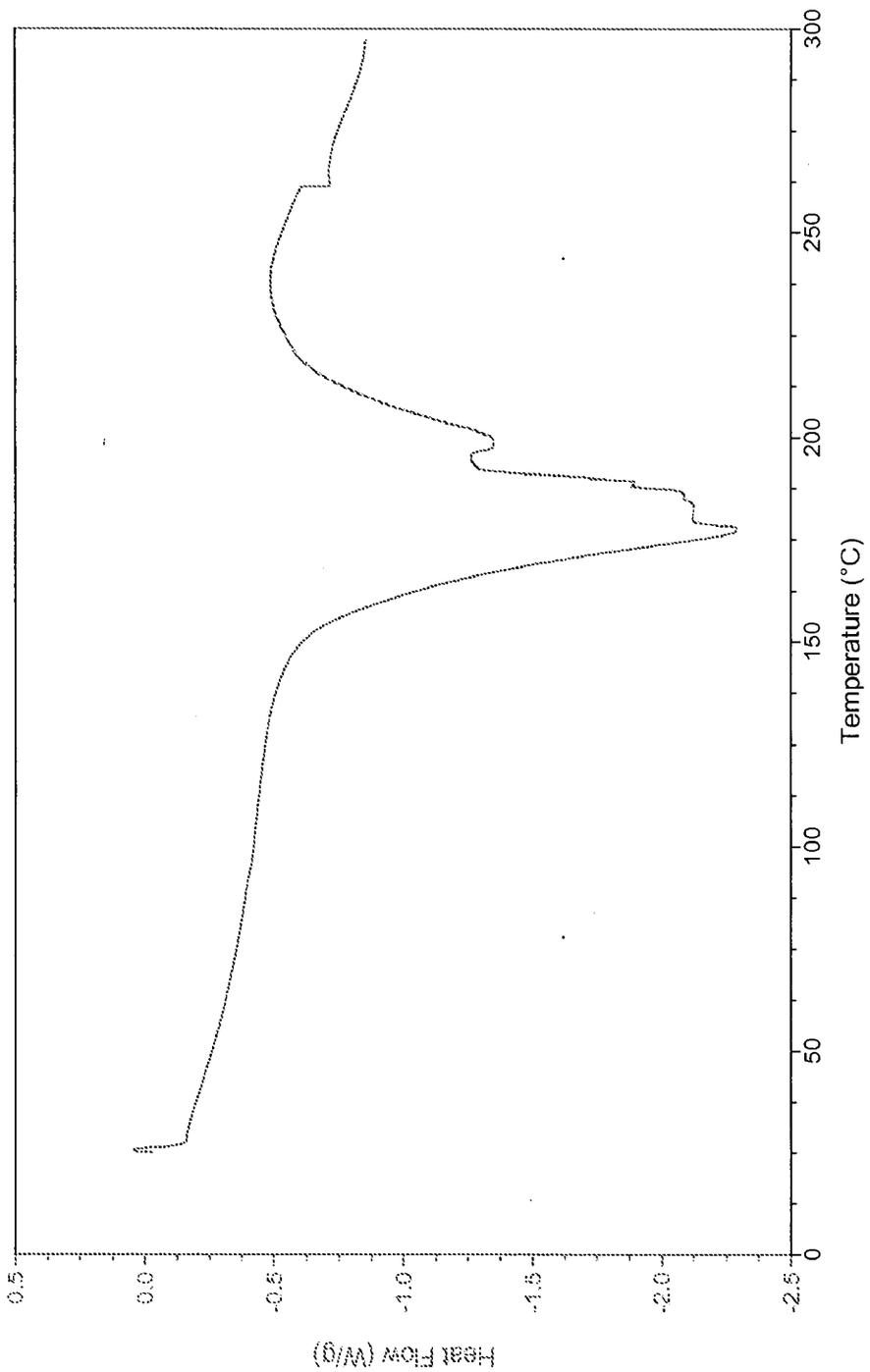
Experimental (top) and simulated (bottom) powder patterns for Form N-1 of Example 1G



11130 PCT

FIG. 2

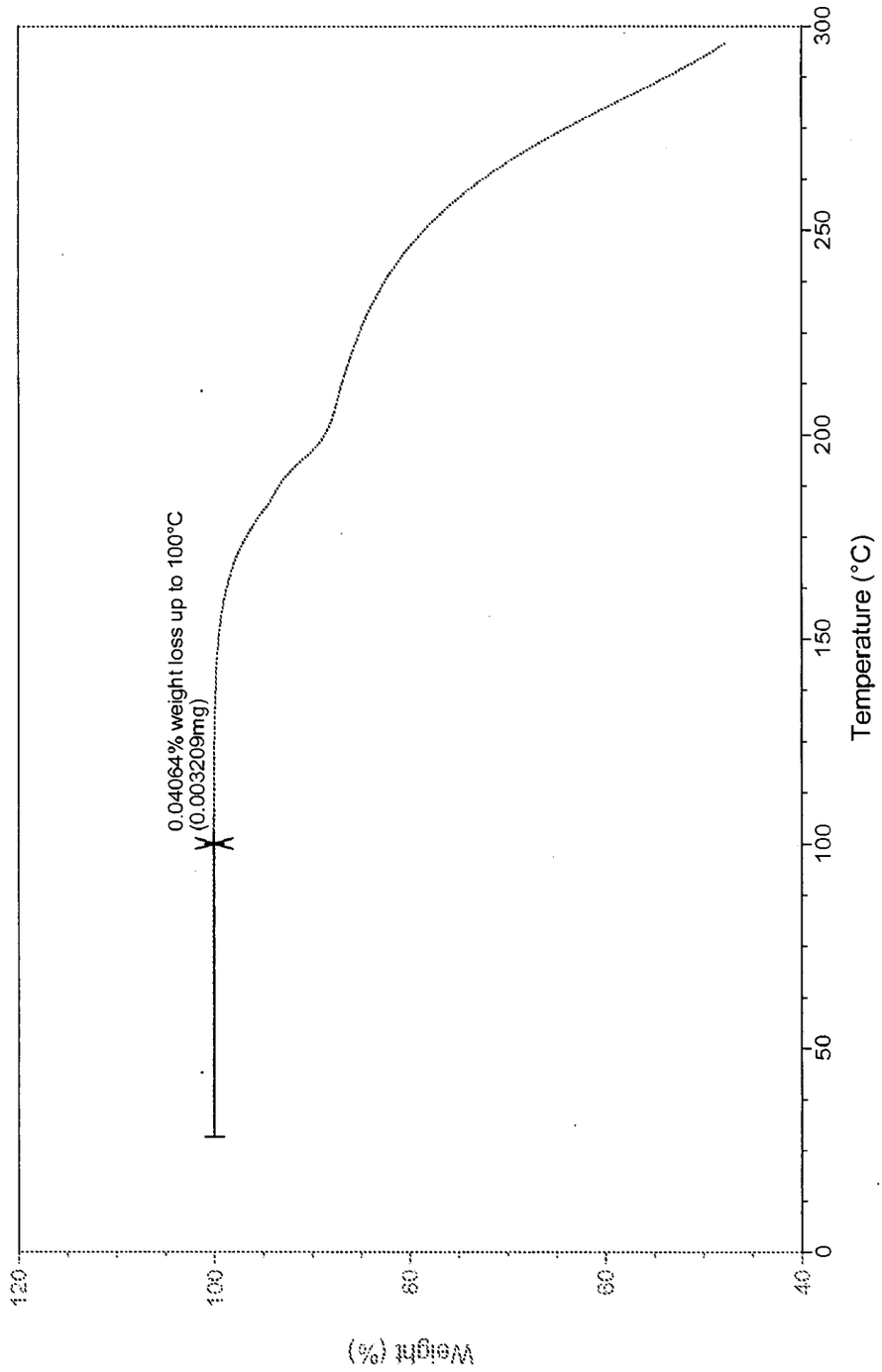
DSC for Form N-1 of Example 1G



11130 PCT

FIG. 3

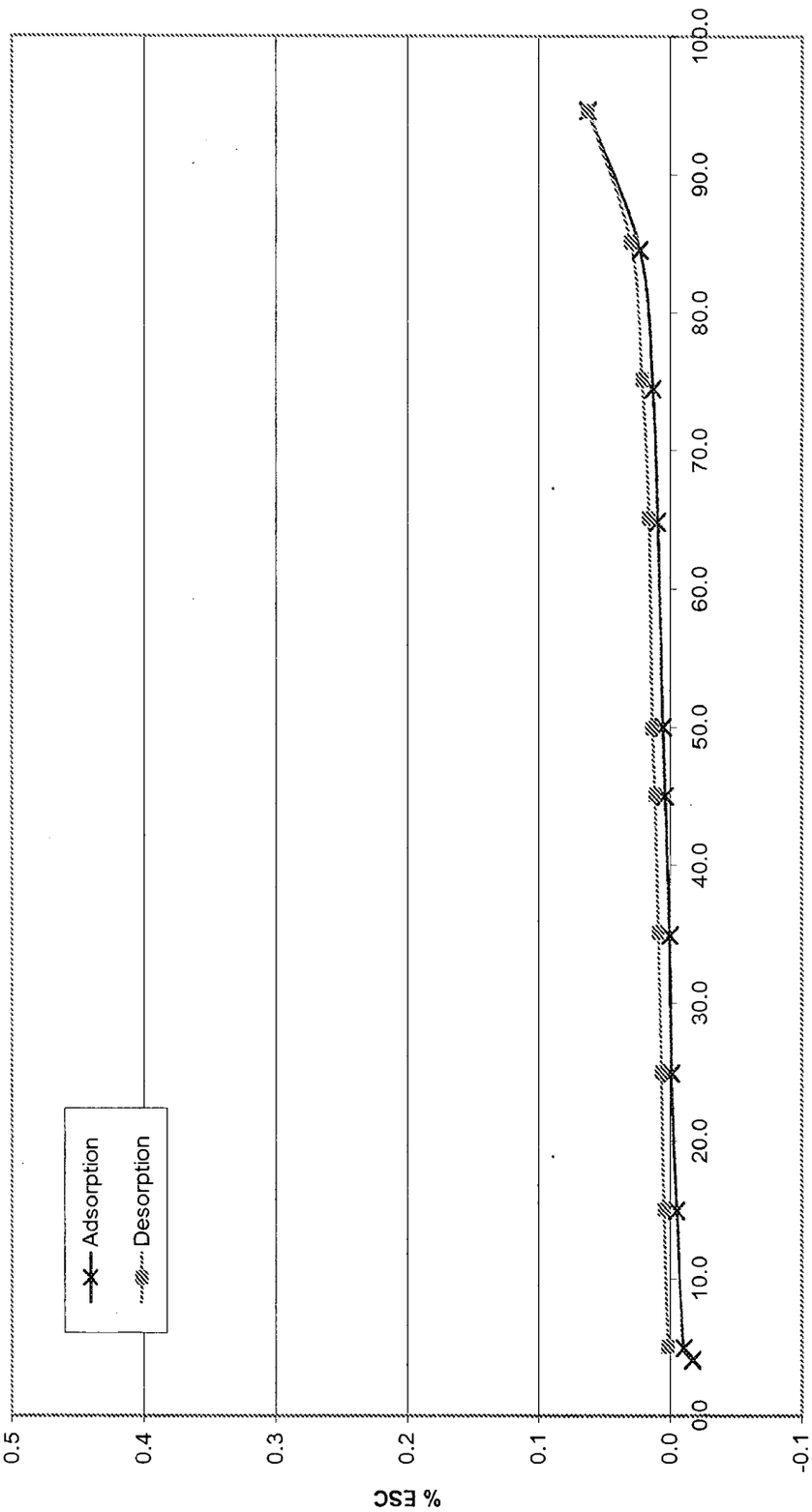
TGA for Form N-1 of Example 1G



11130 PCT

FIG. 4

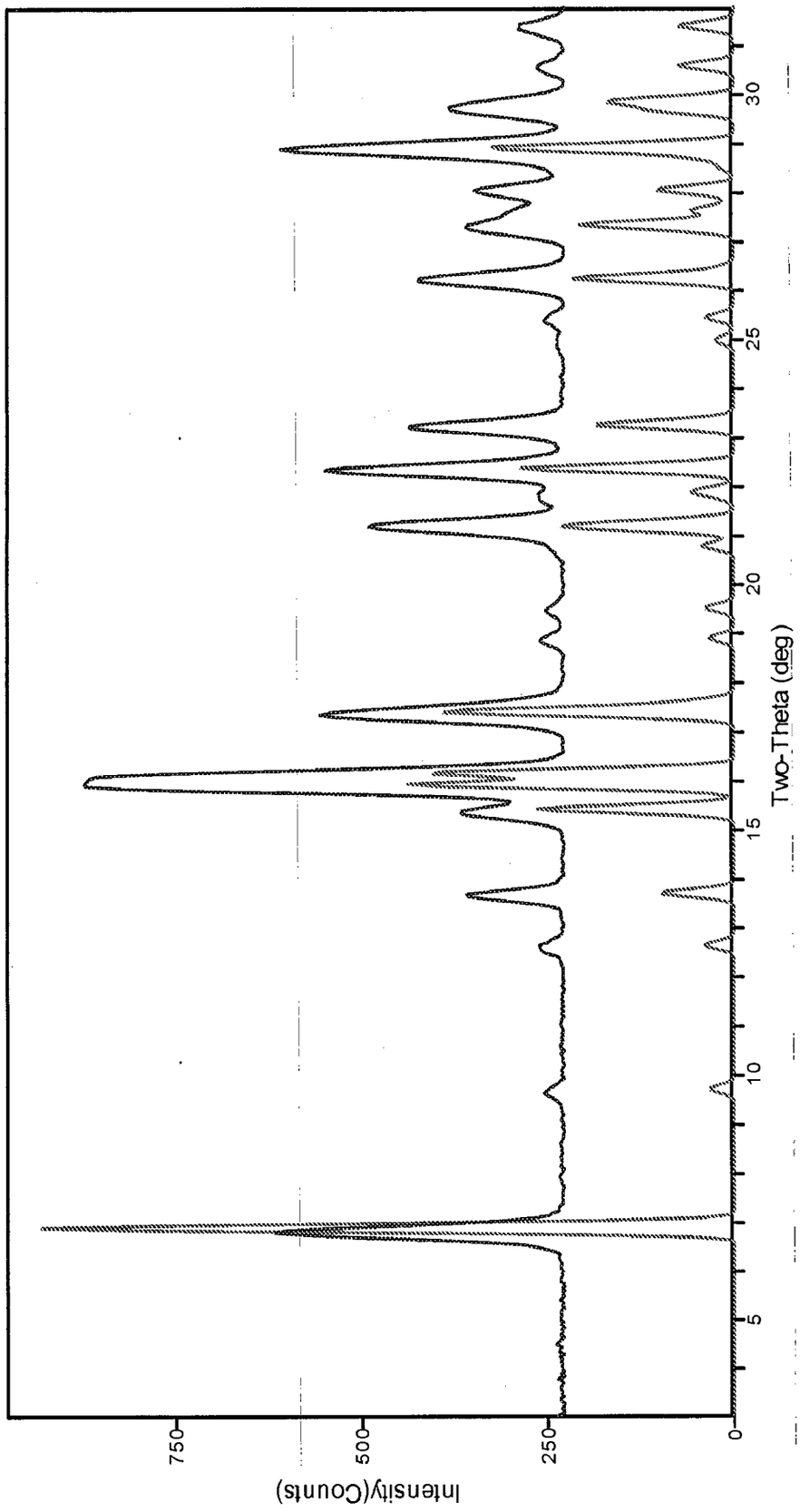
Moisture sorption isotherm of Form N-1 of Example 1G



11130 PCT

FIG. 5

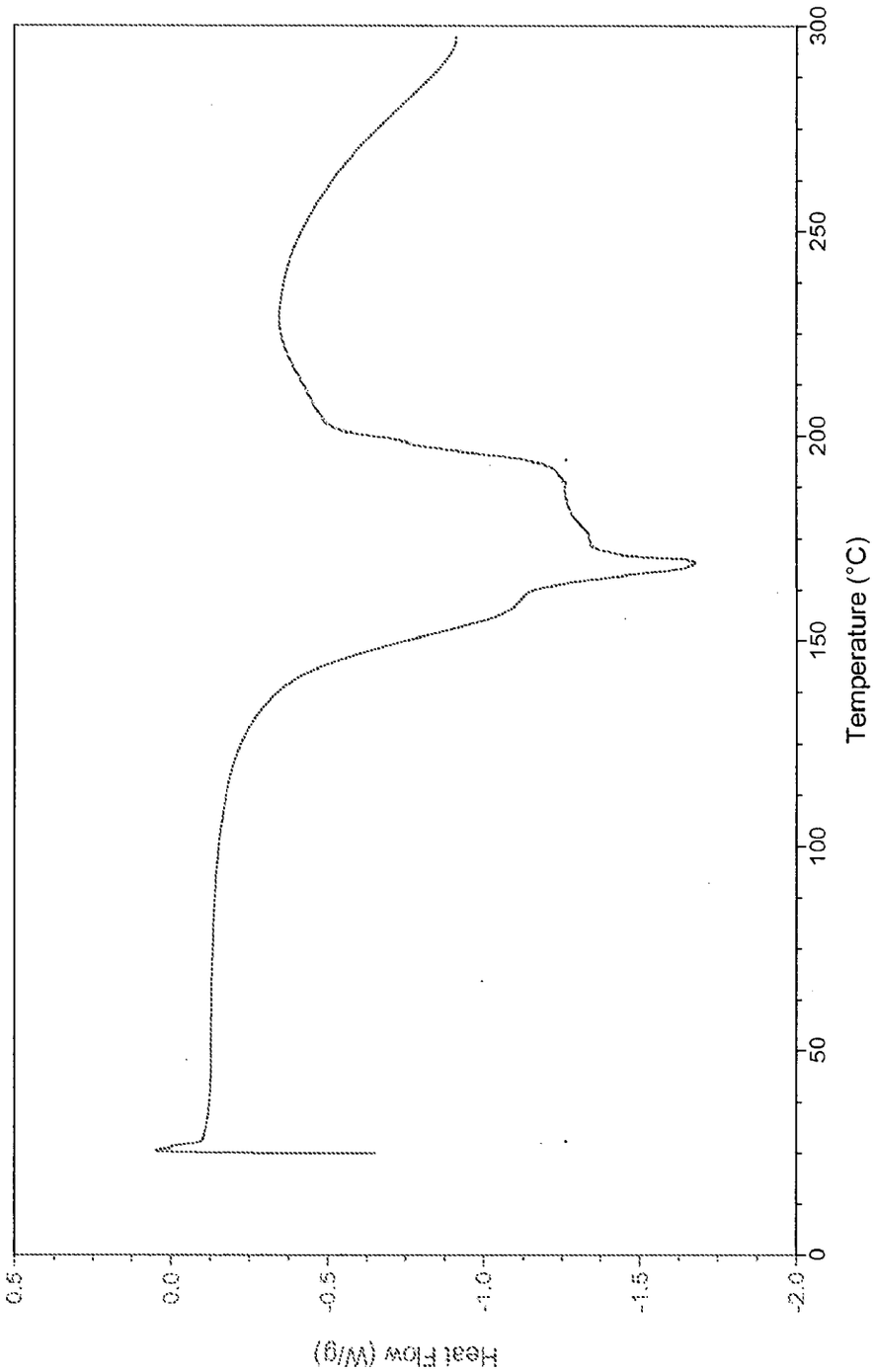
Experimental (top) and simulated (bottom) powder patterns for Form N-2 of Example 1G



11130 PCT

FIG. 6

DSC for Form N-2 of Example 1G



11130 PCT

FIG. 7
TGA for Form N-2 of Example 1G

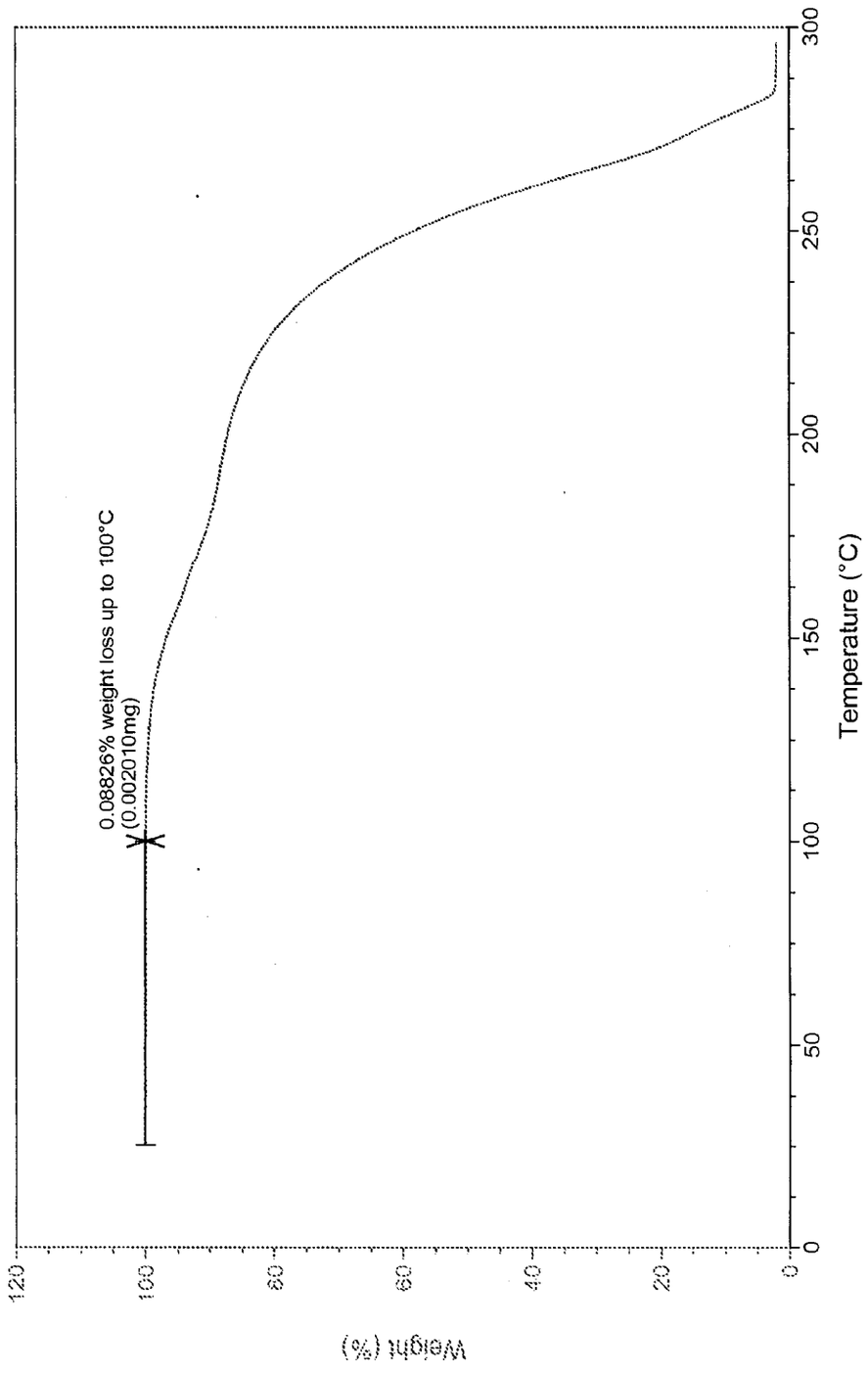
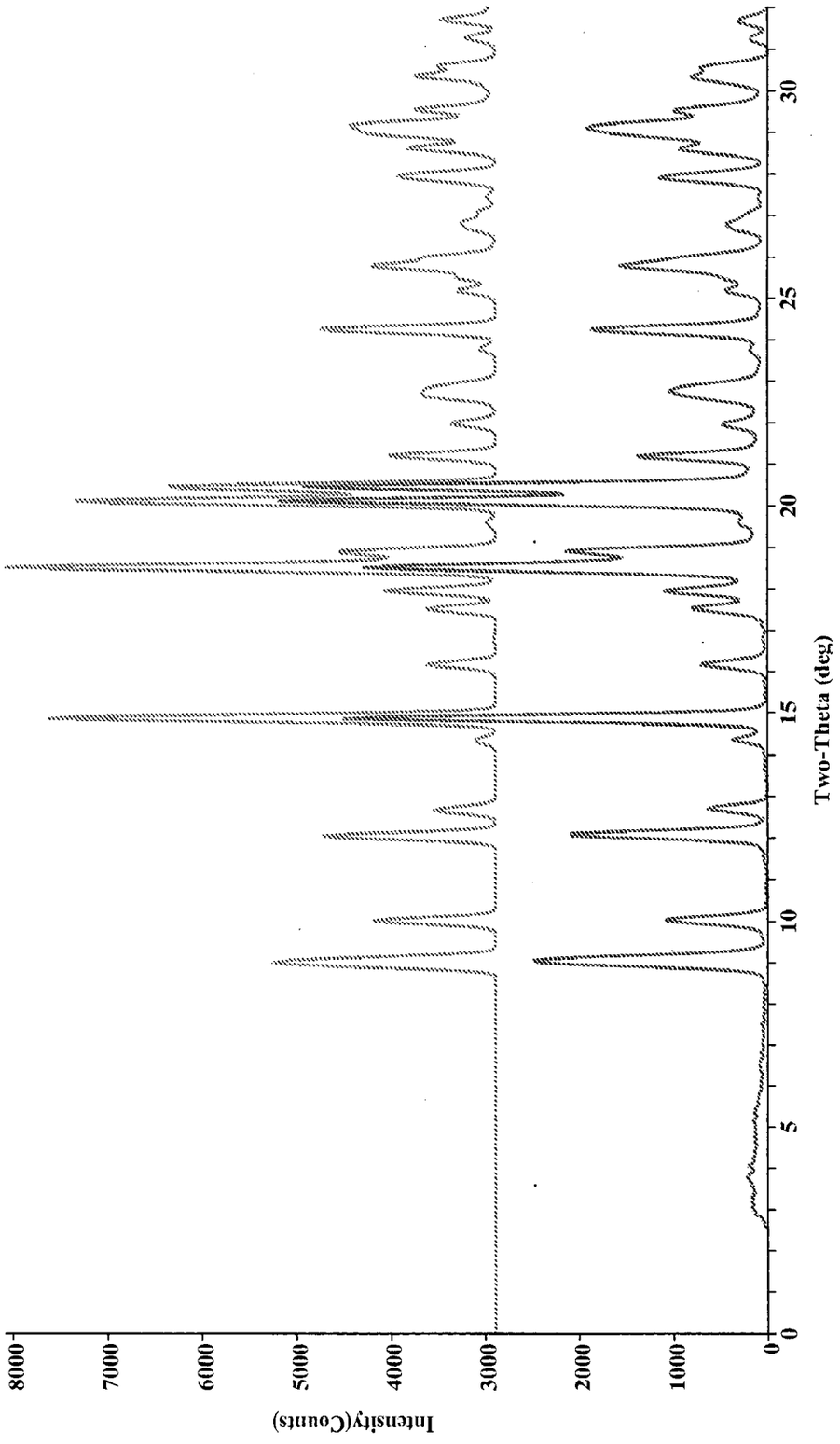


FIG. 8

Experimental (top) and simulated (bottom) powder patterns for Form N-1of Example 1H



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/076984

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P3/10 A61P19/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 430 385 A (SCHERING AG [DE]) 5 June 1991 (1991-06-05) page 12; examples 19,23,25	1-5
X	LATHAM, ELLIOT J. ET AL: "Fluorescence studies of some 1,2,3-triazolo[1,5-a]pyridine and imidazo[1,2-a]pyridine esters and their vinylogues" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY , 33(3), 991-992 CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1996, XP002506948 page 991; compounds 7B,7C	1-5

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 December 2008	22/12/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016	Seitner, Irmgard

INHIBIDORES DE 11-BETA HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO I DE TRIAZOLOPIRIDINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La hormona esteroide cortisol es un regulador clave de muchos procesos fisiológicos. No obstante, un exceso de cortisol, como se produce en la enfermedad de Cushing, provoca graves anomalías metabólicas que incluyen: diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, obesidad y osteoporosis. Muchos pacientes con estas enfermedades, sin embargo, no muestran aumentos significativos en los niveles de cortisol plasmáticos. Además de cortisol plasmático, tejidos individuales pueden regular su tono glucocorticoide a través de la conversión *in situ* de cortisona inactiva a la hormona activa cortisol. De hecho, la concentración plasmática normalmente alta de cortisona proporciona un sumplemento fácil de precursor para la conversión a cortisol a través de la enzima intracelular 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I (11beta-HSD1).

11beta-HSD1 es un miembro de la superfamilia de enzimas deshidrogenasas de cadena corta. Catalizando la conversión de cortisona a cortisol, 11beta-HSD1 controla el tono de glucocorticoides intracelulares de acuerdo con sus niveles de expresión y actividad. De este modo, 11beta-HSD1 puede determinar el estado metabólico general del órgano. 11beta-HSD1 es expresada a altos niveles en el hígado y a niveles más bajos en muchos tejidos metabólicamente activos que incluyen el tejido adiposo, el SNC, el páncreas y la pituitaria. Tomando el ejemplo del hígado, se predice que altos niveles de actividad 11beta-HSD1 estimularán la gluconeogénesis y la producción de

glucosa total. Por el contrario, la reducción en la actividad de 11beta-HSD1 llevará a menores niveles de gluconeogénesis dando lugar a menores niveles de glucosa plasmática.

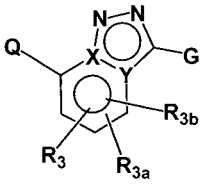
Se han llevado a cabo diversos estudios que apoyan esta hipótesis. Por ejemplo, el ratón transgénico que expresa dos veces el nivel normal de 11beta-HSD1 únicamente en el tejido adiposo presenta obesidad abdominal, hiperglucemia y resistencia a la insulina. (H. Masuzaki, H. y col., "A Transgenic Model of Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome", *Science*, 294:2166-2170 (2001). Por el contrario, cuando el gen 11beta-HSD1 se anula por recombinación homóloga, los ratones resultantes son resistentes a obesidad inducida por dieta y a la mala regulación consiguiente del metabolismo de la glucosa (Morton, N.M. y col., "Novel Adipose Tissue-Mediated Resistance to Diet-induced Visceral Obesity in 11β-Hidroxisteroid Dehydrogenase Type 1-Deficient Mice", *Diabetes*, 53:931-938 (2004). Además, el tratamiento de modelos de obesidad y diabetes de ratón genético (ratones ob/ob, db/db y KKAy) con un inhibidor específico de 11beta-HSD1 causa una disminución en la producción de glucosa por el hígado y un aumento general en la sensibilidad a la insulina (Alberts, P. y col., "Selective Inhibition of 11β-Hidroxisteroid Dehydrogenase Type I Improves Hepatic Insuling Sensitivity in Hyperglycemic Mice Strains", *Endocrinology*, 144:4755-4762 (2003)). Además, los inhibidores de 11beta-HSD1 han demostrado que son eficaces en el tratamiento de síndrome metabólico y aterosclerosis en ratones alimentados con altos niveles de grasa (Hermanowski-Vosatka y col., *J. Exp. Med.*, 202(4):517-527 (2002)). Basándose en parte en estos estudios, se cree que el control local de los niveles de cortisol es importante en enfermedades metabólicas en estos

sistemas modelos. Además, los resultados de estos estudios también sugieren que la inhibición de 11beta-HSD1 será una estrategia viable para tratar enfermedades metabólicas tales como diabetes tipo 2, obesidad y el síndrome metabólico.

Los resultados de una serie de estudios clínicos preliminares están prestándole más apoyo a esta idea. Por ejemplo, varios informes han demostrado que el tejido adiposo de individuos obesos presenta elevados niveles de actividad de 11beta-HSD1. Además, estudios con carbenoxolona, un producto natural derivado de regaliz que inhibe tanto 11beta-HSD1 como 11beta-HSD2 (convierte cortisol a cortisona en el riñón) han presentado resultados prometedores. Un estudio cruzado controlado con placebo, con doble enmascaramiento y de siete días con carbenoxolona en individuos con ligero sobrepeso con diabetes tipo 2 mostró que pacientes tratados con el inhibidor, pero no el grupo placebo, presentaron una reducción en la producción de glucosa hepática (Andrews, R.C. y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88:285-291 (2003)). Esta observación es coherente con la inhibición de 11beta-HSD1 en el hígado. Los resultados de estos estudios preclínicas y tempranos apoyan contundentemente el concepto de que el tratamiento con un inhibidor selectivo y potente de 11beta-HSD1 será un tratamiento eficaz en pacientes afectados con diabetes tipo 2, obesidad y síndrome metabólico.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos bicíclicos y relacionados que tienen la estructura general de fórmula I:



I

en la que G, Q, X, Y, R_3, R_{3a} y R_{3b} son como se definen a continuación.

Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de varias enfermedades o trastornos asociados con 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I, tales como diabetes y estados patológicos relacionados, complicaciones microvasculares asociadas con diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico y sus estados patológicos asociados, enfermedades inflamatorias y otras alteraciones. Ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I que se pueden prevenir, inhibir o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, diabetes, hiperglucemia, tolerancia reducida a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, retraso en la curación de heridas, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente), función cardíaca anómala, isquemia de miocardio, ictus, Síndrome Metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, reestenosis

vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, deterioro cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a proteasa del VIH, glaucoma y enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide, Enfermedad de Cushing, Enfermedad de Alzheimer y osteoartritis.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos y procedimientos de uso de tales compuestos. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, solo o combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, conforme a la presente invención, se proporciona un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de diabetes o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I, tal como se ha definido antes y en la presente memora más adelante, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente mamífero, es decir, un ser humano, que necesita dicho tratamiento.

Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o combinados con uno o más agente(s) diferentes.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar las enfermedades definidas antes y más adelante en la presente memoria, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I y otro compuesto de fórmula I y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, a un paciente mamífero,

es decir, un ser humano que necesita tratamiento.

Además, la presente invención proporciona formas cristalinas de los compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que emplean dichas formas cristalinas y procedimientos de uso de dichas formas.

Además, la presente invención proporciona procedimientos para preparar compuestos de fórmula I. Estos procedimientos pueden caracterizarse, sin limitación, mediante a) adaptación fácil para la producción a gran escala, tal como una planta piloto o escalas de fabricación; b) etapas y/o técnicas de proceso que permiten mejoras en la pureza (incluyendo pureza quiral), estabilidad y/o facilidad de manipulación de intermedios y/o compuestos finales; y/o c) menos etapas de proceso.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra patrones de difracción de rayos X de polvo observados (experimentales a temperatura ambiente) y simulados (calculados a temperatura ambiente) (Cu Kα λ = 1,5418 Å) de una forma cristalina N-1 de una sal de un compuesto de Fórmula I.

La Figura 2 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de la forma cristalina N-1 de una sal de un compuesto de Fórmula I.

La Figura 3 muestra una curva de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina N-1 de una sal de un compuesto de Fórmula I.

La Figura 4 muestra un análisis isotérmico de sorción de humedad de la forma cristalina N-1 de una sal de un compuesto de Fórmula I.

La Figura 5 muestra patrones de difracción de rayos X de polvo observados (experimentales a temperatura ambiente) y simulados (calculados a temperatura ambiente) (Cu Kα λ = 1,5418 Å) de una forma cristalina N-2 de una sal de un compuesto de Fórmula I.

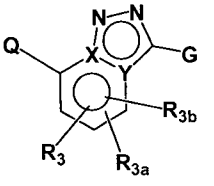
La Figura 6 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de la forma cristalina N-2 de una sal de un compuesto de Fórmula I.

La Figura 7 muestra una curva de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina N-2 de una sal de un compuesto de Fórmula I.

La Figura 8 muestra patrones de difracción de rayos X de polvo observados (experimentales a temperatura ambiente) y simulados (calculados a temperatura ambiente) (Cu Kα λ = 1,5418 Å) de otra forma cristalina N-1 de una sal de un compuesto de Fórmula I.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula I



I

sus enantiómeros, diastereoisómeros, o sales, en la que:

Q es L, L_{aa} o L_{ee};

X es C e Y es N; o

X es N e Y es C;

G es R_4, R_{4aa} o R_{4ee};

L es -alquenil-$(W_1)_n$, cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -alquenil-$(W_{1ee})_n$, -cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 3;

W_1, cada vez que aparece, es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, amino, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_{1ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, amino, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino, amino o aminoalquilo;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino, amino o aminoalquilo;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, -

$CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, amino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son únicamente halógeno o alquilo;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, CO_2R_{8a}, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_{8a}$, $-SO_2R_{8a}$, $-NR_8SO_2R_6$, $-NR_8CO_2R_6$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo estar el arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_4 es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo o cicloalquilo, pudiendo estar los dos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR_6, -SR_6, -$OCOR_6$, -CN, -NR_5COR_6, -$NR_5SO_2R_6$, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$OCONR_8R_{8a}$, -$CONR_8R_{8a}$, -$NR_5CO_2R_6$, -SO_2R_6, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_5, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, COR_{8a}, CO_2R_{8a}, $SO_2NR_8R_{8a}$ o SO_2R_{8a};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, -CO_2R_8, -$CONR_8R_{8a}$, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, alquilsílicealquiloxi, -SO_2R_{9b} -NO_2, -CN o tiol, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

o, como alternativa, R_8 y R_{8a} se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos formando un anillo heterociclilo que contiene 1, 2, 3 ó 4

heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, NH, O y S; que puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}; y

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-NO_2$, -CN o tiol;

con la condición de que:

(a) W_1, W_{1ee}, W_2 o W_{2aa} no es cicloalquilo cuando n es 1 y R_4, R_{4aa} o R_{4ee} son cicloalquilo;

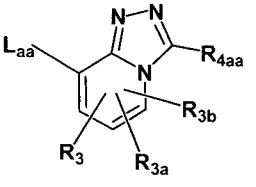
(b) W_{2ee} no es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo cuando n es 1 y R_{4ee} es cicloalquilo;

(c) R_7, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} deben estar sustituidos con al menos un R_{10}, R_{10a}, R_{10b} o R_{10c} cuando (i) L_{ee} es cicloalquilo, (ii) R_{4ee} es cicloalquilo sustituido con arilo, heterociclilo o heteroarilo, (iii) el arilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b} o R_{7c}; y (iv) R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c} es arilo, heteroarilo o heterociclilo;

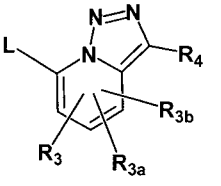
(d) L_{aa} y L_{ee} no son alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} cuando R_{4aa} o R_{4ee} están sustituidos con un resto arilo opcionalmente sustituido; y

(e) W_{2ee} no es halógeno, alquilo, haloalquilo o arilo cuando R_{4ee} es alquilo.

En otra realización, los compuestos son aquellos en los que el compuesto es un compuesto de fórmula Iaa, Idd o Iee:

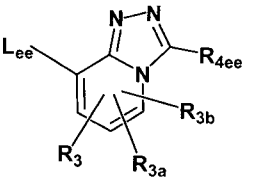


Iaa



Idd

o



Iee.

con la condición de que:

(a) W_1, W_{1ee}, W_2 o W_{2aa} no es cicloalquilo cuando n es 1 y R_4, R_{4aa} o R_{4ee} son cicloalquilo;

(b) W_{2ee} no es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo cuando n es 1 y R_{4ee} es cicloalquilo;

(c) R_7, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} deben estar sustituidos con al menos un R_{10}, R_{10a}, R_{10b} o R_{10c} cuando (i) L_{ee} es cicloalquilo, (ii) R_{4ee} es cicloalquilo sustituido con arilo, heterociclilo o heteroarilo, (iii) el arilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b} o R_{7c}; y (iv) R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c} es arilo, heteroarilo o heterociclilo;

(d) L_{aa} y L_{ee} no son alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} cuando R_{4aa} o R_{4ee} están sustituidos con un resto arilo opcionalmente sustituido; y

(e) W_{2ee} no es halógeno, alquilo, haloalquilo o arilo cuando R_{4ee} es alquilo.

En otra realización, los compuestos son aquellos en los que:

L es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -alquenil-$(W_{1ee})_n$, -cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 3;

W_1, cada vez que aparece, es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_{1ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino, amino o aminoalquilo;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino, amino o aminoalquilo;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, -

$NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son solo halógeno;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, CO_2R_{8a}, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_{8a}$, $-SO_2R_{8a}$, $-NR_8SO_2R_6$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo estar el arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_4 es alquilo o cicloalquilo, los cuales pueden estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo o cicloalquilo, pudiendo estar los dos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -

OR_6, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_5, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, COR_{8a} o CO_2R_{8a};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-SO_2R_{9b}$, $-NO_2$, -CN o tiol, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

o, como alternativa, R_8 y R_{8a} se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos formando un anillo heterociclilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, NH, O y S, que puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b},

y R_{10c};

R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-NO_2$, -CN o tiol;

con la condición de que:

(a) W_1, W_{1ee}, W_2 o W_{2aa} no es cicloalquilo cuando n es 1 y R_4, R_{4aa} o R_{4ee} son cicloalquilo;

(b) W_{2ee} no es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo cuando n es 1 y R_{4ee} es cicloalquilo;

(c) R_7, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} deben estar sustituidos con al menos un R_{10}, R_{10a}, R_{10b} o R_{10c} cuando (i) L_{ee} es cicloalquilo, (ii) R_{4ee} es cicloalquilo sustituido con arilo, heterociclilo o heteroarilo, (iii) el arilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b} o R_{7c}; y (iv) R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c} es arilo, heteroarilo o heterociclilo;

(d) L_{aa} y L_{ee} no son alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} cuando R_{4aa} o R_{4ee} están sustituidos con un resto arilo opcionalmente sustituido; y

(e) W_{2ee} no es halógeno, alquilo, haloalquilo o arilo cuando R_{4ee} es alquilo.

En otra realización, los compuestos son aquellos en los que:

L es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -alquenil-$(W_{1ee})_n$, -cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 3;

W_1, cada vez que aparece, es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_{1ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino, amino o aminoalquilo;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, alquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino, amino o aminoalquilo;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, -

$NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, alquilo, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio o aminoalquilo;

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son solo halógeno;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, CO_2R_{8a}, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_{8a}$, $-SO_2R_{8a}$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo estar el arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_4 es alquilo o cicloalquilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo,

arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-SO_2R_{9b}$, $-NO_2$, -CN o tiol, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

o, como alternativa, R_8 y R_{8a} se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos formando un anillo heterociclilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, NH, O y S, que puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}; y

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo,

arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-NO_2$, -CN o tiol.

En otra realización, los compuestos son aquellos en los que:

L es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 3;

W_1, cada vez que aparece, es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino o aminoalquilo;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, alquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino o aminoalquilo;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio o aminoalquilo;

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son solo halógeno;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, CO_2R_{8a}, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo estar el arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_4 es alquilo o cicloalquilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente

halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-SO_2R_{9b}$, $-NO_2$, -CN o tiol, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}; y

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-NO_2$, -CN o tiol.

En otra realización adicional, los compuestos son aquellos en los que:

L es -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 2;

W_1, cada vez que aparece, es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $OCOR_6$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino o aminoalquilo;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino o aminoalquilo;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio o aminoalquilo;

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son solo halógeno;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{8a}$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo estar el arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_4 es alquilo o cicloalquilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi,

arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, -CO_2R_8, -$CONR_8R_{8a}$, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -SO_2R_{9b}, -NO_2, -CN o tiol, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos

opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}; y

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-NO_2$, -CN o tiol.

En otra realización, los compuestos son aquellos en los que:

L es -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 2;

W_1, cada vez que aparece, es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, arilamino o heteroarilamino;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio,

alquilamino o aminoalquilo;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, cicloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi o alquiltio;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, alquenilo, haloalcoxi o alquiltio;

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son solo halógeno;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo estar el arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_4 es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$,

$-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-SO_2R_{9b}$, $-NO_2$, -CN o tiol, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}; y

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi,

alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-NO_2$, -CN o tiol.

Aun en una realización adicional, los compuestos son aquellos en los que:

L es -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 2;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, alcoxi, alquenilo o haloalcoxi;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, alcoxi, alquenilo o haloalcoxi;

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son solo halógeno;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo estar el arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_4 es un cicloalquilo de 3 a 10 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, -CO_2R_8, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -SO_2R_{9b}, -NO_2, -CN o tiol, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno,

alquilo o arilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-NO_2$, -CN o tiol.

En una realización, los compuestos son aquellos en los que:

L es -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 2;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, alquilo, o haloalquilo;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, alcoxi o haloalcoxi;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, -

$CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, alcoxi o haloalcoxi;

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son solo halógeno;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R_4 es un cicloalquilo de 3 a 7 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo,

cicloalquilo, amino, -OH, $-CO_2R_8$, hidroxialquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, alquiltio, arilalquiltio, $-NO_2$ o -CN, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno o alquilo, pudiendo estar el alquilo opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}; y

R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, arilo o heteroarilo; y

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-NO_2$, -CN o tiol.

Aun en otra realización adicional, los compuestos son aquellos en los que:

L es -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 2;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, alquilo, o haloalquilo;

W_{2aa} es independientemente -OH, -CN, $-CO_2R_6$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, alquilo, alcoxi, o haloalcoxi;

W_{2ee} es independientemente -OH, -CN, $-CO_2R_6$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, alquilo o haloalcoxi;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R_4 es un cicloalquilo de 3 ó 4 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, amino,

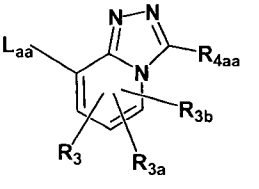
-OH, hidroxialquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, alquiltio, arilalquiltio, $-NO_2$, o -CN.

Aun en otra realización adicional, los compuestos son aquellos en los que:

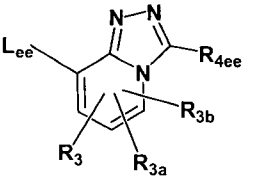
R_{4aa} es ciclopropilo o ciclobutilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}; y

R_{4ee} es isopropilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}.

Aun en otra realización adicional, los compuestos son aquellos en los que el compuesto es un compuesto de fórmula Iaa o Iee:

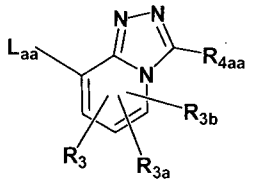


Iaa o



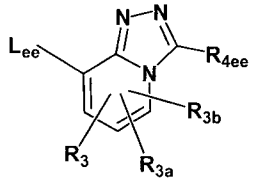
Iee.

En otra realización adicional, los compuestos son aquellos en los que el compuesto es un compuesto de fórmula Iaa o Iee:



Iaa

o



Iee

en la que:

L_{aa} es -alquil-OH;

L_{ee} es -alquil-OH;

R_3, R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, OCF_3, alquilo o alcoxi.

En otra realización, los compuestos son aquellos compuestos en los que:

R_3, R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno o halógeno;

R_{4aa} es ciclopropilo o ciclobutilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es isopropilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, o cicloalquilo; y

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, amino, -OH, hidroxialquilo, heteroarilo, heteroariloxi, alquiltio, $-NO_2$, o -CN.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se seleccionan de los compuestos ejemplificados en los ejemplos, preferiblemente en los ejemplos 1, 11, 24 y 91, más preferiblemente en el Ejemplo 1.

En otra realización, un compuesto de la presente invención es la sal clorhidrato o bisulfato del Ejemplo 1.

En otra realización más, un compuesto de la presente invención es la sal clorhidrato de Ejemplo 1.

En otra realización más, el compuesto de la presente invención es una forma cristalina de la sal clorhidrato de Ejemplo 1, preferiblemente la forma N-1 o N-2, más preferiblemente la forma N-1.

En una realización, la forma cristalina está en forma sustancialmente pura.

En una realización, la forma cristalina de la sal clorhidrato de Ejemplo 1 se caracteriza por parámetros celulares unitarios sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones celulares:

a = 13,5209(3)

b= 10,0154(2)

c = 13,4607(3)

$\alpha = 90$

$\beta = 102,139(1)$

$\gamma = 90$

Grupo espaciador: $P2_1/c$

Moléculas/unidad asimétrica (Z'): 1

Densidad, calc. $g\text{-}cm^{-3}$: 1,358

En una realización, la forma cristalina de la sal clorhidrato de Ejemplo 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes valores 2θ (Cu Kα λ - 1,5418 Å) 6,7 ± 0,1, 11,1 ± 0,1, 13,4 ± 0,1, 13,7 ± 0,1, 16,3 ± 0,1, 19,1 ± 0,1, 19,6 ± 0,1, 22,3 ± 0,1 y 24,6 ± 0,1 a temperatura ambiente.

En una realización, la forma cristalina de la sal clorhidrato de Ejemplo 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente de acuerdo con el mostrado en la Figura 1.

En una realización, la forma cristalina de la sal clorhidrato de Ejemplo 1 se caracteriza por un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con el mostrado en la Figura 2, que tiene una transición endotérmica por encima de aprox.. 150°C.

En una realización, la forma cristalina de la sal clorhidrato de Ejemplo 1 se caracteriza por una curva de análisis gravimétrico térmico de acuerdo con la mostrada en la Figura 3, que tiene una pérdida de peso insignificante hasta aproximadamente 100°C.

En otra realización, la forma cristalina de la sal clorhidrato de Ejemplo 1 se caracteriza por parámetros celulares unitarios sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones celulares:

a = 12,908(4)

b = 12,813(4)

c = 10,959(2)

α = 90

β = 90

γ = 90

Grupo espaciador: $Pca2_1$

Moléculas/unidad asimétrica (Z'): 1

Densidad, calc. $g\text{-}cm^{-3}$: 1,335

En otra realización, la forma cristalina de la sal clorhidrato de Ejemplo 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes valores 2θ (Cu Kα λ - 1,5418 Å) 6,9 ± 0,1, 13,7 ± 0,1, 15,4 ± 0,1, 17,4 ± 0,1, 21,2 ± 0,1, 22,4 ± 0,1 y 23,3 ± 0,1 a temperatura ambiente.

En otra realización, la forma cristalina de la sal clorhidrato de Ejemplo 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente de acuerdo con el mostrado en la Figura 5.

En otra realización, la forma cristalina de la sal clorhidrato de Ejemplo 1 se caracteriza por un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo con el mostrado en la Figura 6, que tiene una transición endotérmica por encima de aprox. 150°C.

En otra realización, la forma cristalina de la sal clorhidrato de Ejemplo 1 se caracteriza por una curva de análisis gravimétrico térmico de acuerdo con la mostrada en la Figura 7, que tiene una pérdida de peso insignificante hasta aproximadamente 100°C.

En otra realización, el compuesto de la presente invención es la sal bisulfato del Ejemplo 1.

En otra realización, el Ejemplo 1 es una forma cristalina de la sal bisulfato, preferiblemente, la forma N-1, más preferiblemente una forma sustancialmente pura.

En otra realización, la forma cristalina de la sal bisulfato del Ejemplo 1 se caracteriza por parámetros celulares unitarios sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones celulares:

a = 10,016(1)

b = 19,772(3)

c = 10,169(1)

$\alpha = 90$

$\beta = 103,454(7)$

$\gamma = 90$

Grupo espaciador: $P2_1/c$

Moléculas/unidad asimétrica (Z'): 1

Densidad, calc. $g\text{-}cm^{-3}$: 1,444

En una realización, la forma cristalina de la sal bisulfato del Ejemplo 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente de acuerdo con el mostrado en la Figura 8.

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas compuestas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o uno o más agentes diferentes.

En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos

para inhibir la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos, otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos, otro tipo de agente terapéutico.

Ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I que se puede prevenir, inhibir o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, diabetes, hiperglucemia, tolerancia reducida a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, retraso en la curación de heridas, aterosclerosis, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, función cardíaca anómala, isquemia de miocardio, ictus, Síndrome Metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL,

altos niveles de LDL, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, deterioro cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a proteasa del VIH, glaucoma, artritis reumatoide, Enfermedad de Cushing, Enfermedad de Alzheimer y osteoartritis.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión, deterioro cognitivo, artritis reumatoide, osteoartritis, glaucoma, Enfermedad de Cushing y Síndrome Metabólico que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de diabetes que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

Aún en otra realización más, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de

hiperglucemia que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de obesidad que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de dislipidemia que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de hipertensión que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente

humano que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de deterioro cognitivo que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de osteoartritis que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de Síndrome Metabólico que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de glaucoma que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de Enfermedad de Cushing que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención,

preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas compuestas por una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente sustituido, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o uno o más agentes distintos.

En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos para inhibir la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente sustituido , junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o comienzo de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente sustituido, junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I que pueden prevenirse, inhibirse o tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, curación retardada de heridas, aterosclerosis, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina pectoris, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, función cardiaca anormal, isquemia de miocardio, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajo HDL, alto LDL, isquemia no cardiaca, infección, cáncer, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, alteración cognitiva y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada con proteasa de VIH, glaucoma, artritis reumatoide, enfermedad de Cushing, enfermedad de Alzheimer y osteoartritis.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o comienzo de diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión, alteración cognitiva, artritis reumatoide, osteoartritis, glaucoma, enfermedad de Cushing y síndrome metabólico que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente sustituido, junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o el comienzo de la diabetes, que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

Aún en otra realización más, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o el comienzo de hiperglucemia que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o el comienzo de la obesidad que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o el comienzo de dislipidemia que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o el comienzo de hipertensión que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o el comienzo de alteración cognitiva, que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o el comienzo de artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o el comienzo de osteoartritis que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o el comienzo de síndrome metabólico que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o el comienzo de glaucoma que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o el comienzo de la enfermedad de Cushing que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesita prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, solo u, opcionalmente, junto con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, para uso en terapia para tratar una enfermedad metabólica.

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los

Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, y un agente o agentes terapéuticos adicionales para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad metabólica.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo artículo de fabricación, que comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica situada dentro del primer recipiente, donde la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de una enfermedad metabólica.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo artículo de fabricación, que comprende adicionalmente: (d) un segundo recipiente; donde los componentes (a) y (b) se encuentran dentro del segundo recipiente y el componente (c) se encuentra dentro o fuera del segundo recipiente.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo artículo de fabricación, que comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica situada dentro del primer recipiente, donde la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse junto con un segundo agente terapéutico para tratar una enfermedad metabólica.

En otra realización, la presente invención proporciona formas cristalinas de compuestos de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1,

1G, 1H, 11, 24 y 91, para uso en terapia para tratar una enfermedad metabólica.

En otra realización, la presente invención proporciona preparaciones combinadas de formas cristalinas de compuestos de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, y un agente o agentes terapéuticos adicionales para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

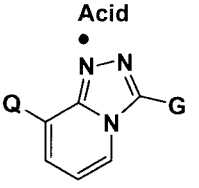
En otra realización, la presente invención proporciona preparaciones combinadas de formas cristalinas de compuestos de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91, y un agente o agentes terapéuticos adicionales para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad metabólica.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo artículo de fabricación, que comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica situada dentro del primer recipiente, donde la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: una forma cristalina de un compuesto de la presente invención, preferiblemente de los Ejemplos 1, 1G, 1H, 11, 24 y 91; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de una enfermedad metabólica.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo artículo de fabricación, que comprende adicionalmente: (d) un segundo recipiente; donde los componentes (a) y (b) se encuentran dentro del segundo recipiente y el componente (c) se encuentra dentro o fuera del segundo recipiente.

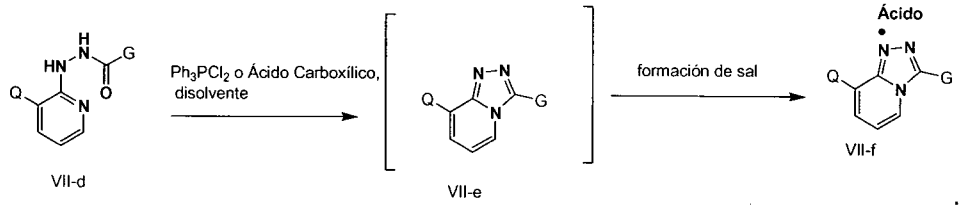
En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo artículo de fabricación, que comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica situada dentro del primer recipiente, donde la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: una forma cristalina de un compuesto de la presente invención; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse junto con un segundo agente terapéutico para tratar una enfermedad metabólica.

En otra realización, se describe un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula (VII-f)



(VII-f)

en el que dicho procedimiento comprende hacer reaccionar una hidrazida de fórmula VII-d con un ácido carboxílico o Ph_3PCl_2/diisopropiletilamina en presencia de un disolvente a temperatura elevada para producir una 1,2,4-triazolopiridina de fórmula VII-e y después poner en contacto la 1,2,4-triazolopiridina de fórmula VII-e con un ácido apropiado para proporcionar el compuesto de fórmula (VII-f):



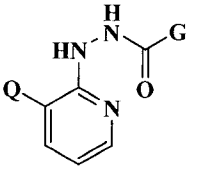
En una realización, los procedimientos son aquellos en los que la hidrazida de fórmula VII-d se hace reaccionar con el ácido carboxílico en presencia de un disolvente.

En una realización, los procedimientos son aquellos en los que la hidrazida de fórmula VII-d se hace reaccionar con el ácido carboxílico en presencia de un disolvente a la temperatura de reflujo.

En una realización, los procedimientos son aquellos en los que el ácido carboxílico se selecciona entre ácido acético, ácido *p*-tósico, ácido benzoico, ácido 2-, 3- o 4-clorobenzoico, ácido 4-fluorobenzoico, ácido 2-clorobencenoacético, ácido 2- o 4-metilbenzoico, ácido 4-metoxibenzoico, ácido 2,6-dimetilbenzoico, ácido 2,6-dimetoxibenzoico, ácido 2-metilpropiónico y ácido 2,2-dimetilpropanoico.

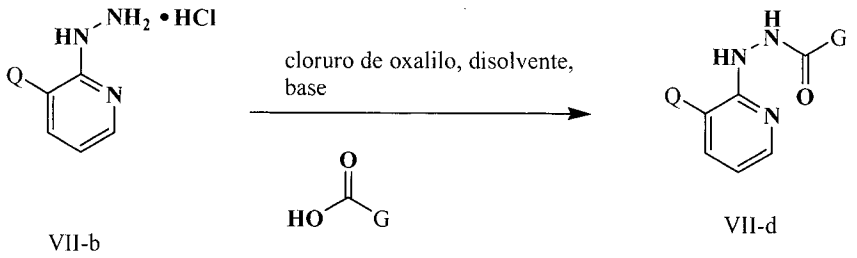
En una realización, los procedimientos son aquellos en los que el disolvente se selecciona entre tolueno, 1-propanol y mezclas de los mismos, preferiblemente tolueno.

En otra realización, los procedimientos son aquellos en los que la hidrazida de fórmula VII-d



VII-d

se prepara haciendo reaccionar un clorhidrato de hidrazinilpiridinilo de fórmula VII-b con un ácido de fórmula VII-c y cloruro de oxalilo en un disolvente en presencia de una base:



VII-b

VII-c

VII-d

En una realización, los procedimientos son aquellos en los que la reacción del clorhidrato de hidrazinilpiridinilo de fórmula VII-b con un ácido de fórmula VII-c y cloruro de oxalilo se realiza a temperatura ambiente.

En una realización, los procedimientos son aquellos en los que el disolvente usado en la reacción del clorhidrato de hidrazinilpiridinilo de fórmula VII-b con un ácido de fórmula VII-c y cloruro de oxalilo se selecciona entre tolueno, *N,N*-dimetilformamida, dietilamina, tetrahidrofurano, agua, diclorometano, 2-metil THF, metil *terc*-butil éter y mezclas de los mismos, preferiblemente, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos.

En una realización, los procedimientos son aquellos en los que la base usada en la reacción del clorhidrato de hidrazinilpiridinilo de fórmula VII-b con un ácido de fórmula VII-c y cloruro de oxalilo se selecciona entre hidróxido sódico, carbonato potásico, trietilamina y fosfato dipotásico, preferiblemente hidróxido sódico y carbonato potásico, más preferiblemente, carbonato potásico.

En otra realización, los procedimientos son aquellos en los que el clorhidrato de hidrazinilpiridinilo de fórmula VII-b

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-35487

54. **TÍTULO** 2/2

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE**

DOMICILIO

74. **APODERADO**

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

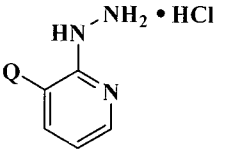
Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN

10-35487

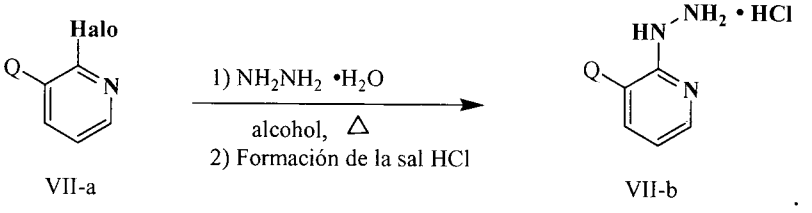
2/2

160
10 | 2/2
35487



VII-b

se prepara haciendo reaccionar primero una halopiridina de fórmula VII-a con una hidrazina a una temperatura elevada seguido de formación de la sal HCl con ácido clorhídrico para formar el clorhidrato de hidrazinilpiridinilo de fórmula VII-b:



VII-a VII-b

En una realización, los procedimientos son aquellos en los que la halopiridina de fórmula VII-a se hace reaccionar con la hidrazina en un alcohol, preferiblemente, isopropanol, 1-propanol, 1,4-dioxano, dimetoxietano, y mezclas de los mismos, o éter.

En una realización, los procedimientos son aquellos en los que la halopiridina de fórmula VII-a se hace reaccionar con la hidrazina a 90-100°C, preferiblemente a 92-94°C.

La invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o atributos esenciales de la misma. Esta invención también incluye todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicados en la presente memoria. Se sobreentiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden considerar en combinación

con cualquier otra realización describiendo realizaciones adicionales de la presente invención. Además, se pueden combinar cualquiera de los elementos de una realización con cualquiera y todos los demás elementos de cualquiera de las realizaciones describiendo realizaciones adicionales.

DEFINICIONES

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido de forma asimétrica se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica el modo de preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. En los compuestos descritos en la presente memoria muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=N olefínicos y similares pueden estar también presentes, y todos los citados isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se contemplan todas las formas quirales, diastereoisoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a no ser que se indique de otro modo, o se indique de forma específica la forma isomérica.

Un enantiómero de un compuesto de Fórmula I puede presentar una actividad superior al compararlo con el otro. Así, todas las estereoquímicas se consideran como parte de la presente invención. Cuando se requiera, la separación del material racémico se puede conseguir por HPLC usando una

columna quiral o por resolución usando un agente de resolución tal como cloruro canfónico como en Young S.D. y col., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2602-2605 (1995).

Hasta el punto en el que los compuestos de la fórmula I y sales de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica, todas estas formas tautoméricas se incluyen en la presente memoria como parte de la presente invención.

El término "sustituido", tal como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o anillo designado está reemplazado por una selección entre el grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo o del átomo del anillo designado, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo.

Cuando cualquier variable, (por ejemplo R_4) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra vez que aparezca. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con $(R_4)_m$ y m es 0-3, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R_4 y R_4 cada vez que aparece se selecciona independientemente entre la definición de R_4. Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse

a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se muestra sin indicar el átomo mediante el que dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo de dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten únicamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Tal como se usa en la presente memoria "alquilo" pretende incluir tanto grupos hidrocarbonados alifáticos saturados lineales y ramificados que contienen de 1 a 20 carbonos, preferiblemente 1 a 10 carbonos, más preferiblemente 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, y similares, así como grupos que incluyen opcionalmente sustituido de 1 a 4 sustituyentes, tales como halo, por ejemplo F, Br, Cl o I o CF_3, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hidroxi, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio.

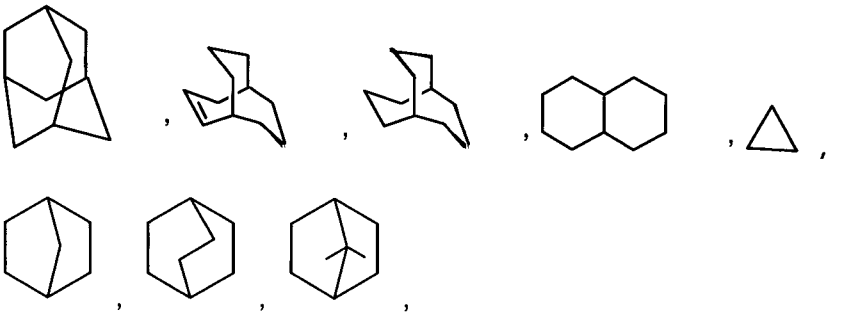
A menos que se indique de otro modo, el término "alquenilo", tal como se usa en la presente memoria, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferiblemente de 2 a 12 carbonos, y más preferiblemente de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis dobles enlaces en la cadena

normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, concretamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo indicados en la presente memoria.

A menos que se indique de otro modo, el término "alquinilo", tal como se usa en la presente memoria, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferiblemente de 2 a 12 carbonos y más preferiblemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la cadena normal, tales como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, concretamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxi, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo indicados en la presente memoria.

A menos que se indique de otro modo, el término "cicloalquilo", como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos de hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que

contienen 1 ó 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 10 anillos, preferiblemente de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman el anillo, preferiblemente de 3 a 15 carbonos, más preferiblemente de 3 a 10 carbonos, que forman el anillo y que pueden estar condensados con 1 ó 2 anillos aromáticos como se ha descrito para arilo, incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclohexenilo,



cualquiera de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo.

Cuando los grupos alquilo que se han definido anteriormente tienen enlaces sencillos para la unión con otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alquileno" y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquilo".

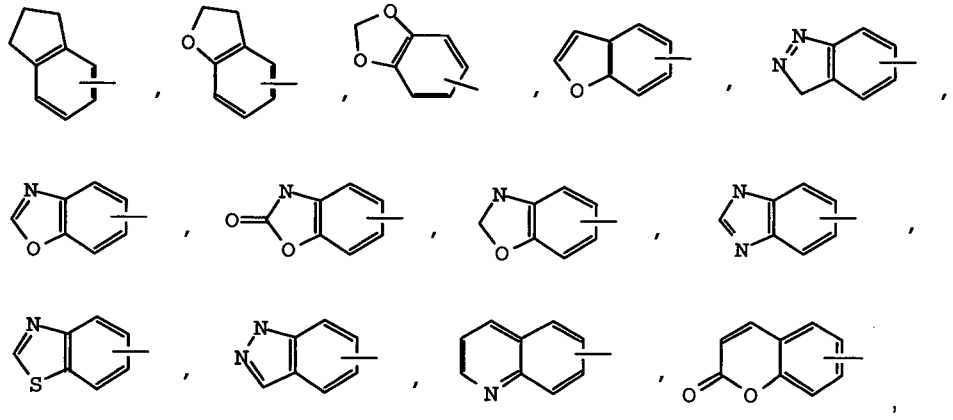
Cuando los grupos alquenilo que se han definido anteriormente y los grupos alquinilo que se han definido anteriormente, respectivamente, tienen enlaces sencillos para la unión en dos átomos de carbono diferentes, se

denominan "grupos alquenileno" y "grupos alquinileno", respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquenilo" y "alquinilo".

"Halo" o "halógeno" tal como se usa en presente memoria, se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo; y "haloalquilo" pretende incluir tanto grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena ramificada y lineal, por ejemplo CF_3, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con uno o más halógenos (por ejemplo, $-C_vF_w$, donde v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)).

A menos que se indique de otro modo, el término "arilo", como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tales como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente de 1 a 3 anillos adicionales condensados con un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo,

por ejemplo



y puede estar opcionalmente sustituidos a través de átomos de carbono

disponibles con 1, 2 ó 3 sustituyentes, por ejemplo, hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, amino sustituido, donde el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos de arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo indicados en la presente memoria.

A menos que se indique de otro modo, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi", como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unido a un átomo de oxígeno.

A menos que se indique de otro modo, el término "amino", como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar además sustituidos con un ácido carboxílico y/o

cualquiera de los grupos R^1 o sustituyentes para R^1 que se han descrito antes. Además, los sustituyentes amino pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos formando 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxi.

A menos que se indique de otro modo, el término "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio", como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unido a un átomo de azufre.

A menos que se indique de otro modo, el término "alquilamino inferior", "alquilamino", "arilamino" o "arilalquilamino", como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, arilo o arilalquilo anteriores unido a un átomo de nitrógeno.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "heterociclilo", "sistema heterocíclico" o "anillo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico, monocíclico, bicíclico o tricíclico, estable, de 3 a 14 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático) y que consta de átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, NH, O y S, incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier

heteroátomo o átomo de carbono, que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos sobre carbono o sobre un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternarizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O del heterociclo supera 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Tal como se usa en la presente memoria, el término "sistema heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar un anillo aromático, heterocíclico, monocíclico de 5 a 7 miembros, bicíclico o bicíclico de 7 a 10 miembros, estable, que consta de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, O y S y es de naturaleza aromático.

Ejemplos de heterociclos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 1H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalonilo, carbazolilo, 4a*H*-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-

oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. En otro aspecto de la invención, los heterociclos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, piridinilo, tiofenilo, furanilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiafenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, isoidolilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pirrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo y pirimidinilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillo condensado que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Son ejemplos de heteroarilos 1H-*indazol,* 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, indolilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo,

dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinil (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, y xantenilo. En otro aspecto de la invención, son ejemplos de heteroarilos indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazalonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo.

El término "heterociclilalquilo" o "heterociclilo", tal como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos

heterociclilo como se han definido anteriormente unidos a través de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena alquilo.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo", tal como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente unido a través de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena alquilo, alquileno o alquenileno como se ha definido anteriormente.

El término "ciano", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -CN.

El término "nitro", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo $-NO_2$.

El término "hidroxi", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo OH.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin inducir una toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesiva u otro problema o complicación, según una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto de partida se modifica fabricando sales de adición de ácidos o bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales

como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de partida formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, bisulfato y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto de partida que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Algunas listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985), cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula I) es un profármaco que se encuentra dentro del alcance y espíritu de la invención.

El término "profármacos", como se emplea en la presente memoria, incluye ésteres y carbonatos formados por reacción de uno o más hidroxilos de compuestos de fórmula I con agentes acilantes de alquilo, alcoxi o arilo sustituido, empleando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y similares.

En la técnica se conocen bien diversas formas de profármacos y se describen en:

a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth y col., Capítulo. 31 (Academic Press, 1996);

b) *Design of Prodrugs*, publicado por H. Bundgaard (Elsevier, 1985);

c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard–Larson and H. Bundgaard, eds. Capítulo 5, páginas 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y

d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer (Wiley-VCH, 2003).

Dichas referencias se incorporan en la presente memoria como referencia.

Además, los compuestos de fórmula I, después de su preparación, se aíslan y purifican preferiblemente para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor que 99% de compuesto de fórmula I (compuesto I "sustancialmente puro"), que luego se usa o formula como se describe en la presente memoria. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de la fórmula I también se incluyen en la presente memoria como parte de la presente invención.

Se incluyen todos los estereoisómeros de los compuestos de la

presente invención, en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, incluyendo uno cualquiera de los sustituyentes R, y/o mostrar polimorfismo. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas, o en mezclas de las mismas. Los procedimientos para su preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereoisómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoisoméricos o enantioméricos, éstos pueden separarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Además, los compuestos de fórmula I pueden existir en forma tautomérica. Dichas formas tautoméricas de la fórmula I también se incluyen en la presente memoria como parte de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para aguantar el aislamiento, manipulación y almacenamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención junto con otros ingredientes activos para inhibir la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I o para tratar o prevenir de forma eficaz trastornos metabólicos u otros.

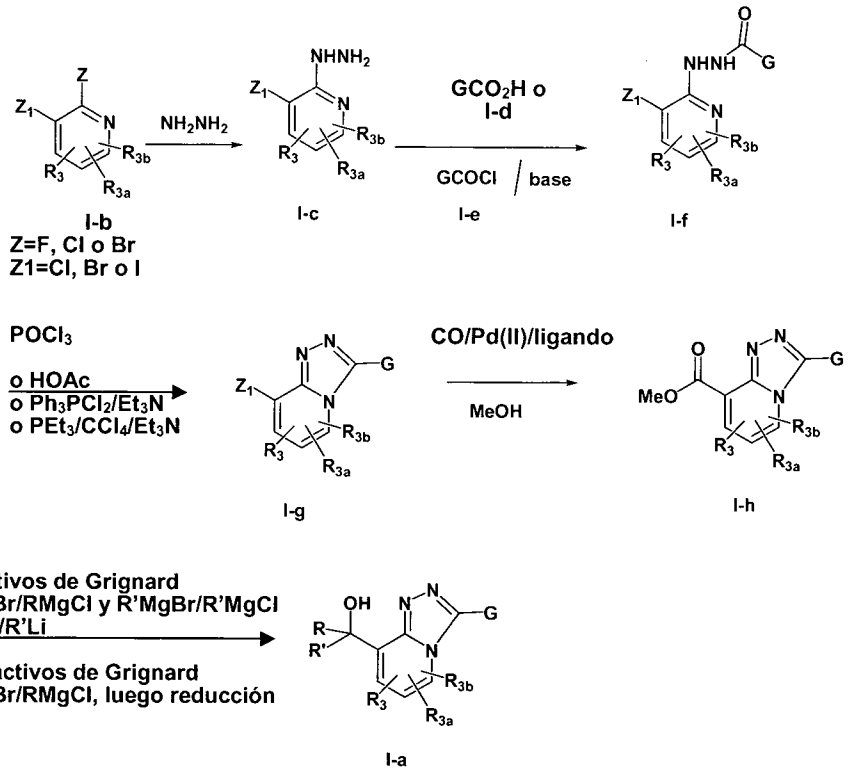
Tal como se usa en la presente memoria, "tratar" o "tratamiento" incluye

el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir la aparición del estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no se ha diagnosticado que lo tenga; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado de enfermedad.

SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y en su descripción, así como en procedimientos de bibliografía relevante que se pueden usar por un experto en la técnica. Reactivos y procedimientos ejemplo para estas reacciones aparecen en la presenta más adelante y en los Ejemplos de trabajo.

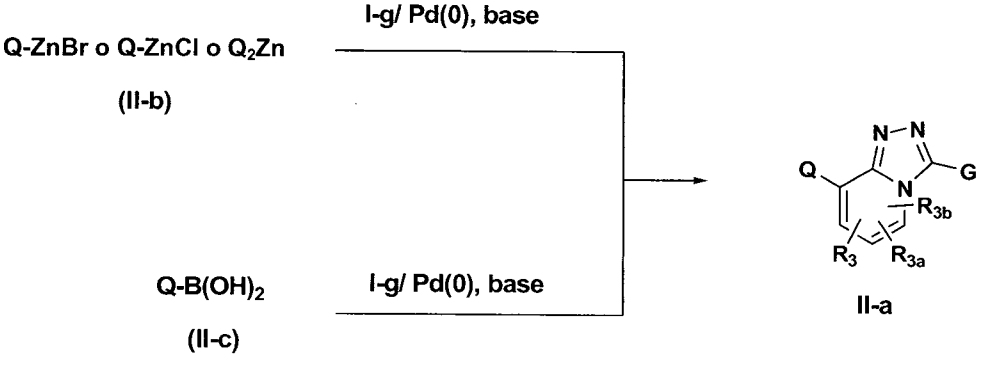
ESQUEMA I



El Esquema I describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I-a (un subgrupo de compuestos de fórmula I). Se puede obtener un intermedio I-b de fluoro, cloro o bromopiridina de forma comercial, prepararse por procedimientos conocidos en la bibliografía o por procedimientos conocidos por un experto en la técnica. La reacción de un compuesto de fórmula I-b con hidrazina se llevó a cabo a una temperatura elevada para proporcionar un intermedio I-c. La acilación de un intermedio I-c con un ácido I-d usando un grupo apropiado de reactivos de acoplamiento de amidas tales como NMM/cloroformiato de isobutilo, EDAC/HOBT u otros reactivos descritos en Bodanszky, M., *The Practice of Peptide Synthesis* 2ª Ed. (Spring-Verlag, 1993) proporciona un intermedio I-f hidrazida. Como alternativa, la hidrazida I-c

se puede preparar a partir de la reacción de I-c y un cloruro de ácido I-e en presencia de una base apropiada como DIEA o TEA. La formación de 1,2,4-triazolopiridina I-g se puede conseguir a partir de la reacción de I-f con Et_3P/CCl_4 en presencia de una base tal como TEA/base de Hunig, o con Ph_3PCl_2 en presencia de una base tal como TEA. La formación de 1,2,4-triazolopiridina I-g también se puede llevar a cabo a partir de I-f en presencia de ácido acético a temperatura elevada, bien por calentamiento convencional o un reactor de microondas. Como alternativa, la formación de 1,2,4-triazolopiridina I-g se puede conseguir a partir de la reacción de I-f con $POCl_3$ a una temperatura elevada o por otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica. La formación de 1,2,4-triazolopiridina carboxilato de metilo I-h se puede conseguir por reacción de carbonatación catalizada por paladio en presencia de CO y metanol. El éster I-h se puede tratar con reactivos de Grignard o reactivos de organolitio para generar carbinol I-a, o tratarse con reactivo de Grignard y seguidamente reducción usando reactivo tal como $NaBH_4$ para generar el compuesto hidroxilado I-a (R'=hidrógeno), o por otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

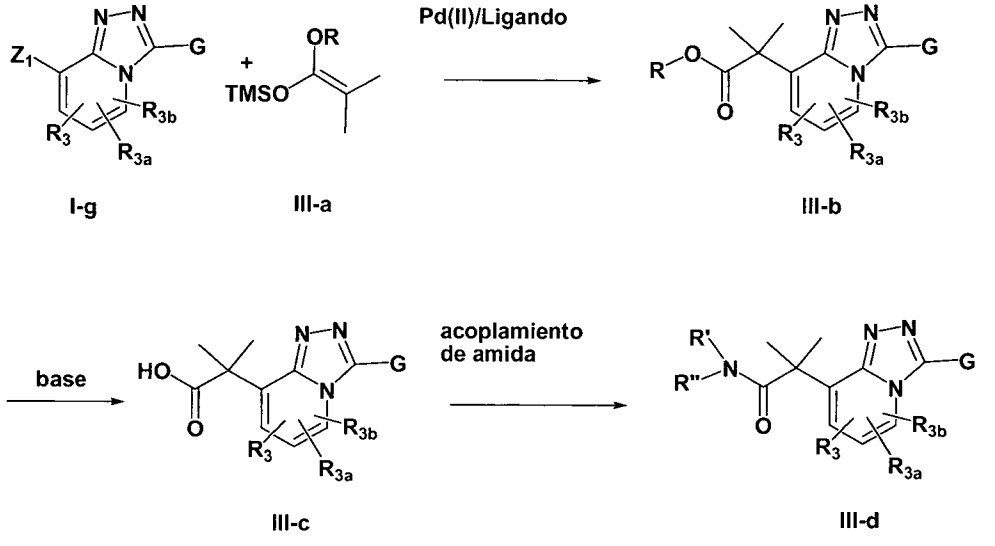
ESQUEMA II



II-a

El Esquema II describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula II-a (un subgrupo de compuestos de fórmula I). Los reactivos II-b y/o II-c se pueden obtener de forma comercial, prepararse por procedimientos conocidos en la bibliografía o por otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica. La formación de un compuesto II-a se puede obtener por reacción de acoplamiento de reactivos de cinc II-b o ácido bórico II-c con un intermedio I-g sustituido con bromo, cloro o yodo (Z_1 es Br, Cl o I) en presencia de catalizador de paladio. Las reacciones se pueden llevar a cabo a temperatura ambiente, o con calentamiento, o realizarse en un reactor de microondas.

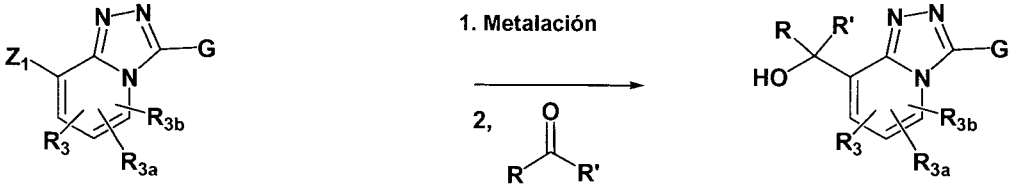
ESQUEMA III



El Esquema III describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula III-b, III-c y III-d (un subgrupo de compuestos de fórmula Iaa). La formación del compuesto III-b se puede obtener por reacción de acoplamiento de III-a con un intermedio I-g sustituido con bromo o yodo (Z1 es Br, I) en presencia de catalizador de paladio y una base tal como carbonato potásico y

fluoruro de cinc a temperatura elevada. Las reacciones se pueden llevar a cabo con un procedimiento convencional o realizarse en un reactor de microondas (*J. Am. Chem. Soc.*, 125:11176 (2003)). Como alternativa, el compuesto III-b se puede preparar por otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica. El ácido III-c se puede obtener hidrolizando III-b usando base tal como LiOH. La formación de la amida III-d se puede conseguir acoplando el ácido III-c con una amina R'R"NH usando un grupo apropiado de reactivos de acoplamiento tales como NMM/cloroformiato de isobutilo, EDAC/HOBT u otros reactivos descritos en Bodanszky, M., *The Practice of Peptide Synthesis,* 2ª Ed. (Spring-Verlag, 1993). Como alternativa, se puede preparar una amida III-d a partir de la reacción de un compuesto de fórmula III-b y una amina a temperatura elevada, o por otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

ESQUEMA IV

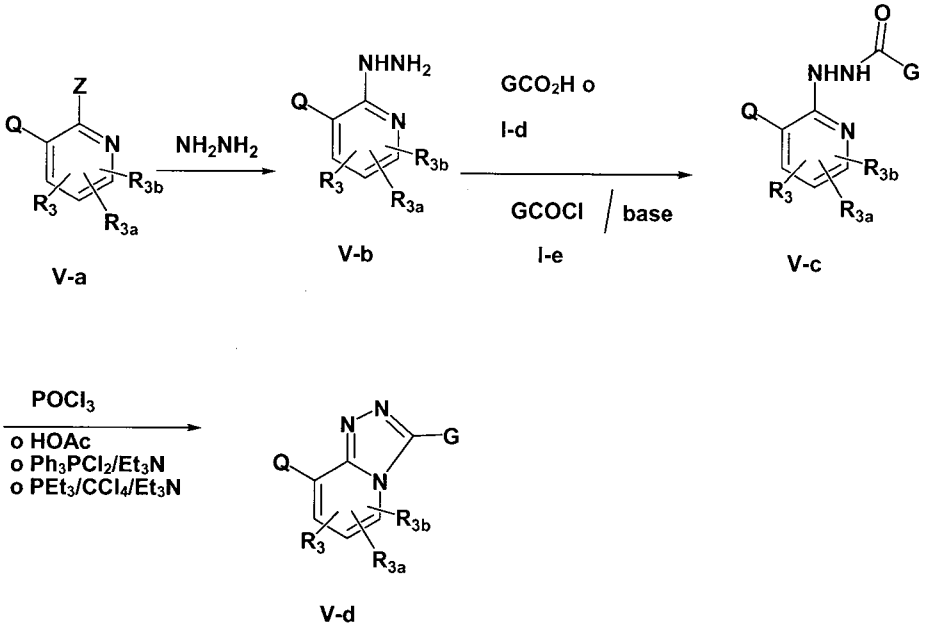


I-g IV-a IV-b

El Esquema IV describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula IV-b (un subgrupo de compuestos de fórmula Iaa o Iee). La formación de un compuesto IV-b se puede obtener por metalación (intercambio metal-halógeno) de I-g usando reactivo de alquil metal tal como BuLi o cloruro de isopropilmagnesio, seguido por la adición de aldehído o cetona IV-a para generar IV-b. Como alternativa, el compuesto IV-b se puede preparar por otros

procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

ESQUEMA V

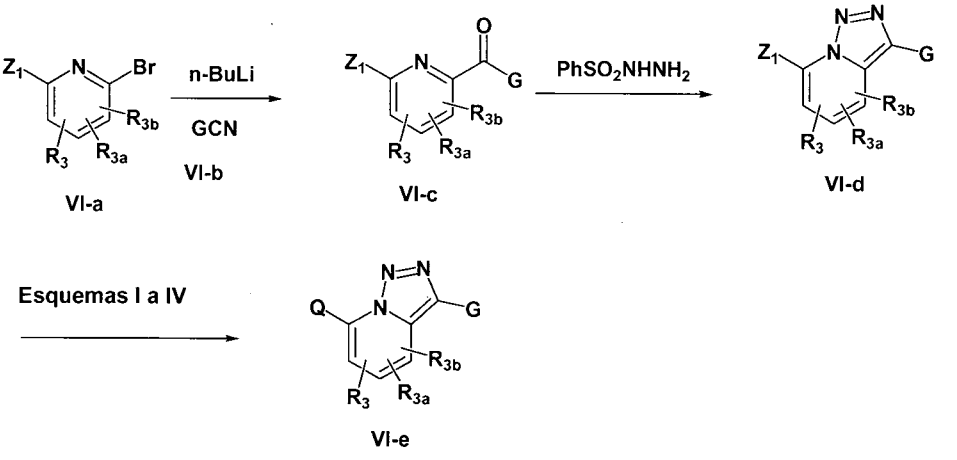


V-a V-b V-c V-d

El Esquema V describe un procedimiento alternativo para preparar compuestos de fórmula V-d (un subgrupo de compuestos de fórmula Iaa o Iee). Se puede obtener un intermedio V-a de fluoro, cloro o bromopiridina de forma comercial, prepararse por procedimientos conocidos en la bibliografía o por otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica. La reacción de un compuesto de fórmula I-a con hidrazina en un disolvente adecuado tal como 1-propanol o alcohol isopropílico puede llevarse a cabo a una temperatura elevada para proporcionar un intermedio V-b. Puede aislarse V-b directamente o por una forma de sal adecuada (por ejemplo, sal HCl). La acilación de un intermedio V-b con un ácido I-d usando un grupo apropiado de reactivos de acoplamiento de amida tales como NMM/cloroformiato de

isobutilo, EDAC/HOBT u otros reactivos descritos en Bodanszy M., *The Practice of Peptide Synthesis,* 2ª Ed. (Spring-Verlag, 1993) proporciona un intermedio V-c hidrazida. Como alternativa, se puede preparar una hidrazida V-c a partir de la reacción de un compuesto de fórmula V-b y un cloruro de ácido I-e (que puede prepararse por reacción del ácido I-d con cloruro de oxalilo) en presencia de un disolvente adecuado tal como tolueno, DMF o THF) en presencia de una base apropiada tal como NaOH, K_2CO_3, DIEA o TEA. La formación de 1,2,4-triazolopiridina II-a se puede conseguir a partir de la reacción de V-c con Et_3P/CCl_4 en presencia de una base tal como TEA/base de Hunig, o Ph_3PCl_2 en presencia de una base tal como TEA o DIEA. La formación de 1,2,4-triazolopiridina II-a también se puede conseguir a partir de V-c en presencia de un ácido carboxílico, tal como ácido acético, ácido *p*-tósico, ácido benzoico, ácido 2-, 3- o 4-clorobenzoico, ácido 4-fluorobenzoico, ácido 2-clorobencenoacético, ácido 2- o 4-metilbenzoico, ácido 4-metoxibenzoico, ácido 2,6-dimetilbenzoico, ácido 2,6-dimetoxibenzoico, ácido 2-metilpropiónico y ácido 2,2-dimetilpropanoico, en un disolvente, tal como tolueno, a una temperatura elevada, tal como la temperatura de reflujo, bien en un procedimiento convencional o en un reactor de microondas, para producir la 1,2,4-triazolopiridina V-d. Como alternativa, la formación de la 1,2,4-triazolopiridina V-d se puede conseguir a partir de la reacción de V-c con $POCl_3$ a una temperatura elevada o por otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

ESQUEMA VI



El Esquema VI describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula **VI-e** (un subgrupo de compuestos de fórmula Idd). Se puede obtener un intermedio **VI-a** bromopiridina de forma comercial, prepararse por procedimientos conocidos en la bibliografía o por otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica. El tratamiento de un compuesto de fórmula **VI-a** con *n*-BuLi u otros reactivos de metalación seguido por adición de un compuesto **VI-b** proporciona un intermedio **VI-c** cetona. La formación de una 1,2,3-triazolopiridina **VI-d** se puede conseguir por la reacción de un compuesto **VI-c** y bencenosulfonohidrazida en presencia de una base tal como morfolina (*Tetrahedron*, 53:8257-8268 (1997)), o por otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica seguido de ciclación con un reactivo tal como diacetato de yodobenceno. La formación de un compuesto **VI-e** se puede conseguir usando transformaciones similares descritas en los Esquemas I a IV, o por otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos de trabajo sirven para ilustrar con más detalle, pero no para limitar, algunas de las realizaciones preferidas de la presente invención.

GENERAL

El término HPLC se refiere a cromatografía líquida de alta resolución Shimadzu con uno de los siguientes procedimientos:

Procedimiento A: Columna de 5 micrómetros YMC o Phenomenex C18 de 4,6 X 50mm usando un gradiente de 4 minutos de 0-100% de disolvente B [90% de MeOH:10% de H_2O:0,2% de H_3PO_4] y 100-0% de disolvente A [10% de MeOH:90% de H_2O:0,2% de H_3PO_4] con un caudal de 4 ml/min y un 1 min. de mantenimiento, un detector ultravioleta (UV) ajustado a 220 nm.

Procedimiento B: Columna Phenomenex S5 ODS de 4,6 x 30 mm, elución con gradiente de 0-100% de B/A durante 2 min (disolvente A = 10% de MeOH/H_2O que contiene TFA al 0,1%, disolvente B = 90% de MeOH/H_2O que contiene TFA al 0,1%), caudal 5 ml/min, detección UV a 220 nm.

Procedimiento C: Columna YMC S7 ODS de 3,0 x 50 mm, elución con gradiente de 0-100% de B/A durante 2 min (disolvente A = 10% de MeOH/H_2O que contiene TFA al 0,1%), disolvente B = 90% de MeOH/H_2O que contiene TFA al 0,1%), caudal 5 ml/min, detección UV a 220 nm.

El término HPLC preparativa se refiere a un sistema automatizado Shimadzu HPLC que usa una mezcla de disolvente A (10% de MeOH/90% de H_2O/0,2% de TFA) y disolvente B (90% de MeOH/10% de H_2O/0,2% de TFA). Las columnas preparativas se rellenaron con resina de 5 micrómetros YMC o

Phenomenex ODS C18 o equivalente.

PROCEDIMIENTO PARA CARACTERIZAR LAS FORMAS DE CRISTAL

Datos de Cristales Individuales

Se usó un difractómetro Bruker SMART 2K CCD equipado con radiación con Cu Kα monocromada con grafito, (λ = 1,54056 Å) para recoger los datos de difracción a temperatura ambiente. Se recogió un conjunto completo de datos usando el modo de exploración ω en el intervalo de 2θ con una distancia cristal a detector de 4,98 cm. Una corrección de absorción empírica utilizaba la rutina SADABS asociada con el difractor (Bruker AXS. 1998, SMART and SAINTPLUS. Area Detector Control and Integration Software, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA). Los parámetros celulares unitarios finales se determinaron usando el conjunto entero de datos.

Todas las estructuras se resolvieron por procedimientos directos y se refinaron por las técnicas de matriz completa de mínimos cuadrados, usando el paquete de software SHELXTL (Sheldrick, GM. 1997, SHELXTL. Structure Determination Programs. Versión 5.10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, Estados Unidos.). La función minimizada en los refinamientos era $\Sigma_w(|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\Sigma\ ||F_o| - |F_c||/\Sigma\ |F_o|$ mientras que $R_w = [\Sigma_w(\ |F_o| - |F_c|)^2/\Sigma_w\ |F_o|^2]^{1/2}$, donde w es una función de ponderación apropiada basada en errores en las intensidades observadas. Los mapas de de Fourier de diferencia se examinaron en todas las etapas de refinamiento. Todos los que no eran átomos de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento térmico anisotrópicos. Los átomos de hidrógeno asociados con uniones de hidrógeno se situaron en los mapas de de Fourier de diferencia finales mientras que las posiciones de los otros átomos de hidrógeno se calcularon a

partir de la geometría idealizada con longitudes de enlaces y ángulos convencionales. Se les asignaron factores de temperatura isotrópicos y se incluyeron en los cálculos de factores estructurales con parámetros fijos.

Como alternativa, se recogieron datos de monocristal en un difractómetro Bruker-Nonius[1] CAD4 serial. Se obtuvieron parámetros celulares unitarios a través de análisis de mínimos cuadrados de los ajustes experimentales del difractómetro de 25 reflexiones de alto ángulo. Las intensidades se midieron usando radiación con Cu Kα (λ = 1,5418 Å) a una temperatura constante con la técnica de exploración de variables θ-2θ y se corrigieron sólo para factores de polarización de Lorentz. Los recuentos de fondo se recogieron en los extremos de la exploración durante la mitad del tiempo de exploración. Como alternativa, se recogieron datos de monocristal en un sistema Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 usando radiación con Cu Kα (λ = 1,5418 Å). El indexado y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se realizaron con el paquete de software HKL2000[2] en la distribución de programas Collect.[3] como alternativa, se recogieron datos de monocristal en un sistema Bruker-AXS APEX2 CCD usando radiación con Cu Kα (λ = 1,5418 Å). El indexado y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se realizaron con el paquete de software/distribución de programa APEX2[4].

Cuando se indica, los cristales se enfriaron en la corriente fría de un sistema Oxford cryo[5] durante la recolección de datos.

---

[1] BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA
[2] Otwinowski, Z. y col., *Macromolecular Crystallography*, Academic, NY, publ., Carter, W.C., Jr. y col., eds., Vol. 276, páginas 307-326 (1997).
[3] Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B.V., 1998.
[4] APEX2 Data collection and processing user interface: *APEX2 User Manual*, Vol. 27; BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA.
[5] Oxford Cryosystems Cryostream cooler: Cosier, J. y col., *J. Appl. Cryst.*, 19:105 (1986).

Las estructuras se resolvieron por procedimientos directos y se refinaron en base a las reflexiones observadas usando el paquete de software SDP[6] con modificaciones locales menores o los paquetes cristalográficos MAXUS[7] o SHELXTL[4,]

Los parámetros atómicos derivados (coordinados y factores de temperatura) se refinaron a través de matriz completa de mínimos cuadrados. La función minimizada en los refinamientos era $\Sigma_w(|F_o| - |F_c|)^{2,}$ R se define como $\Sigma ||F_o| - |F_c||/\Sigma |F_o|$ mientras que $R_w = [\Sigma_w(|F_o| - |F_c|)^2/\Sigma_w |F_o|^2]^{1/2}$ donde w es una función de ponderación apropiada basada en las intensidades observadas. Los mapas de diferencia se examinaron en todas las etapas de refinamiento. Se introdujeron hidrógenos en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero no se varió ningún parámetro de hidrógeno.

PXRD

Los datos de difracción de rayos X de polvo (PXRD) se obtuvieron usando un Bruker C2 GADDS (General Area Detector Diffraction System). La radiación fue Cu Kα (40 KV, 50mA). La distancia muestra-detector era de 15 cm. Se pusieron muestras de polvo en capilares de vidrio cerrados herméticamente de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se centrifugó durante la recolección de datos. Los datos se recogieron para $3 \leq 2\theta \leq 35°$ con un tiempo de exposición de muestra de la menos 2000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes se integraron para crear un patrón de XRPD

[6] SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716. Scattering factors, including *f'* and *f''*, in the SDP software were taken from the "International Tables for Crystallography" (Kynoch Press, Birmingham, England, 1974), Vol. IV, Tables 2.2A and 2.3.1.

unidimensional tradicional con un tamaño de etapa de 0,02 grados 2θ en el intervalo de 3 a 35 grados 2θ.

Como alternativa, los datos de difracción de rayos X de polvo (PXRD) se obtuvieron usando un goniómetro de plataforma chi manual Bruker GADDS. Se pusieron muestras de polvo en capilares de vidrio con paredes finas de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se centrifugó durante la recolección de datos. La distancia muestra-detector era de 17 cm. La radiación fue con Cu Kα (λ = 1,5418 Ang). Los datos se recogieron para $3<2\theta<35^{\circ}$ con un tiempo de exposición de muestra de al menos 300 segundos.

DSC

Los experimentos de calorimetría de exploración diferencial (DSC) se realizaron en un TA Instruments™ modelo Q2000, Q1000 o 2920. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) se pesó en un recipiente de aluminio y se registró con exactitud de una centésima parte de un miligramo, y se transfirió al DSC. El instrumento se purgó con gas nitrógeno a 50 ml/min. Los datos se recogieron entre la temperatura ambiente y 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min. El cuadro se hizo con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

TGA

Los experimentos de análisis gravimétrico térmico (TGA) se realizaron en un TA Instruments™ modelo Q500 o 2950. La muestra (aproximadamente 10-30 mg) se puso en un recipiente de platino perforada previamente. El peso

[7] MaXus solution and refinement software suite: Mackay, S. y col., maXus: a computer program for the solution and refinement of crystal structures from diffraction data.

de la muestra se midió por el instrumento con una exactitud de una centésima parte de un miligramo. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100 ml/min. Los datos se recogieron entre la temperatura ambiente y 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min.

Sorción de Humedad

Las isotermas de sorción de humedad se recogieron en un VTI SGA-100 Symmetric Vapor Analyzer usando aproximadamente 10 mg de muestra. La muestra se secó a 60°C hasta que se obtuvo una pérdida de velocidad de 0,00055 en peso/min durante 10 minutos. La muestra se ensayó a 25°C y a una RH del 3 ó 4, 5, 15, 25, 35, 45, 50, 65, 75, 85 y 95%. Se alcanzó el equilibro en cada RH cuando se consiguió la velocidad de 0,0003% en peso/min durante 35 minutos o un máximo de 600 minutos.

ABREVIATURAS

En los ejemplos y resto de la memoria se emplean las siguientes abreviaturas:

Ph = fenilo

Bn = bencilo

i-Bu = iso-butilo

Me = metilo

Et = etilo

Pr = propilo

Bu = butilo

AIBN = 2,2'-Azobisisobutironitrilo

Ac. = acuoso

Boc o BOC = *terc*-butoxicarbonilo

Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo

CO = monóxido de carbono

DCM = diclorometano

DEAD = Azodicarboxilato de dietilo

DIAD = Azodicarboxilato de diisopropilo

DIEA = N,N-diisopropiletilamina

DMA = N,N-dimetilacetilamida

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

EtOAc = acetato de etilo

EDAC = clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-[(3-(dimetil)amino)propil])-3-etilcarbodiimida)

FMOC = fluorenilmetoxicarbonilo

HOAc o AcOH = ácido acético

HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

IPA = alcohol isopropílico o isopropanol

LAH = hidruro de litio y aluminio

MTBE = metil butil terciario éter

mCPBA = ácido 3-cloroperoxibenzoico

NMM = N-metil morfolina

NBS = N-Bromosuccinimida

n-BuLi = *n*-butil litio

Oxone® = Monopersulfato

Pd/C = paladio sobre carbón

PtO_2 = óxido de platino

Reactivo PyBOP = hexafluorfosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino fosfonio

RH = humedad relativa

$SOCl_2$ = Cloruro de tionilo

TBAF = Fluoruro de tetrabutilamonio

TBS = *terc*-Butildimetilsililo

TMS = trimetilsililo

TEA = trietilamina

TFA = Ácido trfluoracético

THF = tetrahidrofurano

equiv = equivalente(s)

min = minuto(s)

h o hr = hora(s)

l = litro

ml = mililitro

µl = micrólitro

g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

mol = mol(s)

mmol = milimol(s)

meq = miliequivalente

ta o TA = temperatura ambiente

sat o sat'd = saturado

ac. = acuoso

TLC = cromatografía de capa fina

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

HPLC Tr = tiempo de retención de la HPLC

CL/EM = cromatografía líquida de alta resolución /espectrometría de masas

MS o Espec Mas = espectrometría de masas

RMN = resonancia magnética nuclear

pf = punto de fusión

K_3PO_4 = fosfato potásico

Na_2SO_4 = sulfato sódico

SiO_2 = dióxido de silicio

EA = etilamina

Et_2O = éter dietílico

MeOH = metanol

H_3PO_4 = ácido fosfórico

$MgSO_4$ = sulfato de magnesio

$Pd(dppf)Cl_2[CH_2Cl_2]$ = bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1)

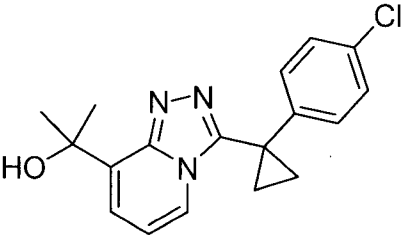
ZnF_2 = Fluoruro de Cinc

$Pd(dba)_2$ =bis(dibencilidenacetona)paladio

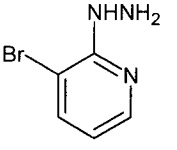
$P(tBu)_3$ =tributilfosfina

EJEMPLO 1

2-(3-(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il) propan-2-ol

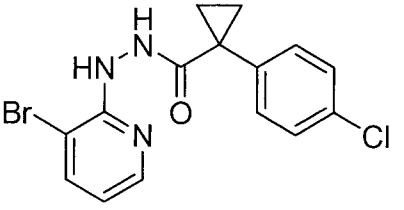


Compuesto 1A. 3-Bromo-2-hidrazinilpiridina



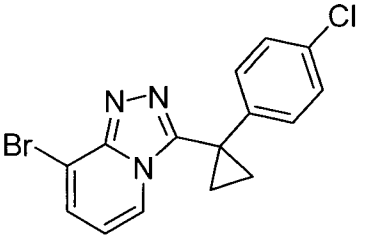
A una solución de 2-cloro-3-bromopiridina (14,5 g, 75,1 mmol) en 100 ml de dioxano se añadió hidrazina anhidra (35,4 ml, 1130 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 y luego se enfrió hasta TA. Después de eliminar la mayor parte del disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró proporcionando un residuo. La recristalización del residuo en acetato de etilo y hexanos dio el compuesto **1A** (12,9 g, 91%) como un sólido. CL/EM (m/z) = 188 (M+H)+.

Compuesto 1B. N'-(3-Bromopiridin-2-il)-1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbohidrazida



Se enfrió a 0ºC una solución agitada de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (8,71 g, 44,3 mmol) y NMM en THF (200 ml). Una vez a la temperatura establecida, se añadió gota a gota durante 10 minutos cloroformiato de isobutilo y la suspensión blanca resultante se agitó durante 1 hora. Después de este tiempo, se añadió durante 10 minutos una solución del compuesto **1A** (8,33g, 44,3 mmol) en THF (250 ml). Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Al finalizar este período, la mezcla de reacción se calentó hasta TA, a la que agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró al vacío proporcionando el compuesto **1B** (10,2 g, 27,8 mmol, 63% de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (m/z) = 366 (M+H)+.

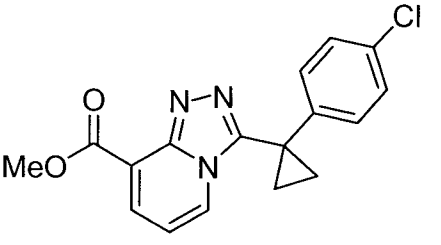
Compuesto 1C. 8-Bromo-3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



Se enfrió hasta 0ºC una solución agitada de compuesto **1B** (10 g, 27,3

mmol), tetracloruro de carbono (31,6 ml, 327 mmol y base de Hunig (28,6 ml, 164 mmol) en 275 ml de THF. Se añadió gota a gota a la solución durante 10 minutos trietilfosfina (12,1 ml, 82 mmol). Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta TA, a la que se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2x200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y luego se concentraron al vacío proporcionando un sólido amarillo. El sólido amarillo se trituró con 100 ml de acetato de etilo/hexano (2:1, v/v) y se filtró la mezcla resultante. El sólido resultante se lavó con más acetato de etilo (50 ml) y el compuesto **1C** (7,2g) se recogió por filtración como un sólido amarillo pálido. CL/EM (m/z) = 348 (M+H)+.

Compuesto 1D. 3-(1-(4-Cclorofenil)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de metilo



Se cargó un matraz de reacción a presión con compuesto **1C** (2,5 g, 7,17 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,592 g, 1,434 mmol), trietilamina (3,00 ml, 21,5 mmol) y MeOH (50 ml). La mezcla se burbujeó con CO durante 2 minutos, luego se selló y se cargó con 1,72 x 10^5 Pa de CO (gas). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C, a la que se agitó durante 24h. Después de este tiempo, se eliminó el MeOH al vacío y se añadieron 20 ml de salmuera. La

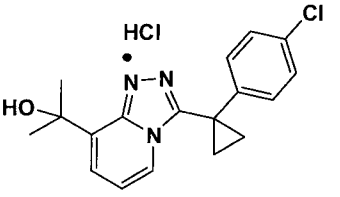
mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron proporcionando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc/hexano (0 a 100%)) proporcionando el compuesto **1D** (2,02 g) como una espuma amarillo claro. CL/EM (m/z) = 328 (M+H)+.

Ejemplo 1

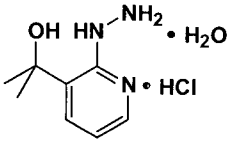
En una atmósfera de nitrógeno a TA, se cargó un tubo de microondas con una solución del compuesto **1D** (131 mg, 0,40 mmol) en 3 ml de THF, seguido por la adición de cloruro de metilmagnesio (400 µl, 3 M en THF, 1,2 mmol). Tras completarse la adición, la reacción se agitó a TA durante 1 h y luego se calentó hasta 65ºC a la que se agitó durante 6 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (3 ml) y se extrajo con EtOAc (3x5ml). Las fases orgánicas reunidas se concentraron y purificaron por cromatografía en columna (columna de gel de sílice de 40 g, desde 0% a 100% de EtOAc/Hexano) proporcionando el **Ejemplo 1** (45 mg) como una espuma blanca. CL/EM (m/z) = 328 (M+H)+. CL/EM (m/z) = 328 (M+H)+. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*): δ 1,51 (dd, *J* = 6,9, 4,8 Hz, 2H), 1,66 (dd, *J* = 6,8, 4,8 Hz, 2H,), 1,74 (s, 6H), 5,12 (s, 1H), 6,70 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,04 (dt, *J* = 12, 4,0 Hz, 2H),7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (dt, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,8, Hz, 1H). ^{13}C RMN (100,6 MHz, Cloroformo-d_6): δ 15,25, 19,83, 29,24, 72,04, 113,91, 121,02, 121,17, 127,75, 128,99, 132,73, 137,19, 138,37, 148,27, 149,23.

EJEMPLO 1G

Sal HCl de 2-(3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)propan-2-ol



Compuesto 1E. Clorhidrato de 2-(2-hidrazinilpiridin-3-il)propan-2-ol Monohidrato



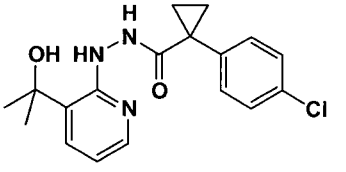
En un matraz de fondo redondo de 2,0 litros se cargó secuencialmente 2-(2-fluoropiridin-3-il)propan-2-ol (60,0 g, 386,7 mmol, 1,0 equiv.), 1-propanol (120 ml) y Na_2CO_3 (43,0 g, 405,7 mmol, 1,05 equiv.). En el matraz se cargó hidrazina monohidrato (96,8 g; 1930 mmol, 5,2 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 92-94°C. Una vez a la temperatura establecida, la mezcla de reacción se controló por HPLC hasta que se consumió el material de partida 2-(2-fluoropiridin-3-il)propan-2-ol, lo que tardó aproximadamente 24-26 h. La suspensión bifásica resultante se enfrió a 20°C y después se añadió agua seguido de tolueno (900 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se agitó a 20°C durante ~10-15 minutos. Después de este tiempo, las fases orgánica y acuosa se dejaron reposar durante 10 min y después la fase acuosa se separó. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 20% de salmuera (450 ml) y después se concentró al vacío a ~55-

60°C para proporcionar una solución de tolueno (~240 ml). La solución de tolueno se enfrió a 25°C y se añadió 1-propanol (60 ml). A la solución resultante se le añadió una solución de HCl 5-6 N en IPA (0,6 equiv.) durante un periodo de 30-40 min. Después de que se completara la adición, se añadieron un gránulo del clorhidrato de 2-(2-hidrazinilpiridin-3-il)propan-2-ol monohidrato preparado previamente (1,0% en peso) y más cantidad de solución de HCl 5-6 N en IPA (0,7 equiv.). La suspensión resultante se agitó a 20°C durante al menos 12 h y después se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de 1-propanol y tolueno (9:1, v/v, 200 ml x 3) y después se secó al vacío a la temperatura ambiente durante 4-5 h. Después de este tiempo, la torta de filtro se secó adicionalmente en atmósfera de nitrógeno a 40°C durante 2-3 h y después a la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas para proporcionar el compuesto en bruto **1E** (52,1 g, rendimiento del 60,7%, pureza de HPLC > 99% de área).

El compuesto **1E** también se recristalizó mezclando el clorhidrato de 2-(2-hidrazinilpiridin-3-il)propan-2-ol monohidrato en bruto (25 g, 113 mmol), IPA (150 ml) y 1-propanol (100,0 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml. La suspensión resultante se calentó en atmósfera de nitrógeno a 55-60°C, temperatura a la que se agitó durante ~5-10 minutos. Después de este tiempo, se añadió tolueno (100 ml). La mezcla resultante se pipeteó con clorhidrato de 2-(2-hidrazinilpiridin-3-il)propan-2-ol monohidrato (1,0% en peso) y después se añadió más cantidad de tolueno (100 ml, tolueno total, 200 ml) (el tiempo total para completar la adición fue de 30 minutos). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante aproximadamente 16 horas y después la suspensión resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con una solución de

tolueno y alcohol isopropílico (2:1, v/v, 25 ml x 2) y después se secó en una estufa de vacío a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno barriendo durante aproximadamente 16 horas para proporcionar el Compuesto **1E** recristalizado (13,4 g, recuperación del 53%, punto de fusión: 88,1-111,2°C (desc.)). IR (KBr) 3392, 3329, 3291, 3246, 3202, 3108, 2983, 1653, 1625, 1600, 1552, 1455, 1390, 1249, 1171, 1105, 1050, 963, 940, 878, 798, 788, 765, 690, 502 cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,61 (s, 6H), 6,16 (s a, 1H), 6,91 (dd, J = 7,3, 5,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,65 (s a, 2H). ^{13}C RMN (100,5 MHz, DMSO-d_6): δ 30,0, 72,0, 115,8, 129,2, 135,2, 141,8, 153,2. EMAR Compuesto **1E** (M + 1): calc. 168,1137, encontrado, 168,1137, Anál. calc. para el Compuesto **1E**: C, 43,35; H, 7,27; N, 18,95; Cl, 15,99, Encontrado: C, 43,53; H, 7,29; N, 19,06, Cl, 15,99.

Compuesto 1F. 1-(4-Clorofenil)-*N'*-(3-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)ciclopropanocarbohidrazida



A una suspensión de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (34,7 g; 177 mmol; 1,1 equiv.) en tolueno (142 ml) se le añadió DMF (124 µl; 1,6 mmol; 0,01 equiv.). Después de que se completara la adición, la suspensión se agitó a ~25°C durante ~5 minutos y después se añadió cloruro de oxalilo puro (14,8 ml; 167 mmol; 1,0 equiv.) a temperatura ambiente durante un periodo de 20 min. La suspensión resultante se agitó durante ~4 h (los sólidos se disolvieron gradualmente según avanzaba la reacción). En un matraz

separado, una mezcla del compuesto **1E** (35,5 g; 160 mmol; 1,0 equiv.) y carbonato potásico (51 g; 369 mmol; 2,3 equiv.) en THF (355 ml) se enfrió a ~5°C. Una vez a la temperatura establecida, se añadió agua (248 ml) y la mezcla bifásica se agitó durante 15 min. Al final de este periodo, la solución de cloruro de ácido se transfirió a la solución bifásica durante un periodo de 20 minutos. Después de que se completara la transferencia, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se analizó por HPLC, que indicó que la reacción se había completado. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se lavó con agua (180 ml x 2) y después se concentró por destilación al vacío a ~60°C para proporcionar una solución rica en producto (178 ml). A la solución rica en producto se le añadió tolueno (70 ml) y la solución resultante se calentó a ~70°C. Una vez a la temperatura establecida, se añadió *n*-heptano (425 ml) durante un periodo de 30 min para generar una suspensión. La suspensión se enfrió a ~20°C y se agitó durante 3 h. Después de este tiempo, la suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó con *n*-heptano (142 ml) y después se secó al vacío a TA durante 48 h para proporcionar el compuesto **1F** en bruto (51 g, rendimiento del 92%). El compuesto **1F** en bruto se suspendió en acetonitrilo (770 ml) y agua (35 ml) y la mezcla resultante se calentó a ~75°C, temperatura a la que se agitó durante 5 minutos en con el fin de conseguir una disolución completa. Después, la solución resultante se enfrió a ~60°C. Una vez a la temperatura establecida, se añadió agua (280 ml) durante un periodo de 1 hora. La suspensión resultante se enfrió a ~20°C durante un periodo de 2 h. Una vez a la temperatura establecida, la suspensión se agitó durante dos horas. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua (142 ml) y después se secaron al vacío a ~70°C para

producir el compuesto **1F** recristalizado (46 g, rendimiento del 83%). Pureza de HPLC del 99,64%.

El compuesto **1F** también se recristalizó suspendiendo el compuesto **1F** en bruto (17 g) en metanol (170 ml) y después calentando la suspensión resultante a la temperatura de reflujo con el fin de conseguir una disolución completa. Después de la disolución, se añadió agua (8,5 ml) y la suspensión resultante se enfrió a ~20°C. Una vez a la temperatura establecida, la suspensión se agitó durante aproximadamente 16 horas y después se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (68 ml) y después se secó al vacío a ~70°C para proporcionar el compuesto **1F** recristalizado (14,1 g, rendimiento del 83%, punto de fusión 191°C). IR (KBr) 3355, 3226, 2978, 1633, 1591, 1574, 1541, 1494, 1456, 1384, 1316, 1269, 1240, 1139, 1098, 978, 766, 534 cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,07 (dd, J = 6,9, 4,1 Hz, 2H), 1,44 (dd, J = 6,8, 4,0 Hz, 2H,), 1,51 (s, 6H), 5,72 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 5,6, 2,3 Hz, 2H), 7,50 (dt, J = 5,5, 2,3 Hz, 2H), 7,95 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 9,06 (dd, J = 3,3 Hz, 1H). ^{13}C RMN (100,6 MHz, DMSO-d_6): δ 14,6, 28,6, 28,8, 71,1, 114,4, 127,0, 128,4, 131,6, 131,8, 132,7, 138,7, 145,3, 155,3, 169,7. EM Compuesto **1F** (M + 1): m/e, 346,15, Anál. calc. para el Compuesto **1F**: C, 62,52; H, 5,827; N, 12,15; Cl, 10,25, Encontrado: C, 62,58; H, 5,78; N, 12,27, Cl, 10,26.

Ejemplo 1G

En un matraz de fondo redondo de 50 ml de tres bocas se calentaron una mezcla del compuesto **1F** (1,5 g, 4,34 mmol, 1,0 equiv.), tolueno (15 ml) y ácido acético (3 ml, 3,2 g, 52,4 mmol, 12,1 equiv.) a ~100-105°C, temperatura

a la que se agitó durante no menos de 35,0 h. Después de este tiempo, la mezcla se analizó por HPLC, que indicó que la reacción se había completado en > 97%. La mezcla de reacción se destiló a presión atmosférica para proporcionar un residuo (~10,0 ml). Al residuo se le añadió tolueno (15 ml) y la mezcla resultante se concentró de nuevo con destilación atmosférica hasta un volumen de ~16,5 ml. La mezcla resultante se enfrió a 20°C, temperatura a la que se agitó durante aproximadamente 16 horas. Al final de este periodo, la mezcla se diluyó con agua (12 ml) y después se añadió HCl conc. (560 µl, 6,5 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante ~10 min y después la fase orgánica se separó y se desechó. La fase acuosa se extrajo con una mezcla de tolueno/heptano (2:1, v/v, 6 ml). La fase orgánica se separó de nuevo y se desechó. A la fase acuosa se le añadió tolueno (15 ml) y la mezcla bifásica resultante se enfrió a ~5°C. Una vez a la temperatura establecida, se añadió NaOH 10 N (acuoso, 950 µl; 9,5 mmol; 2,2 equiv.) para ajustar el pH a ~14. Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se agitó durante 15 min y después las fases orgánica y acuosa se separaron. La fase orgánica se lavó con NaCl al 10% en peso (acuoso, 7,5 ml) y después se diluyó con tolueno (7,5 ml). La mezcla resultante se concentró por destilación atmosférica hasta un volumen final de ~13,5 ml. Esta solución se enfrió a ~20°C y después se añadió lentamente una mezcla (~0,5 ml, 0,4 equiv.) de HCl conc. (560 µl, acuoso, 6,5 mmol; 1,5 equiv.) en IPA (1,5 ml) seguido de un gránulo del Ejemplo **1G** (7,9 mg, 0,5%). A la suspensión clara resultante se le añadió el resto (~1,5 ml, 1,1 equiv.) de la mezcla de HCl conc./IPA durante un periodo de 10 minutos. Después de que se completara la adición, la suspensión resultante se agitó a ~20°C durante aproximadamente 16 horas. Al

final de este periodo, la suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó con tolueno (5 ml) y después se secó al vacío para producir el **Ejemplo 1G** en bruto, Pureza de HPLC del 99,29%, 1,2 g, en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento = 72,8%.

Como alternativa, el **Ejemplo 1G** puede prepararse como se indica a continuación:

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml se calentó una mezcla del compuesto **1F** (1,0 g, 2,95 mmol, 1 equiv.), tolueno (5,1 ml) y ácido acético (1,7 ml, 1,8 g, 29,5 mmol, 10 equiv.) a ~100°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con tolueno (15 ml). La mezcla resultante se concentró por destilación a ~110°C para proporcionar una solución con un volumen final de ~8,0 ml. Esta solución se enfrió a ~20°C y después se añadió una solución (~0,5 ml, 0,5 equiv.) de HCl conc. (540 µl, acuoso, 6,3 mmol, 2,1 equiv.) en alcohol isopropílico (1,5 ml). Después de que se completara la adición, se añadió un gránulo del Ejemplo **1G** (11,8 mg) para generar una suspensión clara. A la suspensión clara se le añadió el resto (~1,5 ml, 1,6 equiv.) de la mezcla de HCl conc./IPA durante un periodo de 3 minutos. La suspensión resultante se agitó a ~20°C durante aproximadamente 16 horas. Al final de este periodo, la suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó con tolueno (4 ml) y después se secó al vacío para producir el **Ejemplo 1G** en bruto, ~1,0 g, Pureza del HPLC del 99,13%, en forma de un sólido de color blanco.

Preparación de la Forma Cristalina N-1 del Ejemplo 1G

El Ejemplo 1G en bruto (1,15 g) se disolvió en EtOH (7,5 ml) a ~65°C. Después de la disolución, se añadieron *n*-heptano (7,5 ml) y un cristal seminal del Ejemplo **1G** para generar un lecho seminal, y la suspensión clara resultante se agitó durante ~10 min. Después de este tiempo, se añadió más cantidad de *n*-heptano (15 ml) durante un periodo de 15 min. Esta suspensión resultante se agitó a 65°C durante 30 min y después se enfrió a ~20°C, temperatura a la que se agitó durante no menos de 16 horas. Al final de este periodo, la suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó con etanol al 10% en *n*-heptanos (5 ml) y después se secó en una estufa de vacío a 45°C durante aproximadamente 16 horas para producir el Ejemplo 1G (1,0 g, rendimiento del 63,9%) en forma de un sólido de color blanco. El material se analizó por los procedimientos descritos anteriormente y se determinó que era un material cristalino. Al material cristalino se le asignó la forma N-1. ^{1}H RMN (600,1 MHz, CD_3OD-d_4): δ 1,74 (s, 6H), 1,74, 1,82 (solapado, dd, *J* = 7,6, 5,1 Hz, 2H, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,51 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 6,8, 0,9 Hz, 1H). ^{13}C RMN (125,8 MHz, CD_3OD-d_4): δ 16,1, 20,6, 30,5, 72,6, 119,9, 125,0, 129,6, 130,4, 133,6, 134,6, 136,3, 138,3, 144,5, 150,0.

Como alternativa, la forma cristalina N-1 del Ejemplo **1G** se preparó a partir del **Ejemplo 1G** en bruto como se indica a continuación:

El Ejemplo 1G en bruto (~1,0 g) se disolvió en EtOH (5 ml) a ~65°C. Después de la disolución, se añadió *n*-heptano (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante ~10 min. para generar un lecho seminal. La suspensión clara se agitó durante ~10 min y después se añadió más cantidad de *n*-heptano (7,5 ml)

durante un periodo de 15 minutos. Después de que se completara la adición, la suspensión se agitó durante 30 minutos y después se enfrió a ~20°C, temperatura a la que se agitó durante aproximadamente 16 horas. Al final de este periodo, la suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó con etanol al 10% en *n*-heptanos (5 ml) y después se secó en una estufa de vacío a 45°C durante aproximadamente 16 horas para producir el Ejemplo 1G (0,8 g, rendimiento del 72,4%) en forma de un sólido de color blanco. Pureza del HPLC del 99,83% en área. Se determinó que el sólido tenía propiedades físicas similares a las que se han descrito anteriormente.

Preparación de la Forma Cristalina N-2 del Ejemplo 1G

El **Ejemplo 1G** en bruto (318 mg) se disolvió en tolueno (1,8 l) a 90°C. La solución resultante se agitó a 90°C durante 30 min y después se enfrió lentamente a 20°C durante 3 horas. Una vez a la temperatura establecida, el baño de refrigeración se retiró y la suspensión resultante se agitó durante aproximadamente 16 horas. Después de este tiempo, el sólido de color blanco resultante se recogió por filtración y se secó a 30°C en una estufa de vacío durante aproximadamente 16 horas para proporcionar 220 mg de material. El material se analizó por PXRD y se determinó que era un material cristalino. Al material cristalino se le asignó la forma N-2.

Como alternativa, la forma cristalina N-2 del Ejemplo **1G** se preparó a partir del **Ejemplo 1G** en bruto como se indica a continuación:

El **Ejemplo 1G** en bruto (100 mg) se disolvió en MTBE (0,6 l) a 75°C. La solución resultante se agitó a 75°C durante 20 minutos y después se enfrió

lentamente a 20°C durante 2,5 horas. Una vez a la temperatura establecida, el baño de refrigeración se retiró y la suspensión resultante se agitó durante aproximadamente 16 horas. Después de este tiempo, el sólido de color blanco resultante se recogió por filtración y se secó a 30°C en una estufa de vacío durante aproximadamente 16 horas para proporcionar un sólido. Se determinó que el sólido tenía propiedades físicas similares a las de la forma N-2 descrita anteriormente.

Las formas cristalinas del Ejemplo **1G** se prepararon y se muestran en forma de tabla como **Ejemplos 1G(a)** y **1G(b)** mostrados en la Tabla 1 a continuación. Dichas formas cristalinas comprenden cristales de las formas N-1 y N-2. Las formas del Ejemplo **1G** se analizaron usando uno o más de los procedimientos de ensayo descritos anteriormente en este documento.

TABLA 1

Ejemplo	Forma	Disolventes	Tipo
1G(a)	N-1	Butanol	Cristal Puro
1G(b)	N-2	IPA/MeOH/Tolueno/MTBE	Cristal Puro

EJEMPLO 1G(a)

Mediciones de rayos X de Cristales Individuales

Siguiendo el procedimiento de Datos de Cristales Individuales anterior, a continuación se muestran las dimensiones celulares individuales aproximadas en Ángstroms (Å), medidas a una temperatura de muestra de temperatura ambiente, así como el volumen celular cristalino (V), grupo espaciador (sg),

moléculas por unidad asimétrica, y densidad cristalina para la forma N-1 del Ejemplo **1G**.

Dimensiones celulares:

a = 13,5209(3)

b = 10,0154(2)

c = 13,4607(3)

α = 90

β = 102,139(1)

γ = 90

Grupo espaciador: $P2_1/c$

Moléculas/unidad asimétrica (Z'): 1

Densidad, calc. $g\text{-}cm^{-3}$: 1,358

Los parámetros celulares unitarios se obtuvieron a partir de análisis cristalográficos de rayos X de monocristal de acuerdo con el procedimiento descrito en Stout y col., *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide* (MacMillian, 1968), incorporado previamente en este documento como referencia.

Un estudio de sorción de humedad indica que la Forma N-1 no es higroscópica en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% de RH a 25°C. La Figura 4 muestra un análisis de isotermas de sorción de humedad de la forma cristalina N-1 del Ejemplo **1G**.

Difracción de Rayos X de Polvo

Los datos de difracción de rayos X de polvo (PXRD) se obtuvieron usando el procedimiento PXRD descrito anteriormente en este documento. La Tabla 2a y Figura 1 muestran los datos de PXRD para la forma cristalina N-1 para el **Ejemplo 1G**.

Tabla 2a

Posiciones de los picos de difracción característicos (grados 2θ±0,1) a TA, basadas en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (CuKα) con un capilar de giro con 2θ calibrado con un patrón adecuado distinto de NIST

Pico Nº	2-Theta (°)
1	6,7
2	11,1
3	13,4
4	13,7
5	16,3
6	19,1
7	19,6
8	22,3
9	24,6

Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC)

La calorimetría de exploración diferencial se realizó para cada forma cristalina usando un TA Instruments™ modelo Q1000. Para cada análisis, la cámara de célula/muestra de DSC se purgó con 50 ml/min del gas nitrógeno

de pureza ultra-alta anterior. El instrumento se calibró con indio de alta pureza. La velocidad de calentamiento era de 10°C por minuto en el intervalo de temperaturas comprendido entre 25 y 300°C. El flujo de calor, que se normalizó por el peso de la muestra, se representó frente a la temperatura de muestra medida. Los datos se indicaron en unidades de vatios/gramo ("W/g"). El gráfico se hizo con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo. La Figura 2 muestra el termograma de DSC para la forma cristalina N-1 del Ejemplo **1G**, que se observó que tenía una transición endotérmica por encima de aprox. 150°C.

Análisis Termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico se realizó usando el procedimiento descrito anteriormente. La Figura 3 muestra la curva TGA para la forma cristalina N-1 del Ejemplo **1G**, que tiene una pérdida de peso insignificante hasta aproximadamente 100°C.

EJEMPLO 1G(b)

Mediciones de rayos X de Cristales Individuales

Siguiendo el procedimiento de Datos de Cristales Individuales anterior, a continuación se muestran las dimensiones celulares unitarias aproximadas en Ángstroms (Å), medidas a una temperatura de muestra de temperatura ambiente, así como el volumen celular cristalino (V), grupo espaciador (sg), moléculas por unidad asimétrica, y densidad cristalina para la forma N-2 del Ejemplo **1G**.

Dimensiones celulares:

a = 12,908(4)

b = 12,813(4)

c = 10,959(2)

$\alpha = 90$

$\beta = 90$

$\gamma = 90$

Grupo espaciador: $Pca2_1$

Moléculas/unidad asimétrica (Z'): 1

Densidad, calc. $g\text{-}cm^{-3}$: 1,335

Los parámetros celulares unitarios se obtuvieron a partir de análisis cristalográfico de rayos X de monocristal de acuerdo con el procedimiento descrito en Stout y col., *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide* (MacMillian, 1968), incorporado previamente en este documento como referencia.

Difracción de Rayos X de Polvo

Los datos de difracción de rayos X de polvo (PXRD) se obtuvieron usando el procedimiento PXRD descrito anteriormente en este documento. La Tabla 2b y la Figura 5 muestra los datos de PXRD para la forma cristalina N-2 para el **Ejemplo 1G**.

Tabla 2b

Posiciones de los picos de difracción característicos (grados 2θ±0,1) a TA, basadas en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro

(CuKα) con un capilar de giro con 2θ calibrado con un patrón adecuado distinto de NIST

Pico Nº	2-Theta (°)
1	6,9
2	13,7
3	15,4
4	17,4
5	21,2
6	22,4
7	23,3

Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC)

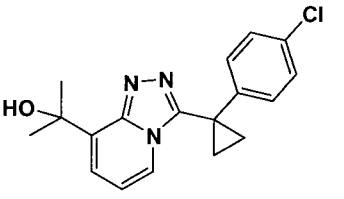
La calorimetría de exploración diferencial se realizó para cada forma cristalina usando un TA Instruments™ modelo Q1000. Para cada análisis, la cámara célula/muestra de DSC se purgó con 50 ml/min del gas nitrógeno de pureza ultra-alta anterior. El instrumento se calibró con indio de alta pureza. La velocidad de calentamiento fue de 10ºC por minuto en el intervalo de temperaturas comprendido entre 25 y 300ºC. El flujo de calor, que se normalizó por el peso de la muestra, se representó frente a la temperatura de la muestra medida. Los datos se indicaron en unidades de vatios/gramo ("W/g"). El gráfico se hizo con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo. La Figura 6 muestra el termograma de DSC para la forma cristalina N-2 del Ejemplo **1G**, que se observó que tenía una transición endotérmica por encima de aprox. 150ºC.

Análisis Termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico se realizó usando el procedimiento descrito anteriormente. La Figura 7 muestra la curva TGA para la forma cristalina N-2 del Ejemplo **1G**, que tiene una pérdida de peso insignificante hasta aproximadamente 100°C.

EJEMPLO 1H

Sal bisulfato de 2-(3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)propan-2-ol



Con el fin de influir en la disolución, se añadió una solución acuosa de ácido sulfúrico (~5:1 v/v) a un vial de medio dracma que contenía el Ejemplo 1 en bruto a temperatura ambiente. Precipitó un sólido sin agitación en un minuto después de la adición de la solución acuosa de ácido sulfúrico. El sólido resultante se recogió por filtración para producir el **Ejemplo 1H** en forma de un sólido de color blanco. El material se analizó por uno o más de los procedimientos descritos anteriormente y se determinó que era un material cristalino. Al material cristalino se le asignó la forma N-1.

Mediciones de rayos X de Cristales Individuales

Siguiendo el procedimiento de Datos de Cristales Individuales anterior, a continuación se muestran las dimensiones celulares individuales aproximadas en Ángstroms (Å), medidas a una temperatura de muestra de temperatura

ambiente, así como el volumen celular cristalino (V), grupo espaciador (sg), moléculas por unidad asimétrica, y densidad cristalina para la forma N-1 del Ejemplo **1H**.

Dimensiones celulares:

a = 10,016(1)

b = 19,772(3)

c = 10,169(1)

α = 90

β = 103,454(7)

γ = 90

Grupo espaciador: $P2_1/c$

Moléculas/unidad asimétrica (Z'): 1

Densidad, calc. $g\text{-}cm^{-3}$: 1,444

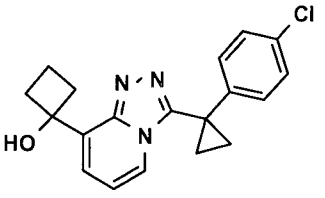
Los parámetros celulares unitarios se obtuvieron a partir de análisis cristalográficos de rayos X de monocristal de acuerdo con el procedimiento descrito en Stout y col., *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide* (MacMillian, 1968).

Difracción de Polvo de Rayos X

Los datos de difracción de rayos X de polvo (PXRD) se obtuvieron usando el procedimiento PXRD descrito anteriormente en este documento. La Figura 8 muestra los datos de PXRD para la forma cristalina N-1 para el **Ejemplo 1H**.

EJEMPLO 2

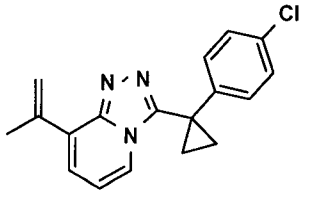
Sal TFA de 1-(3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)ciclobutanol



A una suspensión de **1C** (70 mg, 0,2 mmol) en 2 ml de THF a -10°C se añadió lentamente complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (0,602 ml, 0,602 mmol). Tras completarse la adición, la mezcla se agitó a -10 °C (calentado rápidamente hasta 0°C) durante 1 h y luego se añadió rápidamente ciclobutanona (70,4 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 30 minutos y luego se calentó lentamente hasta ta a la que se agitó durante 3h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x5ml). Las fases orgánicas reunidas se concentraron y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (H_2O/CH_3CN/TFA, 20% a 100% de B, columna 30 x 100 Luna) obteniendo el **Ejemplo 2** (15 mg, 16%) como un aceite (sal TFA). CL/EM (m/z) = 340 (M+H)+. pureza HPLC >95%.

EJEMPLO 3

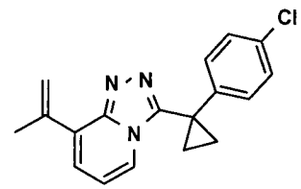
Sal TFA de 3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-8-(prop-1-en-2-il))-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



Se burbujeó vigorosamente argon a través de una mezcla agitada de compuesto **1C** (0,070 g, 0,201 mmol), éster bórico 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,038 ml, 0,201 mmol) y K_3PO_4 (0,107 g, 0,502 mmol) en THF (2 ml) durante 5 min. Después de este tiempo, se añadió $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,016 g, 0,020 mmol). Tras completarse la adición, se llenó el recipiente de reacción con argon, se tapó y luego se calentó hasta 90ºC durante 20 h. Al finalizar este período, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se filtró recogiendo el producto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC prep (H_2O/CH_3CN/TFA, 20% a 100% de B, columna 30 x 100 Luna) obteniendo el **Ejemplo 3** (30 mg, 48%) como un aceite (sal TFA). CL/EM (m/z) = 310 (M+H)+. pureza HPLC >95%.

EJEMPLO 3B

3-(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)-8-(prop-1-en-2-il))-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



A una suspensión del compuesto **1F** (15,1 g; 43,6 mmol; 1 equiv.) en tolueno (135 ml) se le añadió cloruro de fosforilo (21 ml, 224 mmol, 5,1 equiv.) durante un periodo de 5 min. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a 95ºC, temperatura a la que se mantuvo durante 22 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró por destilación al vacío hasta un volumen de ~45 ml. A la solución residual se le añadió acetonitrilo (150 ml). La solución resultante se concentró por destilación

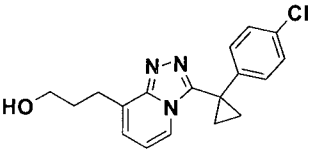
a presión atmosférica hasta un volumen mínimo y después se añadió acetonitrilo (60 ml) para llevar el volumen final a ~105 ml. La solución orgánica resultante se enfrió a ~5°C y se añadió una solución de carbonato potásico (ac., 13,3 g, 95,3 mmol, 2,2 equiv.) en agua (260 ml) para proporcionar una suspensión. La suspensión se calentó a ~20°C, temperatura a la que se agitó durante 18 h. Al final de este periodo, la suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (75 ml) y se secó al vacío durante ~3 h para proporcionar el producto en bruto (12,1 g).

El producto en bruto se añadió a un matraz seguido de tolueno (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 min con el fin de conseguir una disolución completa. Después de la disolución completa, a la solución se le añadió una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (4,3 ml, 50,1 mmol, 1,2 equiv.) y alcohol isopropílico (15 ml) durante un periodo de 15 min. La suspensión de la sal HCl resultante se agitó a ~20°C durante 18 h. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con tolueno (25 ml) y después se secó al vacío durante 3 h para proporcionar el **Ejemplo 3B** en forma de la sal HCl (11,2 g). La sal HCl se transfirió a un matraz y después se añadieron acetonitrilo (45 ml) y agua (45 ml). La mezcla resultante se agitó durante ~5 min con el fin de conseguir una disolución completa y después se enfrió a ~5°C. Una vez a la temperatura establecida, se añadió una solución de carbonato potásico (7 g, 50,1 mmol, 1,2 equiv.) y agua (90 ml) durante un periodo de 15 min. La suspensión resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (60 ml) y después se secó al vacío a temperatura ambiente durante 48 h para proporcionar el **Ejemplo 3B** en forma de la base libre (9,5 g). La base

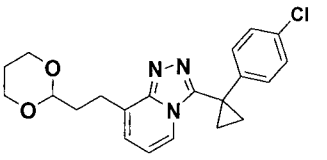
libre (9,5 g) se disolvió en acetonitrilo (45 ml) a ~40°C. Después de que se completara la disolución, la solución se enfrió a ~20°C y se añadió agua (90 ml, 6 volúmenes). Después de que se completara la adición, la suspensión resultante se agitó durante ~3 h. Después de este tiempo, el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (45 ml) y después se secó al vacío a 70°C durante aproximadamente 18 horas para proporcionar el **Ejemplo 3B** recristalizado (rendimiento: 8,5 g, 63%. Pureza, 99,61%, punto de fusión 128,9°C). IR (KBr) 3099, 3025, 1630, 1601, 1484, 1451, 1368, 1325, 1107, 1091, 1044, 1007, 924, 916, 749, 675, 531 $cm^{-1,}$ ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,47-1,60 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 5,63 (s a, 1H), 6,75 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16-7,27 (m, 3H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 6,1, 1H). ^{13}C RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 15,4, 19,8, 22,0, 113,6, 121,0, 121,4, 123,5, 127,6, 128,9, 129,9, 132,6, 137,3, 138,7, 148,4, 149,3, Mass $C_{18}H_{17}ClN_3$ (M + 1): m/e, 310,13, Anál. calc. para $C_{18}H_{16}ClN_3$: C, 69,79; H, 5,21; N, 13,56; Cl, 11,44, Encontrado: C, 69,44; H, 5,02; N, 13,48, Cl, 11,45.

EJEMPLO 4

3-(3-(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il) propan-1-ol

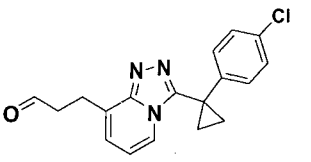


Compuesto 4A. 8-(2-(1,3-Dioxan-2-il)etil-3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



A una solución de cloruro de cinc (274 mg, 2,0 mmol) en THF (4 ml) se añadió bromuro de (2-(1,3-dioxan-2-il)etil)magnesio (8,8 ml, 4,4 mmol, THF 0,5M) proporcionando bis(2-(1,3 dioxan-2-il)etil)cinc. En un recipiente de reacción separado, se agitó a TA durante 3 horas una mezcla de compuesto **1C** (348,6 mg, 1,0 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2,0 mmol) en DMF (5 ml). Después de este tiempo, se burbujeó argon a través de la mezcla durante 5 minutos y luego se añadieron bis(2-(1,3 dioxan-2-il)etil)cinc y $Pd(dppf)Cl_2[CH_2Cl_2]$ (81,7 mg, 0,10 mmol). Tras completarse la adición, el recipiente de reacción se llenó con argon, se tapó y luego se calentó a 90°C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico y agua y se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío proporcionando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, 0-100% de acetato de etilo / hexanos) seguido por purificación por HPLC preparativa (columna Phenomenex Axia Luna (30 x 100 mm); 0-100% de B durante 15 min, luego 3 min de B mantenido a 40 ml/min; Disolvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O; Disolvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O) proporcionando el compuesto **4A** (289 mg, 75%) como una espuma amarillo pálido. CL/EM (m/z) = 384 (M+H)+.

Compuesto 4B. 3-(3-(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)propanol



A una solución de compuesto **4A** (96,0 mg, 0,25 mmol) en acetona (2,5 ml) se añadió ácido sulfúrico (111 µl, 1,0 mmol, 9M). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo al que se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado al 50% y luego se añadió cloruro sódico sólido hasta que se saturó la fase acuosa. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, 0-100% de acetato de etilo / hexanos) proporcionando el compuesto **4B** (95,6 mg, 73%) como una espuma blanquecina.

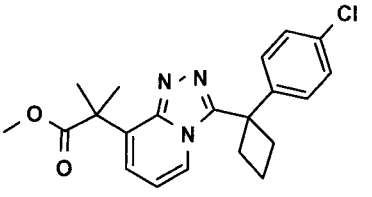
Ejemplo 4

A una solución a 0ºC del compuesto **4B** (32,6 mg, 0,1 mmol) en THF (1 ml) se añadió borohidruro sódico (3,9 mg, 0,1 mmol) en una porción. Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1h. Después de este tiempo, se añadió cloruro amónico acuoso saturado al 50% (1 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 1h. Al finalizar este período, se añadió acetato de etilo (2 ml) y se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentro al vacío proporcionando un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Axia Luna (30 x 100 mm); 0-100% de B durante 15 min, luego 3 min de B mantenido a 40 ml/min; Disolvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O con TFA al 0,1%; Disolvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O con TFA al 0,1%) y se recogieron las fracciones

deseadas, se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se concentraron dando el **Ejemplo 4** (9,5 mg, 29%) como una espuma amarillo pálido. CL/EM (m/z) = 328 (M+H)+. Pureza HPLC >95%.

EJEMPLO 5

2-(3-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-2-metilpropanoato de metilo

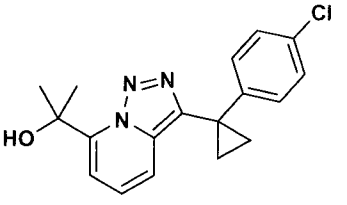


A un vial de microondas con la parte superior precintada se añadió 8-bromo-3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (50 mg, 0,14 mmol) (preparada de una forma similar al Ejemplo 1), ZnF_2 (7,2 mg, 0,069 mmol) y $Pd(dba)_2$ (7,9 mg, 0,014 mmol). El vial se llenó con argon y luego se añadieron $P(tBu)_3$ (28 µl, 1,0 M, 0,028 mmol), (1-metoxi-2-metilprop-1-eniloxi)trimetilsilano (36 mg, 0,207 mmol) y DMF (1 ml). El vial se tapó y se calentó a 80°C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo/Et_2O (1:1) y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y concentró al vacío proporcionando un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep (columna Phenomenex Axia Luna (30 x 100 mm); 50-70% de B durante 15 min, luego 3 min de B mantenido a 40 ml/min; Disolvente A = 10% de MeOH, 90% de H_2O, TFA al 0,1%; Disolvente B = 90% de MeOH, 10% de H_2O, TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían producto se neutralizaron mediante un pase (gravedad) a través de un cartucho de bicarbonato (PolymerLabs, PL-

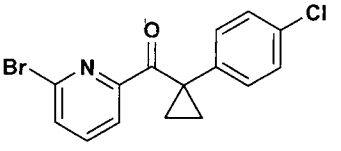
HCO3 MP-Resina, 0,36 mmol, un cartucho por tubo de 18 ml)) y luego se concentró proporcionando el **Ejemplo 5** (16 mg, 30%) como una espuma blanca. CL/EM (m/z) = 384 (M+H)+. Pureza HPLC >95%.

EJEMPLO 6

2-(3-(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il) propan-2-ol



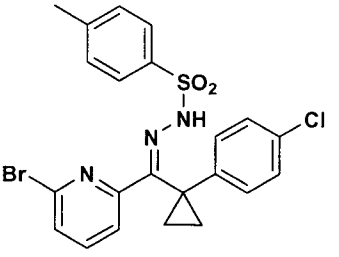
Compuesto 6A. (6-Bromopiridin-2-il)(1-(4-clorofenil)ciclopropil)metanona



A un matraz de fondo redondo de 250 ml seco se añadieron 15 ml de THF y *n*-BuLi 2,5 M (8,4 ml, 21,1 mmol). El matraz se enfrió hasta -78°C y se añadió al mismo una solución de 2,6-dibromopiridina (5 g, 21,1 mmol) en 40 ml de THF, gota a gota a través de un embudo de adición, en atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la adición, la mezcla se agitó durante otros 15 min a -78°C. A la solución verde oscuro resultante a -78°C se añadió 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbonitrilo (4,5 g, 25,3 mmol) durante 1 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y a esta se añadió HCl 6N (27,5 ml, 165 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo

durante 10 min, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución se basificó mediante adición de NaOH 1N a 0°C. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío dando 8,7 g de material bruto como un aceite naranja, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 330 g de gel de sílice (eluido con Hexanos:EtOAc 95:5) dando el compuesto **6A** (3,3 g, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^{1}H: δ 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,30-1,28 (m, 2H). CL/EM (*m/z*) = 338 $(M + H)^+$.

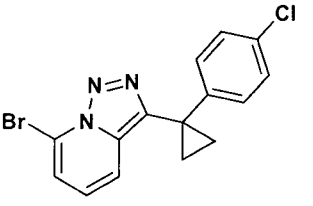
Compuesto 6B. (E)-N'-((6-Bromopiridin-2-il)(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-metilen)-4-metilbencenosulfonohidrazida



A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió compuesto **6A** (0,12 g, 0,356 mmol), p-toluenosulfonohidrazida (0,07 g, 0,36 mmol) y 0,7 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 6 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se aisló por filtración al vacío proporcionando el compuesto **6B** (0,13 g, 71% de rendimiento) como un polvo blanco. RMN de ^{1}H: δ 13,34 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,51-7,50 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 9, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,36 (dd, *J* = 2, 7 Hz, 2H), 1,22 (dd, *J* = 2, 7, 2H). CL/EM (*m/z*) = 506 (M +

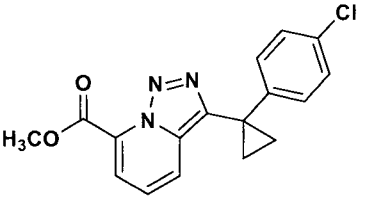
H)$^+$.

Compuesto 6C. 7-Bromo-3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina



A una solución de compuesto **6B** (0,68 g, 1,3 mmol) en 13 ml de diclorometano se añadió diacetato de yodobenceno (0,65 g, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Después de este tiempo, el disolvente se eliminó al vacío, se añadieron 3 ml de metanol y el sólido resultante se aisló por filtración al vacío proporcionando el compuesto **6C** (125 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN de ^{1}H: δ 7,28 (s, 4H), 7,16 (dd, *J* = 1, 7 Hz, 1H), 7,05 (dd, 1, 9 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 2, 7 Hz, 1H), 1,70 (dd, *J* = 2, 7 Hz, 2H), 1,43 (dd, *J* = 3, 7 Hz, 2H). CL/EM (*m/z*) = 350 (M + H)$^+$.

Compuesto 6D. 3-(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo



Se añadió a un recipiente a presión de 50 ml compuesto **6C** (50 mg, 0,14 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (11,8 mg, 0,03 mmol), acetato de

paladio(II) (6,4 mg, 0,03 mmol), 4 ml de metanol y trietilamina (0,06 ml, 0,43 mmol). El recipiente se selló, se burbujeó con CO durante 5 min y luego se presurizó hasta 1,72 x 10^5 Pa con CO. La mezcla de reacción se agitó a 50ºC durante 17 h a 1,72 x 10^5 Pa de CO. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con metanol, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre 20 ml de EtOAc y 10 ml de salmuera. La fase orgánica se lavó con (2 x 5 ml) de agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío proporcionando un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phen Luna 5u C18, 30 min de gradiente desde 20%-100% de B. A = H_2O/CH_3CN/TFA 90:10:0,1. B = CH_3CN/H_20/TFA 90:10:0,1), con un caudal de 20 ml/min. Las fracciones deseadas se concentraron al vacío proporcionando el compuesto **6D** (32,2 mg, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo brillante. RMN de ^{1}H (metanol-*d*3): δ 7,75 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 5H), 3,96 (s, 3H), 1,51 (dd, *J* = 2, 7 Hz, 2H), 1,39 (dd, *J* = 3, 7 Hz, 2H). CL/EM (*m/z*) = 328 $(M + H)^+$.

Ejemplo 6

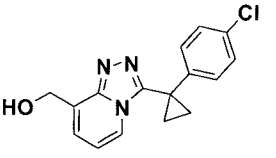
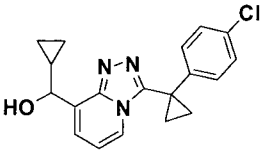
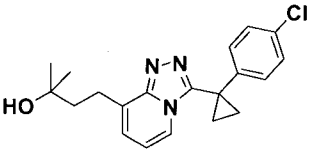
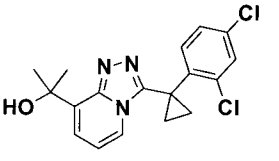
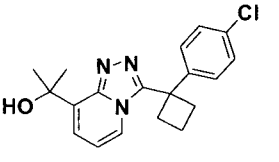
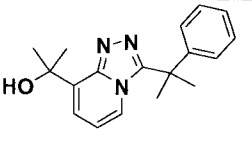
A una solución de compuesto **6D** (0,03 g, 0,09 mmol) en 2,0 ml de THF se añadió cloruro de metilmagnesio (0,09 ml, 0,28 mmol) gota a gota durante un período de 2 min, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con 4 ml de cloruro sódico acuoso saturado, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa (3 x 5 ml) EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío dando

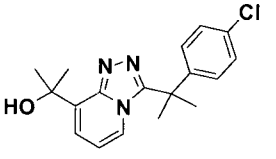
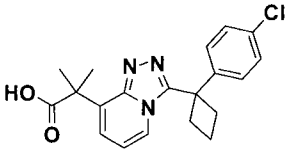
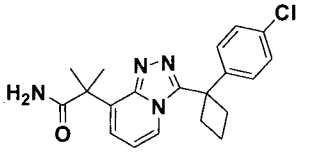
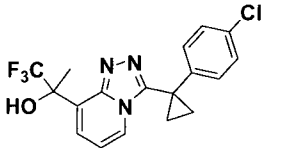
el alcohol bruto como un sólido blanquecino. El sólido se disolvió en metanol, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phen Luna 5u C18, 30 min de gradiente desde 20%-100% de B. A = H_2O/CH_3CN 90:10. B = CH_3CN/H_20 90:10) con un caudal de 30 ml/min. Las fracciones deseadas se concentraron al vacío proporcionando el **Ejemplo 6** (17,2 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^{1}H: δ 7,24-7,19 (m, 4H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 2, 7 Hz, 1H), 1,75 (s, 6H), 1,60 (dd, *J* = 3, 7 Hz, 2H), 1,36 (dd, *J* = 2, 7 Hz, 2H). El protón de carbinol hidroxilo no se observa en la RMN de ^{1}H NMR. CL/EM (*m/z*) = 328/330 $(M + H)^+$.

EJEMPLOS 7 A 16

Los Ejemplos 7 a 16 en la Tabla 3 se sintetizaron de acuerdo con procedimientos descritos antes, o por procedimientos similares conocidos por un experto en la técnica, con otros reactivos apropiados.

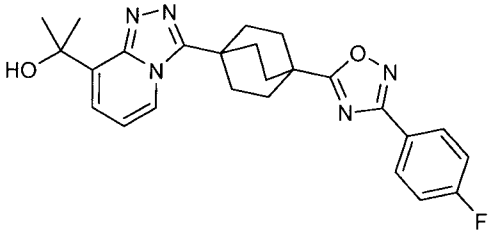
TABLA 3

Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza HPLC (%)
7		300	>95
8		340	>95
9		356	>95
10		362	>95
11		342	>95
12		296	>95

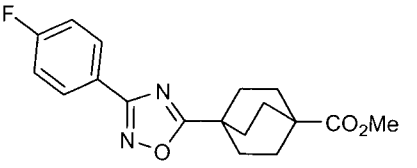
Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza HPLC (%)
13		330	>95
14		370	>95
15		369	>95
16		382	>95

EJEMPLO 17

2-(3-(4-(3-(4-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)propan-2-ol

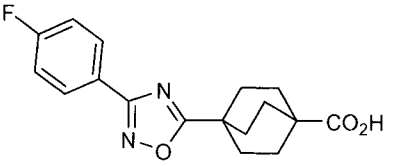


Compuesto 17A. 4-(3-(4-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxilato de metilo



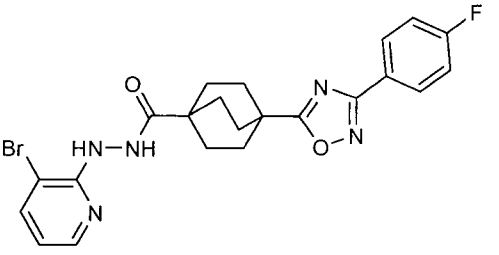
A una suspensión de ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico (3,9 g, 18,2 mmol) en 60 ml de diclorometano se le añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (4,4 g, 27,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió 4-fluoro-*N'*-hidroxibencimidamida (5,0 g, 32,4 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró al vacío, se diluyó en 40 ml de tolueno y se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con 30 ml de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 330 g de gel de sílice (elución con acetato de etilo al 0-20% en hexanos) para producir el compuesto **17A** (3,0 g, 9,1 mmol, 50%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z) = 331 $(M+H)^+$.

Compuesto 17B. Ácido 4-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico



A una suspensión del compuesto **17A** (3,0 g, 9,1 mmol) en 7 ml de metanol se le añadió LiOH acuoso 4 M (2,4 ml, 9,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó calentó a 65°C, temperatura a la que se agitó durante 3 h. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo acuoso resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. El pH se ajustó a 1 mediante la adición de HCl concentrado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo (3 x 15 ml) con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el compuesto **17B** (2,8 g, 8,9 mmol, 97%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z) = 315 $(M-H)^-$.

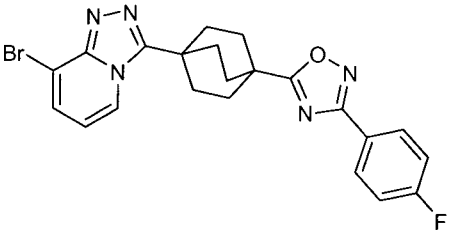
Compuesto 17C. N'-(3-Bromopiridin-2-il)-4-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2,2,2]octano-1-carbohidrazida



A una solución del compuesto **17B** (1,0 g, 3,2 mmol) en 25 ml de tetrahidrofurano seco se le añadió NMM (0,65 ml, 5,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la solución se enfrió a 0°C

y se añadió gota a gota carbonocloridato de etilo (0,38 ml, 3,95 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 30 min y después se añadió en una porción 3-bromo-2-hidrazinilpiridina (compuesto **1A**, 1,49 g, 3,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 120 g de gel de sílice (gradiente elución con acetato de etilo al 0-40% en hexanos) para dar el compuesto **17C** (0,73 g, 1,5 mmol, 47%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z) = 488 $(M+H)^+$.

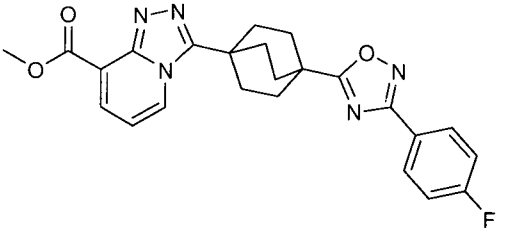
Compuesto 17D. 5-(4-(8-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol



A una solución del compuesto **17C** (0,73 g, 1,5 mmol) en 22 ml de una mezcla 2,7:1 de tetrahidrofurano y tetracloruro de carbono, enfriada a 0ºC, se le añadió DIEA (2,1 ml, 12,0 mmol) seguido de la adición gota a gota de trietilfosfina (0,67 ml, 4,5 mmol). La suspensión amarilla brillante resultante se agitó a 0ºC durante 1,5 h, momento en el que el análisis por HPLC indicó que el material de partida se había consumido. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua y la fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para producir el material en bruto. El material en bruto se

recogió en 5 ml de metanol y el sólido resultante se aisló por filtración al vacío y después se lavó con metanol frío para producir el compuesto **17D** (0,48 g, 1,02 mmol, 68%) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (m/z) = 470 $(M+H)^+$.

Compuesto 17E. 3-(4-(3-(4-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-8-carboxilato de metilo



A un recipiente a presión se le añadieron el compuesto **17D** (0,4 g, 0,85 mmol), 17 ml de metanol, 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,07 g, 0,17 mmol), acetato de paladio (II) (0,038 g, 0,17 mmol) y trietilamina (0,36 ml, 2, 6 mmol). El recipiente a presión se evacuó y después se cargó con 172,37 kPa (25 psi) de CO a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60°C, temperatura a la que se agitó durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Una vez a la temperatura establecida, la mezcla de reacción se diluyó con metanol, se filtró a través de una capa de Celite y se concentró al vacío para producir un residuo. El residuo se repartió entre 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de salmuera. La fase orgánica se lavó (2 x 25 ml) con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 40 g de gel de sílice (gradiente

de elución con acetato de etilo al 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto **17E** (0,35 g, 0,79 mmol, 93%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z) = 448 $(M+H)^+$.

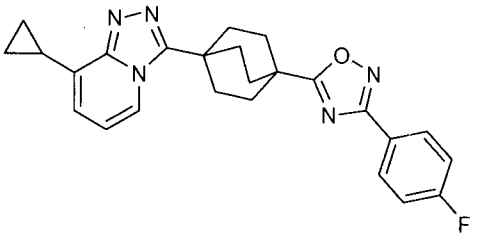
Ejemplo 17

A una solución de Compuesto **17E** (100 mg, 0,22 mmol) en 4,5 ml de tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una solución 3 M en THF de cloruro de metilmagnesio (447 µl, 1,34 mmol) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadieron 6 equiv. más de cloruro de metilmagnesio. Después de 30 min, la mezcla de reacción se analizó por HPLC, que mostró que la cetona se había consumido. Después, la mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de cloruro sódico acuoso saturado y 10 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y después se añadió acetato de etilo hasta que surgieron dos fases transparentes. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo (3 x 10 ml) con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para producir el material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 40 g de gel de sílice (elución con acetato de etilo al 0-100% en hexanos) para producir el **Ejemplo 17** (50 mg, 0,11 mmol, 50%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z) = 470 $(M+H)^+$. CLEM (m/z) = 448 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 18

5-(4-(8-Ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)-

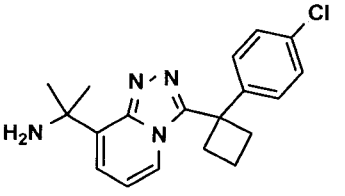
3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol



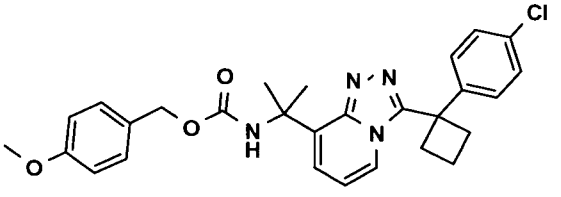
A un vial de microondas de 10 ml se le añadieron el compuesto **17D** (40 mg, 0,085 mmol), ácido ciclopropilborónico (14,7 mg, 0,17 mmol), fosfato potásico (54,4 mg, 0,26 mmol), acetato de paladio (II) (0,71 mg, 3,16 µmol), triciclohexilfosfina (1,8 mg, 6,41 µmol), 739 µl de tolueno y 37 µl de agua. Después de que se completara la adición, el vial se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 100°C, temperatura a la que se agitó durante 18 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Una vez a la temperatura establecida, la mezcla se diluyó con 5 ml de metanol, se filtró a través de una capa de Celite y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de cloroformo, se lavó con dos porciones de 3 ml de agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para producir un residuo. Este residuo se disolvió en acetonitrilo, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phen AXIA Luna 75 x 30 mm 5 u, gradiente de 10 min de 20-100% de B. A = 90:10:0,1 de $H_2O/CH_3CN/TFA$, B = 90:10:0,1 de $CH_3CN/H_2O/TFA$, con un caudal de 30 ml/min). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío con exceso de bicarbonato sódico hasta que quedó el agua. La fase acuosa se extrajo con cloroformo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para dar el **Ejemplo 18** (20,0 mg, 0,046 mmol, 53%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z) = 430 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 19

2-(3-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)propan-2-amina, Sal TFA



Compuesto 19A. 2-(3-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)propan-2-ilcarbamato de 4-metoxibencilo



A una solución del **Ejemplo 14** (120 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (3,2 ml) se le añadió gota a gota 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (52 µl, 0,39 mmol) durante un periodo de 1 minuto. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetona (810 µl) y después se añadió gota a gota una solución de azida sódica (32 mg, 0,49 mmol) en agua (810 µl) durante un periodo de 1 minuto. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico y agua y se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Al final de este periodo, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo

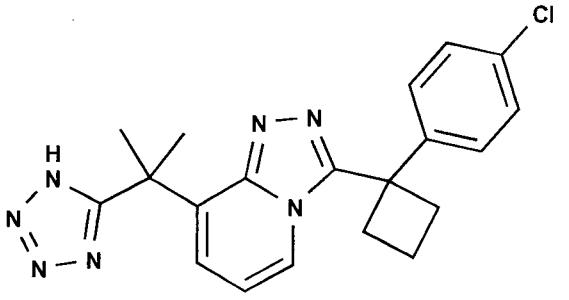
resultante se disolvió en tolueno (3,24 ml) y se calentó a reflujo, temperatura a la que se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Una vez a la temperatura establecida, se añadió una solución de 4-metoxibencil alcohol (81 µl, 0,65 mmol) en tolueno (300 µl) y la solución resultante se calentó a reflujo, temperatura a la que se agitó durante 18 h. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para producir el compuesto **19A** (115 mg, 71%) en forma de una espuma de color blanco. CL/EM (m/z) = 505 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19

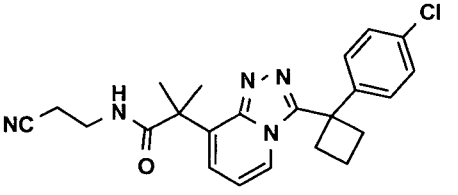
A una solución del compuesto **19A** (100 mg, 0,198 mmol) en diclorometano (990 µl) se añadió ácido trifluoroacético (990 µl). Después de que se completara la adición la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se vertió cuidadosamente en un exceso de bicarbonato sódico acuoso saturado al 50%. La mezcla resultante se agitó hasta que todo el ácido se neutralizó. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Axia Luna (30 x 75 mm); B al 0-100% durante 15 min, después 3 min de B mantenido @ 40 ml/min; Disolvente A = MeCN al 10%, H_2O al 90% con TFA al 0,1%; Disolvente B = MeCN al 90%, H_2O al 10% con TFA al 0,1%) para proporcionar el **Ejemplo 19** (78,2 mg, 82%) en forma de una espuma de color blanco (sal TFA). CL/EM (m/z) = 341 $(M+H)^+$. Pureza del HPLC del >95%.

EJEMPLO 20

8-(2-(1H-Tetrazol-5-il)propan-2-il)-3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



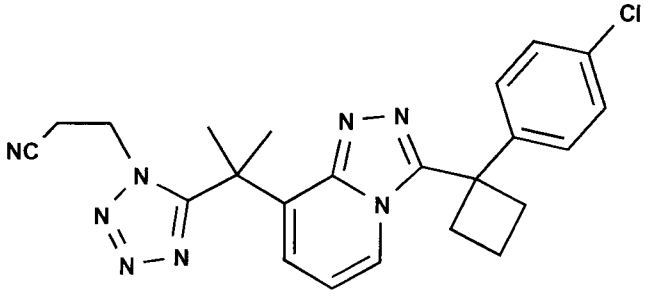
Compuesto 20A. 2-(3-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-N-(2-cianoetil)-2-metilpropanamida



A una solución del **Ejemplo 14** (102 mg, 0,276 mmol) en diclorometano (2,8 ml) se le añadió gota a gota 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (44 µl, 0,331 mmol) durante un periodo de 1 minuto. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadió gota a gota 3-aminopropanonitrilo (122 µl, 1,65 mmol) durante un periodo de 1 minuto. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y después el baño de refrigeración se retiró. La mezcla se agitó durante 16 h y después se cargó sobre una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, 0-30% de [metanol al 25%/acetato de etilo al 75%]/hexanos, después se

purificó de nuevo sobre SiO_2 eluyendo con acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para producir el compuesto **20A** (87 mg, 70%) en forma de un aceite viscoso incoloro. CL/EM (m/z) = 422 $(M+H)^+$.

Compuesto 20B. 3-(5-(2-(3-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)propan-2-il)-1H-tetrazol-1-il)propanonitrilo



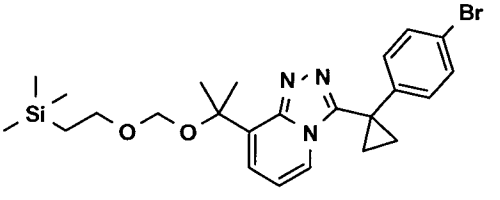
A una solución del compuesto **20A** (30 mg, 0,071 mmol) en diclorometano (700 µl) se le añadieron piridina (35 µl, 0,427 mmol) y pentacloruro de fósforo (22 mg, 0,107 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo, temperatura a la que se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió azidotrimetilsilano (14 µl, 0,107 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se agitó durante 16 h. Al final de este periodo, se añadió más cantidad de azidotrimetilsilano (14 µl, 0,107 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h más. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se cargó sobre una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo al 0-60%/hexanos) para proporcionar el compuesto **20B** (20 mg, 62%) en forma de un aceite viscoso incoloro. CL/EM (m/z) = 447 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20

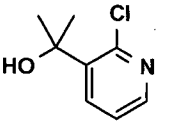
A una solución del compuesto **20B** (16 mg, 0,36 mmol) en THF/MeOH (180 µl/180 µl) se le añadió hidróxido sódico acuoso (72 µl, 0,072 mmol, 1,0 M). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 16 h. Después de este tiempo, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3-4 con HCl acuoso 1 M y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, 0-60% de [metanol al 25%/acetato de etilo al 75%]/hexanos) para formar el **Ejemplo 20** (11 mg, 77%) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (m/z) = 394 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 21

3-(1-(4-Bromofenil)ciclopropil)-8-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



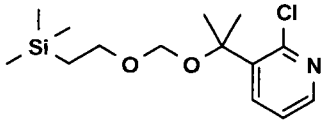
Compuesto 21A. 2-(2-Cloropiridin-3-il)propan-2-ol



A una solución de 2-cloronicotinato de metilo (10,0 g, 58,3 mmol) en THF (233 ml) se le añadió una solución de cloruro de metilmagnesio (58,3 ml,

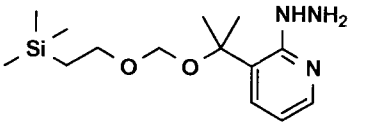
175 mmol, 3,0 M) durante un periodo de 3 min, lo que produjo una exotermia a 50°C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con cloruro de amonio acuoso saturado al 50% y después se repartió entre éter dietílico y exceso de cloruro de amonio acuoso saturado al 50%. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para producir el compuesto **21A** (8,36 g, 84%) en forma de un aceite viscoso incoloro. CL/EM (m/z) = 172 $(M+H)^+$.

Compuesto 21B. 2-Cloro-3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)piridina



A una solución del compuesto **21A** (4,0 g, 23,3 mmol), base de Hunig (16,3 ml, 93,0 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (18,9 g, 51,3 mmol) en diclorometano (46,6 ml) se le añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (8,2 ml, 46,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo, temperatura a la que se agitó durante 22 h. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se cargó sobre una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo al 0-30%/hexanos) para proporcionar el compuesto **21B** (5,34 g, 76%) en forma de un aceite incoloro. CL/EM (m/z) = 302 $(M+H)^+$.

Compuesto 21C. 2-Hidrazinil-3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)piridina



A una solución del compuesto **21B** (4,2 g, 13,9 mmol) en piridina (13,5 ml) se le añadió hidrazina (4,37 ml, 139 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C, temperatura a la que se agitó durante 5 días. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para proporcionar el compuesto **21C** (3,35 g, 81%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL/EM (m/z) = 298 $(M+H)^+$.

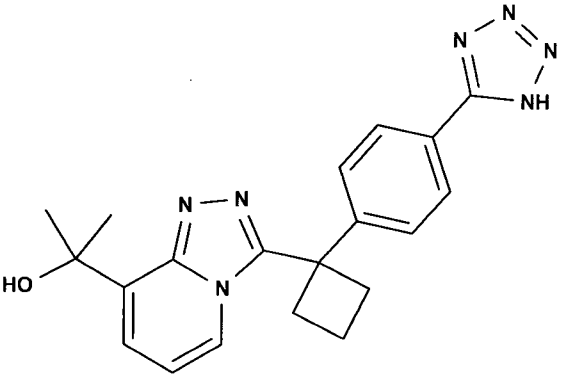
Ejemplo 21

A una solución a 0°C de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (810 mg, 3,36 mmol) y N-metilmorfolina (407 µl, 3,70 mmol) en THF (13,5 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (464 µl, 3,53 mmol) durante un periodo de 2 minutos. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 2 h y después se añadió una solución del compuesto **21C** (1,00 g, 3,36 mmol) en THF (20 ml) durante un periodo de 4 min. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en THF (20 ml) y tetracloruro de carbono (13,5 ml) y después se enfrió a 0°C. Una vez a la temperatura establecida, se añadió base de Hunig (4,40 ml, 25,2 mmol),

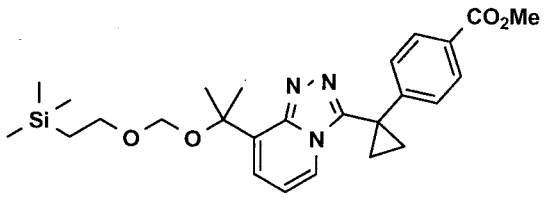
seguido de la adición gota a gota de trietilfosfina (1,24 ml, 8,40 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y después se añadió una cantidad adicional de trietilfosfina (600 µl). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para producir el **Ejemplo 21** (1,16 g, 69%) en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido. CL/EM (m/z) = 502 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 22

2-(3-(1-(4-(1H-Tetrazol-5-il)fenil)ciclobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)propan-2-ol

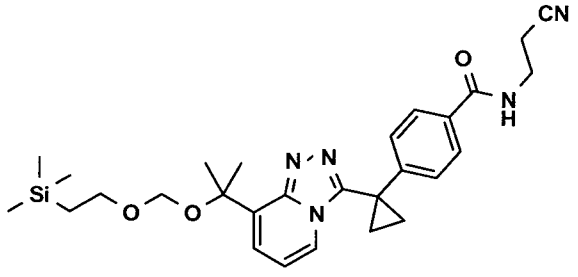


Compuesto 22A. 4-(1-(8-(2-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)ciclopropil)benzoato de metilo



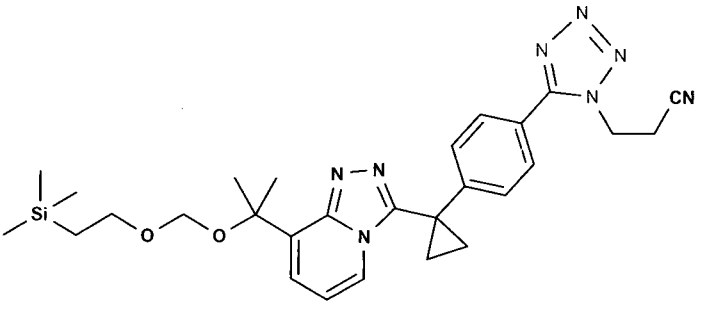
El compuesto **22A** se preparó a partir del **Ejemplo 21** de una manera similar a la del procedimiento del compuesto **1D** indicado anteriormente. CL/EM (m/z) = 482 $(M+H)^+$.

Compuesto 22B. N-(2-Cianoetil)-4-(1-(8-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)ciclopropil)benzamida



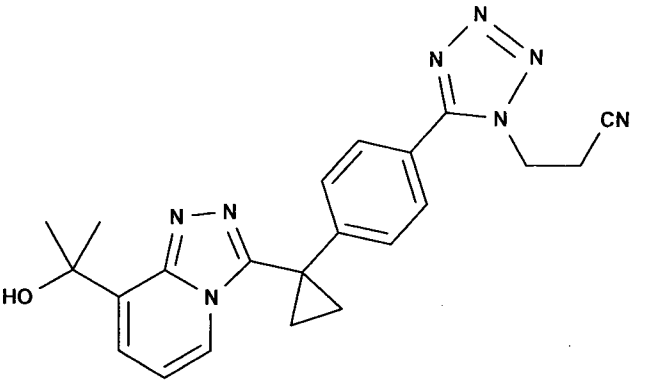
El compuesto **22B** se preparó a partir del compuesto **22A** de una manera similar a la del procedimiento del compuesto **20A** indicado anteriormente. CL/EM (m/z) = 520 $(M+H)^+$.

Compuesto 22C. 3-(5-(4-(1-(8-(2-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)ciclopropil)fenil)-1H-tetrazol-1-il)propanonitrilo



A una solución del compuesto **22B** (82 mg, 0,158 mmol), trifenilfosfina (50 mg, 0,190 mmol) y azidotrimetilsilano (25 µl, 0,190 mmol) en una solución de diclorometano (1,6 ml) se le añadió gota a gota dietilazodicarboxilato (30 µl, 0,190 mmol) durante un periodo de 1 minuto. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, se añadieron más cantidad de trifenilfosfina (50 mg, 0,190 mmol), azidotrimetilsilano (25 µl, 0,190 mmol) y dietilazodicarboxilato (30 µl, 0,190 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, después se cargó sobre una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo al 0-60%/hexanos) para proporcionar el compuesto **22C** (53 mg, 61%) en forma de una espuma de color blanco. CL/EM (m/z) = 545 $(M+H)^+$.

Compuesto 22D. 3-(5-(4-(1-(8-(2-Hidroxipropan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)ciclopropil)fenil)-1H-tetrazol-1-il)propanonitrilo



A una solución a 0ºC del compuesto **22C** (50 mg, 0,092 mmol) en diclorometano (920 µl) se le añadió ácido trifluoroacético (920 µl). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se vertió cuidadosamente en un exceso de bicarbonato sódico acuoso saturado al 50%. La mezcla resultante se agitó hasta que todo el ácido se neutralizó. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, 0-100% de [metanol al 25%/acetato de etilo al 75%]/hexanos) para formar el compuesto **22D** (35 mg, 93%) en forma de una espuma de color blanco. CL/EM (m/z) = 415 $(M+H)^+$.

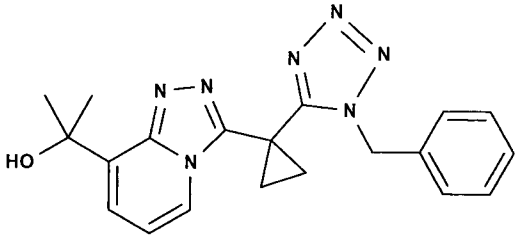
Ejemplo 22

El **Ejemplo 22** se preparó a partir del compuesto **22D** de una manera similar a la del procedimiento del **Ejemplo 20** indicado anteriormente. CL/EM (m/z) = 362 $(M+H)^+$. Pureza del HPLC del = >99%.

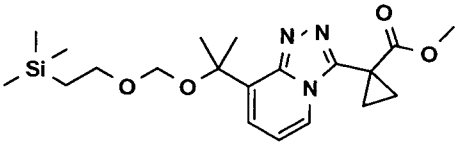
EJEMPLO 23

2-(3-(1-(1-Bencil-1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-

il)propan-2-ol

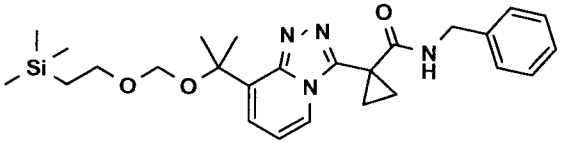


Compuesto 23A. 1-(8-(2-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo



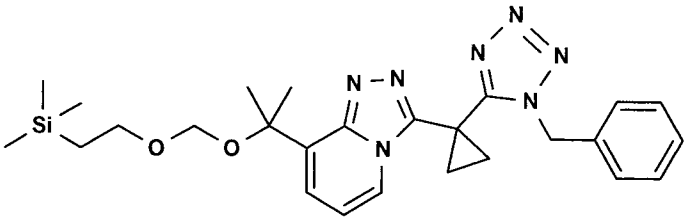
El compuesto **23A** se preparó de una manera similar a la del procedimiento del **Ejemplo 21** indicado anteriormente. CL/EM (m/z) = 406 $(M+H)^+$.

Compuesto 23B. N-Bencil-1-(8-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida



El compuesto **23B** se preparó de una manera similar a la del procedimiento del compuesto **20A** indicado anteriormente. CL/EM (m/z) = 481 $(M+H)^+$.

Compuesto 23C. 3-(1-(1-Bencil-1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-8-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



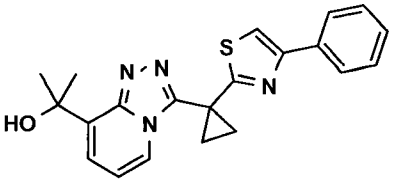
El compuesto **23C** se preparó a partir del compuesto **23B** de una manera similar a la del procedimiento del compuesto **20B** indicado anteriormente. CL/EM (m/z) = 506 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23

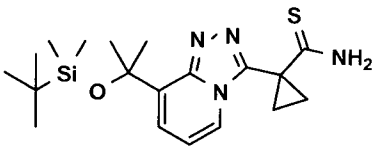
El **Ejemplo 23** se preparó a partir del compuesto **23C** de una manera similar a la del procedimiento del **Ejemplo 20** indicado anteriormente. CL/EM (m/z) = 376 $(M+H)^+$. Pureza del HPLC del = >99%.

EJEMPLO 24

2-(3-(1-(4-Feniltiazol-2-il)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)propan-2-ol



Compuesto 24A. 1-(8-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)ciclopropanocarbotioamida



A una solución de 1-(8-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (170 mg, 0,454 mmol) (preparada de una manera similar a la del procedimiento del compuesto **23B** indicado anteriormente) en diclorometano (2,3 ml) se le añadió una solución de reactivo de Lawesson (367 mg, 0,908 mmol) en diclorometano (2,3 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 3 días. Después de este tiempo, se añadió más cantidad de reactivo de Lawesson (180 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h más. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con bicarbonato sódico acuoso saturado al 25% y después se añadieron exceso de bicarbonato sódico acuoso saturado al 25% y diclorometano. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 min, lo que produjo una emulsión espesa. Después de que se disipara la emulsión, la fase orgánica se separó, se secó sobre salmuera y después sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, 0-30% de [metanol al 25%/acetato de etilo al 75%]/hexanos) para producir el compuesto **24A** (142 mg, 80%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL/EM (m/z) = 391 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24

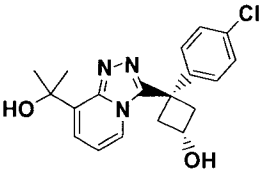
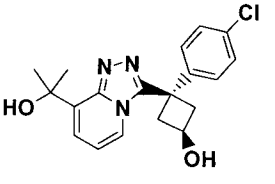
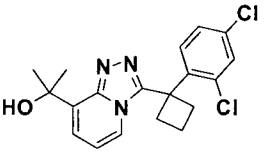
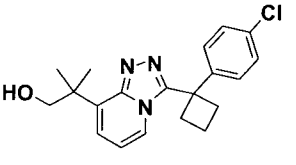
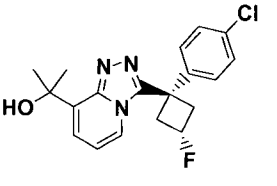
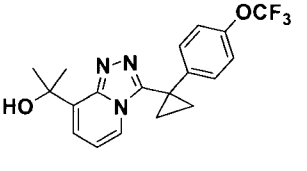
A una solución del compuesto **24A** (20 mg, 0,051 mmol) en THF (510 µl) se le añadió 2-bromo-1-feniletanona (20 mg, 0,102 mmol). Después de que se

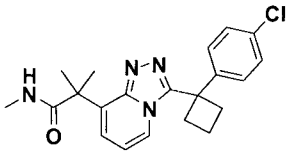
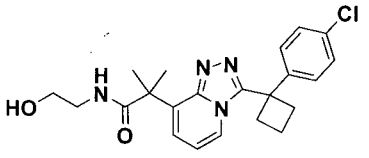
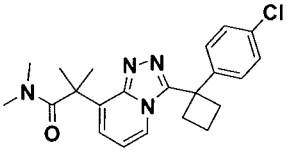
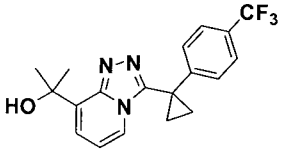
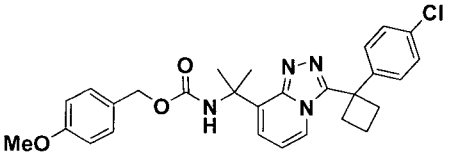
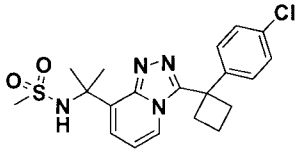
completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado al 50%. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en THF (510 µl) y se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (153 µl, 0,153 mmol, 1,0 M). Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo, temperatura a la que se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado al 50%. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min. La fase orgánica se separó, se secó sobre salmuera y después sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, 0-60% de [metanol al 25%/acetato de etilo al 75%]/hexanos) para producir el **Ejemplo 24** (4,9 mg, 25%) en forma de una espuma de color blanquecino. CL/EM (m/z) = 377 $(M+H)^+$. Pureza del HPLC del >99%.

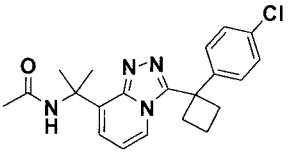
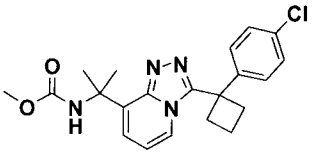
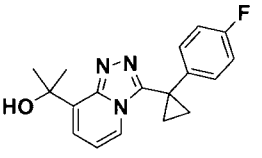
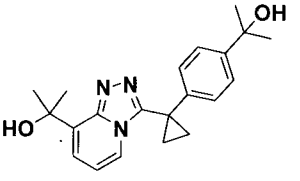
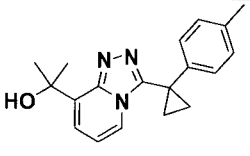
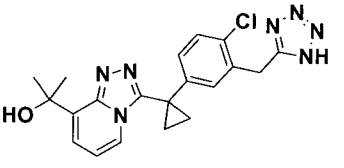
EJEMPLOS 25 A 119

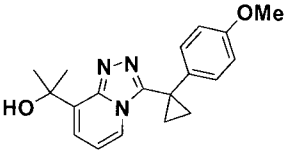
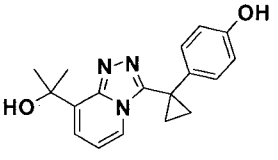
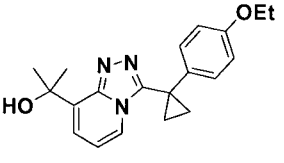
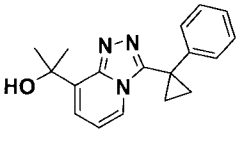
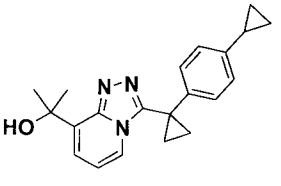
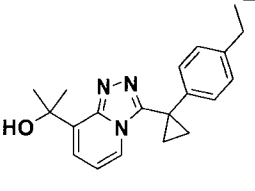
Los **Ejemplos 25** a **119** de la Tabla 4 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente, o por otros procedimientos similares conocidos por un especialista en la técnica, con otros reactivos apropiados.

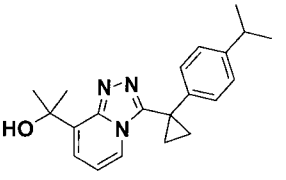
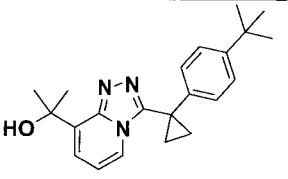
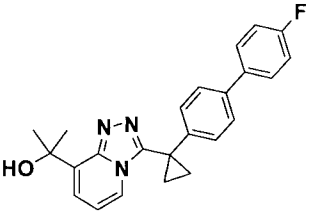
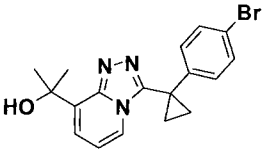
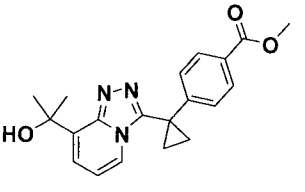
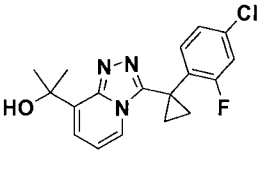
TABLA 4

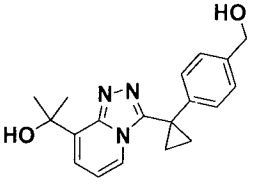
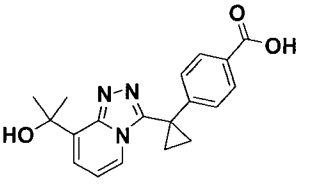
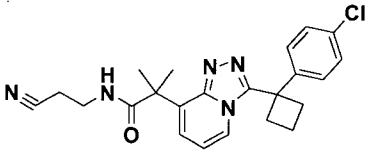
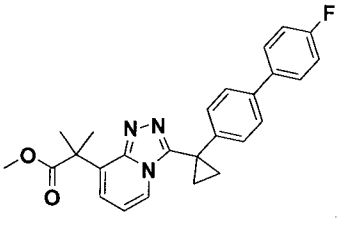
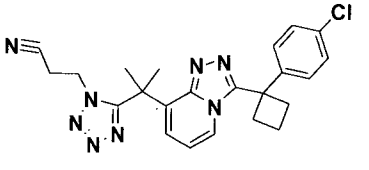
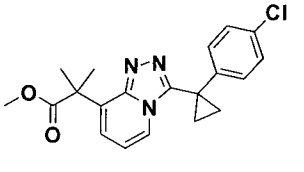
Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
25		358	>95
26		358	>95
27		376	>95
28		356	>95
29		360	>95
30		378	>95

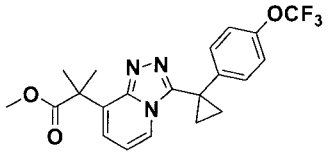
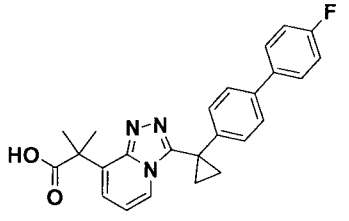
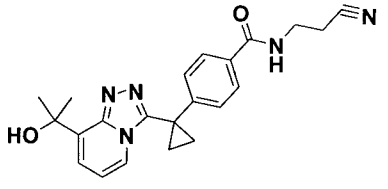
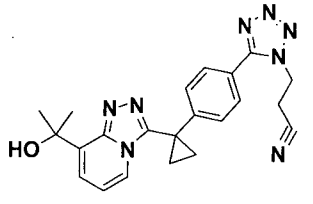
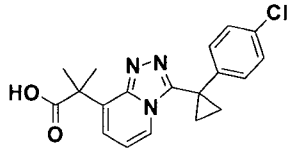
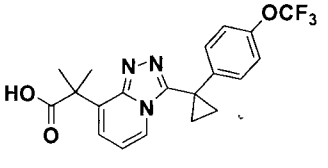
Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
31		383	>95
32		413	>95
33		397	>95
34		362	>95
35		505	>95
36		419	>95

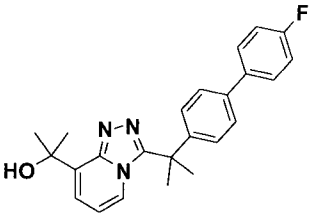
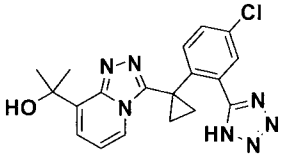
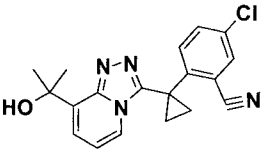
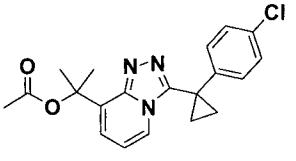
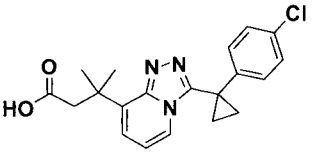
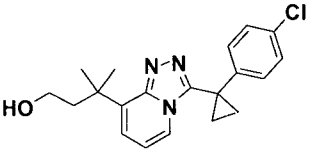
Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
37		383	>95
38		399	>95
39		312	>95
40		352	>95
41		308	>95
42		410	>95

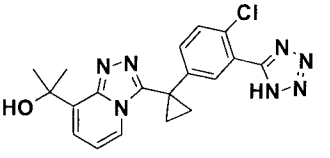
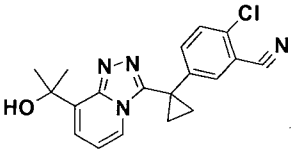
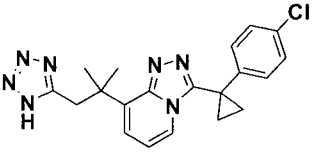
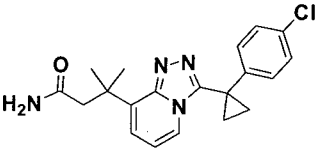
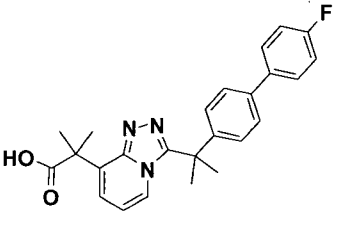
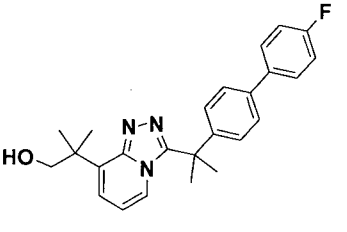
Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
43		324	>95
44		310	>95
45		338	>95
46		294	>95
47		334	>95
48		322	>95

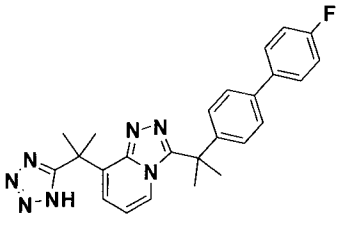
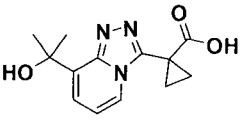
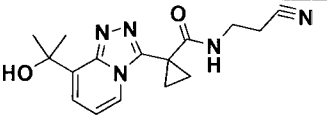
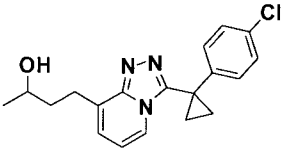
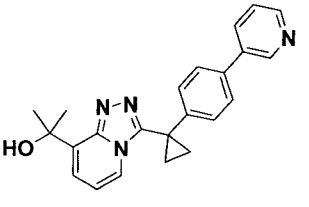
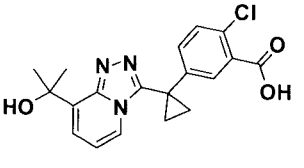
Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
49		336	>95
50		350	>95
51		388	>95
52		372	>95
53		352	>95
54		346	>95

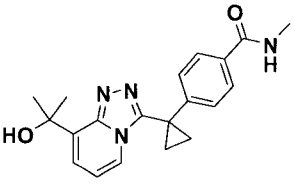
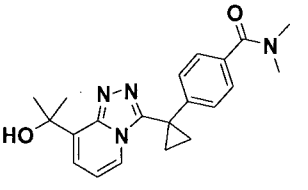
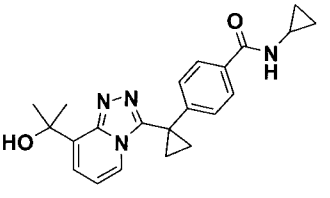
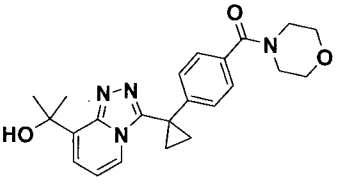
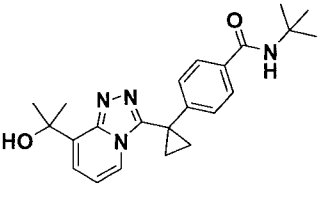
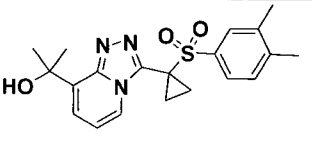
Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
55		324	>95
56		338	>95
57		422	>95
58		430	>95
59		447	>95
60		370	>95

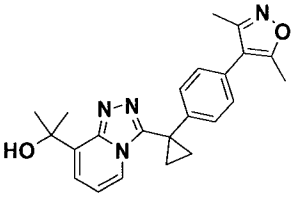
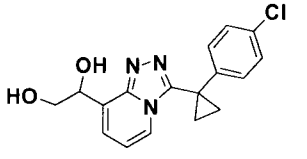
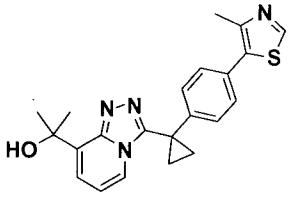
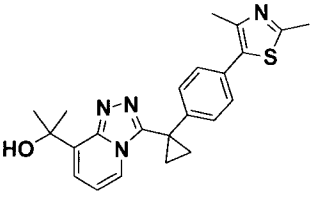
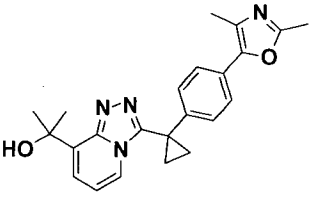
Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
61		420	>95
62		416	>95
63		390	>95
64		415	>95
65		356	>95
66		406	>95

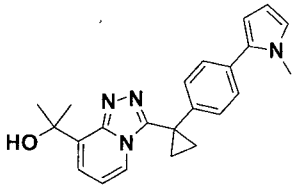
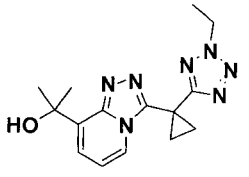
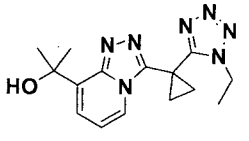
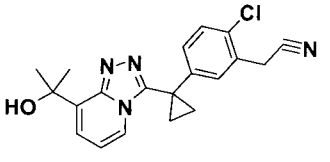
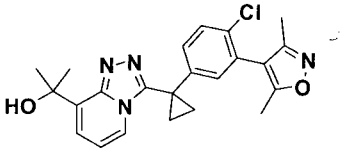
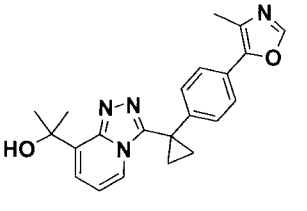
Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
67		390	>95
68		396	>95
69		353	>95
70		370	>95
71		370	>95
72		356	>95

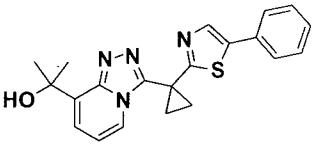
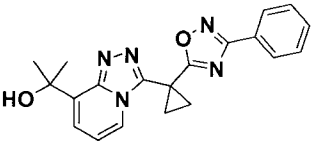
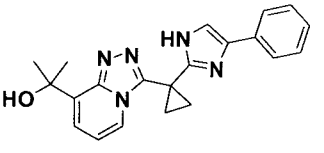
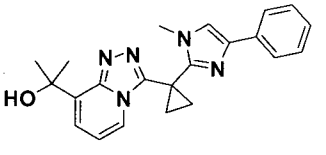
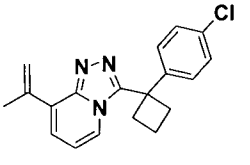
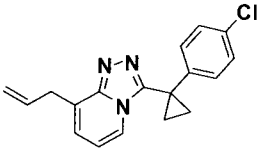
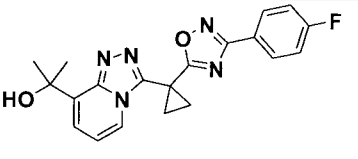
Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
73		396	>95
74		353	>95
75		394	>95
76		369	>95
77		418	>95
78		404	>95

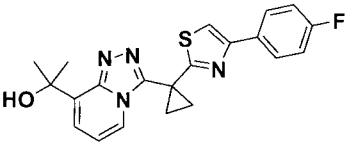
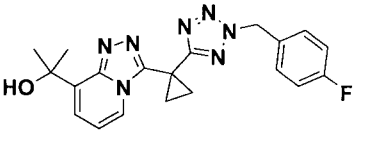
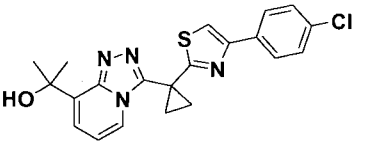
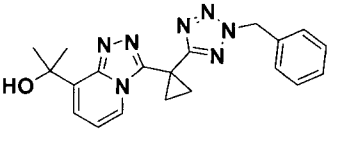
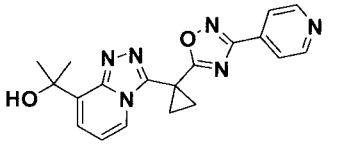
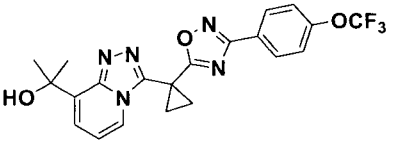
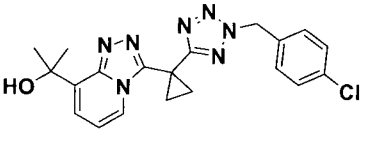
Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
79		442	>95
80		262	>95
81		314	>95
82		342	>95
83		371	>95
84		372	>95

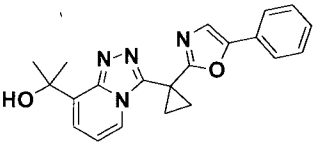
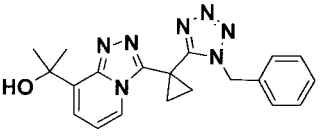
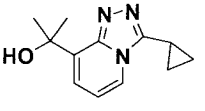
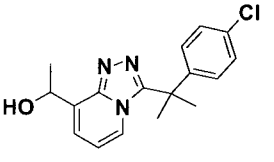
Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
85		351	>95
86		365	>95
87		377	>95
88		407	>95
89		393	>95
90		386	>95

Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
91		389	>95
92		330	>95
93		391	>95
94		405	>95
95		389	>95

Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
96		373	>95
97		314	>95
98		314	>95
99		367	>95
100		423	>95
101		375	>95

Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
102		377	>95
103		362	>95
104		360	>95
105		374	>95
106		324	>95
107		310	>95
108		380	>95

Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
109		395	>95
110		394	>95
111		411	>95
112		376	>95
113		363	>95
114		446	>95
115		410	>95

Ejemplo	Estructura	CL/EM (ES+, M+H)	Pureza de HPLC (%)
116		361	>95
117		376	>95
118		218	>95
119		316	>95

ENSAYOS PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD DE 11-BETA-HIDROXISTEROIDE DESHIDROGENASA

La inhibición *in vitro* de 11beta-HSD1 humana recombinante se determinó como sigue.

[^{3}H]-Cortisona con una radiactividad específica de 50 Ci/mmol (ART 743, Lote: 050906) de American Radiolabeled Chemicals, Inc. (St Louis, MO); anticuerpo monoclonal ab para Cortisol (P01-9294M-P, Lote: L-28) de East Coast Bio., (North Berwick, ME); perlas SPA tipo 1 Proteína A-silicato de itrio, NJ® (RPN-143) de Amersham LifeSciences, (Piscataway, NJ); placa Optiplate384® de 384 pocillos (#6007299) de PerkinElmer (Boston, MA);

DPBS, pH 7,4 (14040) de GIBCO, (Grand Island, NY); carbenoxolona (C4790) de Sigma, (St Louis, MO).

Se expresaron ADNc de 11β-HSD1 recombinante humana de longitud completa y el ADNc que codifica 11β-HSD2 humana de forma estable en células HEK 293 EBNA. Las células se reprodujeron en DMEM (rico en glucosa) que contenía aminoácidos no esenciales en MEM, L-glutamina, higromicina B (200 μg/ml) y G-418 (200 μg/ml) en presencia de 10% de FBS.

Se reprodujeron células HEK 293 EBNA transfectadas en 11β-HSD1 humana hasta 80% de confluencia y se congeló rápidamente el sedimento celular y se almacenó a -80°C antes de la purificación. La pasta celular, 40 g de la reserva a -80°C se descongeló en agua y luego se añadieron para descongelar totalmente la pasta 100 ml de tampón de homogeneización H (fosfato sódico 0,01 M, pH 6,5 que contenía sacarosa 0,25 M y cóctel inhibidor de proteasa (Roche #1836145, 1 comprimido por 50 ml). Las suspensión de la pasta celular se homogeneizó usando un Polytron durante 20 segundos para crear una mezcla homogénea. Se añadió más tampón H hasta un volumen de 300 ml y las células se lisaron usando una bomba N2 (a 4°C) en dos lotes tratando a 3,44 x 10^6 Pa. El extracto se centrifugó a 750 x g durante 30 minutos. El líquido sobrenadante se centrifugó a 20.000 x g durante 30 minutos. Se volvió a centrifugar el líquido sobrenadante a 105.000 X g durante 60 min. El sedimento de 105.000 X g se volvió a suspender en tampón H y se centrifugó a 105.000 X g durante 60 min. El sedimento de microsomas se raspó del fondo del tubo y se volvió a suspender en tampón fosfato 0,01M, pH 6,5 que contenía inhibidores de proteasa (Roche #1836145, 1 comprimido por 50 ml). Se almacenaron alícuotas a -80°C hasta que se necesitaron. La

concentración de proteínas se midió por el procedimiento BioRad usando un patrón BSA.

Los compuestos se disolvieron en DMSO obteniendo concentraciones madre 10 mM. De la solución madre 10 mM, se diluyeron los compuestos en DMSO para conseguir las concentraciones.

Ensayo de SPA de enzima 11β-HSD1

Se ensayó 11β-HSD1 por ensayo de Proximidad por Centelleo en una placa blanca de 384 pocillos Perkin Elmer. La respuesta a la dosis de los compuestos se determinó usando diluciones semilogarítmicas de compuesto en DMSO por duplicado. A cada pocillo se añadieron 0,5 µl de dilución de compuesto en DMSO. Seguidamente se añadieron 15 µl de tampón de ensayo (para los blancos) o 15 µl de microsomas humanos en tampón de ensayo y se incubaron las placas durante 10 minutos a temperatura ambiente. La concentración de proteína microsomal final fue 1,1 µg/ensayo. Los duplicados estaban en la misma placa una columna por debajo. Se añadieron 10 µl de ^{3}H-cortisona (concentración final 40 nM) a cada pocillo y se centrifugó la placa para mezclar y sedimentar los contenidos en el fondo de los pocillos. Las placas se incubaron a temperatura ambiente removiendo suavemente durante 4 horas. La reacción se detuvo con adición de 10 µl de carbenoxolona 10 mM. Seguidamente, se añadieron a todos los pocillos de la placa 0,5 mg de perlas SPA de silicato de itrio acopladas a anticuerpo anti-cortisol en 20 µl, que se centrifugaron una vez más y se incubaron a temperatura ambiente durante la noche. Se leyó la placa en una TopCount® (1 min/pocillo). Los datos se cargaron automáticamente en un Tool Set, un programa informático de

evaluación de Lead Evaluation para captura de datos y cálculo. Las gráficas se generaron con el programa Curve Master.

Los compuestos de la presente invención se ensayaron en el ensayo descrito antes y se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 2.

5

TABLA 5

Ejemplo	CI_{50} de HSD1 h (nM)
1	2,3
6	20
42	72
51	0,4
54	0,7
59	5495
72	0,5
80	7703
86	35
90	1382
104	191
109	0,6
110	104
111	0,5
112	2822

La inhibición *in vivo* de 11beta-HSD1 recombinante humana se

determinó como sigue.

Se llevaron a cabo estudios utilizando ratones obesos inducidos por la dieta (DIO) obtenidos de Jackson Laboratory (ME, USA). Estos ratones se alimentaron con una dieta grasa al 60% (Research Diets D12492) poco después del destete y se mantuvieron con esta dieta durante 24 semanas. Estos ratones se enjaularon individualmente. Todos los ratones se enjaularon en condiciones de temperatura (23°C) y luminosidad (12 horas de luz entre las 6 am a 6 pm, 12 horas de oscuridad) controladas con acceso libre a agua. Los animales continuaron con esta dieta y se utilizaron para la experimentación a 30 a 32 semanas de edad, momento en el que estos ratones pesaban de 45 a 55 gramos.

Se ha descrito en la bibliografía para evaluación clínica y preclínica de la actividad de 11β-HS el modelo básico de administración de 11-deshidrocorticosterona (DHC) a ratones para producir costicosterona. Básicamente, se suspendió DHC (Steraloids Inc, Newport RI) en el vehículo en una concentración de 10 mg/kg en un volumen de 7,5 ml/kg de peso corporal del ratón. Para un estudio típico, se pesaron ratones que no estaban en ayunas y se separaron en grupos (n=6) en los que los pesos corporales no eran estadísticamente diferentes entre sí. Se obtuvieron muestras de sangre de los animales de la cola, para una muestra a tiempo 0 y luego se les administró oralmente (7,5 ml/kg) vehículo o fármaco. A los 60 minutos después de la administración de vehículo o compuesto, se volvieron a obtener muestras de sangre de los ratones de la punta de la cola y se dosificaron por vía oral (7,5 ml/kg) con DHC 10 mg/kg. Se extrajo sangre de todos los animales a 30, 60 y 120 minutos después de dosificar DHC. Se obtienen treinta y cinco microlitros

de sangre completa por punto en tubos Microvette revestidos con EDTA (Sarstedt Tubes Microvette CB 300/ Haematology Potassium EDTA # 16,444,300) y se mantienen en hielo. Las muestras se centrifugan a 4°C en una centrífuga Beckman Coulter durante 10 minutos a 2500 RPM. Se separa el plasma y se recoge y congela inmediatamente a -20°C hasta que se puede ensayar el análisis de costicosterona.

La costicosterona plasmática se midió usando un EIA (IDS AC-14F1). Las muestras se midieron a (1:2) para el punto a tiempo -30 (o -60 minuto) y 0 y (1:10) para los puntos a tiempo 30, 60 y 120 minutos. Se calculó el AUC usando Graphpad y se usó como referencia el punto a tiempo cero. Se calculó ANOVA de una vía usando Sigmastat. Para determinar la significación estadística se usó un valor de p menor que 0,05 por el análisis post hoc con Dunnett.

El vehículo utilizado para la suspensión de los compuestos fue methocel al 0,5%; tween 80 al 0,1% en agua. La celulosa Methocel (M-0262) se adquirió de Sigma-Aldrich, St Louis, MO 6. Tween 80 (274364) se adquirió de Sigma-Aldrich, St Louis, MO. Los compuestos se administraron en volúmenes de 7,5 ml/kg en dosis finales de 0,1 a 300 mg/kg dependiendo del estudio y el compuesto evaluado.

Los compuesto(s) de la presente invención se ensayaron en el ensayo descrito antes y se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 6.

TABLA 6

Ejemplo	Dosis	% de inhibición
1	30 mpk	53
11	30 mpk	69

UTILIDADES Y COMBINACIONES

A. Utilidades

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I y, por tanto, se pueden usar en el tratamiento de enfermedades asociadas con actividad de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I. Mediante la inhibición de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I, los compuestos de la presente invención se pueden emplear preferiblemente para inhibir o modular la producción de glucocorticoides, interrumpiendo o modulando de este modo la producción de cortisona o cortisol.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento de una diversidad de trastornos y estados patológicos que incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, tratar, prevenir o ralentizar la progresión de diabetes y estados patológicos relacionados, complicaciones microvasculares asociadas con diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico y sus estados patológicos asociados, enfermedades inflamatorias y otras alteraciones. Por consiguiente, se cree que los compuestos de la presente invención se pueden usar en la prevención, inhibición o tratamiento de diabetes, hiperglucemia, tolerancia reducida a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, retraso en la curación de heridas, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente), función cardíaca anómala, isquemia de miocardio,

ictus, Síndrome Metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, deterioro cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a proteasa del VIH, glaucoma y enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide, Enfermedad de Cushing, Enfermedad de Alzheimer y osteoartritis.

El Síndrome Metabólico o "Síndrome X" se describe en Ford y col., *J. Am. Med. Assoc.*, 287:356-359 (2002) y Arbeeny y col., *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents*, 1:1-24 (2001).

B. Combinaciones

La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con otros inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I o uno o más de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente citados que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiperglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos,

agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidemiantes, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes anticolesterolémicos, agentes antireestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipidemiantes, supresores del apetito, agentes potenciadores de la memoria, agentes promotores de la cognición y agentes antiinflamatorios.

Ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen insulina y análogos de insulina: insulina LysPro, formulaciones inhaladas que comprenden insulina; péptidos tipo glucagón; sulfonilureas y análogos: clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, glipizida, gliburida, glimepirida, repaglinida, meglitinida; biguanidas: metformina, fenformina, buformina; antagonistas alfa2 e imidazolinas: midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxan, efaroxan, fluparoxan; otros secretagogos de la insulina: linoglirida, insulinotropina, exendina-4, BTS-67582, A-4166; tiazolidindionas: ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona; agonistas de PPAR-gamma; agonistas de PPAR-alfa; agonistas duales de PPAR alfa/gamma; inhibidores de SGLT2; inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4); agonistas del receptor péptido 1 tipo glucagón (GLP-1); inhibidores de aldosa reductasa; agonistas de RXR: JTT-501, MCC-555, MX-6054, DRF2593, GI-262570, KRP-297, LG100268; inhibidores de oxidación de ácidos grasos: clomoxir, etomoxir; inhibidores de α-glucosidasa: precosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, MDL-25,637, camiglibosa, MDL-73,945; beta-agonistas: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL

316,243, TAK-667, AZ40140; inhibidores de fosfodiesterasa, tanto del tipo AMPc y GMPc: sildenafilo, L686398: L-386,398; antagonistas de amilina: pramlintida, AC-137; inhibidores de lipoxigenasa: masoprocal; análogos de somatostatina: BM-23014, seglitida, octreotida; antagonistas de glucagón: BAY 276-9955; agonistas de señalización de insulina, miméticos de insulina, TER17529; inhibidores de gluconeogénesis: GP3034; análogos y antagonistas de somatostatina; agentes antilipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994; agentes estimuladores del transporte de glucosa: BM-130795; inhibidores de glucosa sintasa quinasa: cloruro de litio, CT98014, CT98023; y agonistas del receptor de galanina.

Otras tiazolidindionas adecuadas incluyen MCC-555 de Mitsubishi (descrito en la patente de Estados Unidos nº 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) o YM-440 (Yamanouchi).

Agonistas duales de PPAR alfa/gamma adecuados incluyen AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), así como los descritos por Murakami y col., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation – Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma; Effect of PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", *Diabetes*, 47:1841-1847 (1998), y el documento WO 01/21602, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia, que emplea dosis como las descritas en el mismo, los cuales son compuestos designados como preferidos para uso en el mismo.

Antagonistas de alfa2 adecuados también incluyen los descritos en el documento WO 00/59506, que emplean dosis descritas en el mismo.

Inhibidores de SGLT2 adecuados incluyen T-1095, florizina, WAY-123783 y los descritos en el documento WO 01/27128.

Inhibidores de DPP4 adecuados incluyen saxagliptan, sitagliptan, vildagliptin y denagliptan.

Inhibidores de aldosa reductasa adecuados incluyen los descritos en el documento WO 99/26659.

Meglitinidas adecuadas incluyen nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei).

Ejemplos de agonistas del receptor del péptido 1 tipo glucagón (GLP-1) incluyen Exenatida (Byetta™), NN2211 (Liraglutide, Novo Nordisk), AVE0010 (Sanofi-Aventis), R1583 (Roche/Ipsen), SUN E7001 (Daiichi/Santory), GSK-716155 (GSK/Human Genome Sciences) y Exendin-4 (PC-DAC™).

Otros agentes antidiabéticos que se pueden usar en combinación con compuestos de la invención incluyen ergoset y D-quiroinositol.

Agentes antiisquémicos adecuados incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, los descritos en Physicians' Desk Reference e inhibidores de NHE, incluyendo los descritos en el documento WO 99/43663.

Ejemplos de agentes hipolipidemiantes adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, derivados de ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador de Na^+/ácidos biliares del íleo, reguladores a

niveles más altos de la actividad del receptor LDL, secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (por ejemplo, CP-529414 (Pfizer)) y/o ácido nicotínico y sus derivados.

Inhibidores de MTP que se pueden emplear como se ha descrito antes incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos nº 5.595.872, 5.739.135, 5.712.279, 5.760.246, 5.827.875, 5.885.983 y 5.962.440.

Los inhibidores de HMG CoA reductasa que se pueden emplear en combinación con uno o más compuestos de formula I incluyen mevastatina y compuestos relacionados, como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.983.140, lovastatina, (mevinolina) y compuestos relacionados, como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.231.938, pravastatina, y compuestos relacionados, tal como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados, como se describe en las patentes de Estados Unidos nºs 4,448,784 y 4,450,171. Otros inhibidores de HMG CoA reductasa que se pueden emplear en la presente memoria incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, fluvastatina, como se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.354.772; cerivastatina como se describe en las patentes de Estados Unidos nºs 5.006.530 y 5.177.080; atorvastatina, como se describe en las patentes de Estados Unidos nºs 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104; atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), como se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.011.930; visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)) como se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.260.440.

Agentes hipolipidemiantes preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

Los derivados de ácido fíbrico que se pueden emplear en combinación con uno o más compuestos de formula I incluyen fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados, como se describe en la patente de Estados Unidos nº 3.674.836, siendo preferidos fenofibrato y gemfibrozilo, secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), así como lipostabilo (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixilo (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina), como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.759.923, amina cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) y ionenos, como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.027.009, y otros agentes reductores del colesterol sérico conocidos.

El inhibidor de ACAT que se puede emplear en combinación con uno o más compuestos de formula I incluye los descritos en *Drugs of the Future*, 24:9-15 (1999) (Avasimibe); Nicolosi y col., "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", *Atherosclerosis* (Shannon, Irel.), 137(1):77-85 (1998); Ghiselli, G., "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", *Cardiovasc. Drug Rev.*, 16(1):16-

30 (1998); Smith, C. y col., "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinil-diphenylimidazole ACAT inhibitor", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(1):47-50 (1996); Krause, B.R., y col., Capítulo 6: "Acat Inhibitors: Physiologic Mechanisms For Hypolipidemic And Anti-Atherosclerotic Activities In Experimental Animals", Inflammation: Mediators Pathways, CRC Press, Inc., publ., Ruffolo, Jr., R.R. y col., eds. páginas 173-198 (1995); Sliskovic y col., "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", *Curr. Med. Chem.*, 1(3):204-25 (1994); Stout y col., "Inhibitors of acil-CoA:cholesterol O-acil transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acil-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenil-N'-[(1-phenylcyclopentil)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", *Chemtracts: Org. Chem.*, 8(6):359-362 (1995), o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.).

El agente hipolipidemiante puede ser un regulador de la actividad del receptor LDL tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

Ejemplos de inhibidores de la absorción de colesterol adecuados para usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen ezetimibe (Zetia®).

Ejemplos de inhibidores del cotransportador de Na^+/ácidos biliares del íleo adecuados para usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen compuestos descritos en *Drugs of the Future*, 24:425-430 (1999).

Los inhibidores de lipoxigenasa que se pueden emplear en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen inhibidores de 15-

lipoxigenasa (15-LO), tales como derivados de bencimidazol, como se describe en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO, como se describe en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, como se describe en el documento WO 96/38144 e inhibidores de 15-LO, como se describe por Sendobry y col., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology*, 120:1199-1206 (1997), y Cornicelli y col., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5:11-20 (1999).

Ejemplos de agentes antihipertensores adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueantes beta adrenérgicos, bloqueantes del canal de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo diltiazem, verapamilo, nifedipino, amlodipino y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiazida, ácito etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreneno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina (por ejemplo, aliskireno), inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrsentan, y compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos N°s 5.612.359 y 6.043.265), antagonista dual ET/AII (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales

NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat) y nitratos.

Ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen un antagonista o agonista inverso del receptor de cannabinoide 1, un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un fármaco beta receptor de tiroides y/o un agente anorexígeno.

Antagonistas o agonistas inversos del receptor de cannabinoide 1 que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen rimonabant, SLV 319, CP-945598 (Pfizer), SR-147778 (Sanofi-Aventis), MK0364 (Merck) y los descritos en Hertzog, D.L., *Expert Opin. Ther. Patents*, 14:1435-1452 (2004).

Los agonistas beta 3 adrenérgicos que se pueden emplear en combinación con compuestos de la presente invención incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos, como se describe en las patentes de Estados Unidos n°s 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, siendo preferidos AJ9677, L750,355 y CP331648.

Ejemplos de inhibidores de lipasa que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen orlistat o ATL-962 (Alizyme), siendo preferido orlistat.

El inhibidor y/o modulador de la recaptación de serotonina (y dopamina) que se puede emplear en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson), APD-356 (Arena) o axoquina (Regeneron), siendo preferidos sibutramina y APD-356.

Ejemplos de compuestos beta receptor de tiroides que se pueden

emplear en combinación con compuestos de la presente invención incluyen ligandos receptores de tiroides tales como los descritos en el documento WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y WO 00/039077 (KaroBio), siendo preferidos los compuestos de las solicitudes de KaroBio.

El agente anorexígeno que se puede emplear opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluye dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, siendo preferida dexanfetamina.

Otros compuestos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agonistas de receptor CCK (por ejemplo, SR-27895B); antagonista de MCHR1 (por ejemplo, GSK 856464); antagonistas del receptor de galatina; antagonistas de MCR-4 (por ejemplo, HP-228); leptina o miméticos; miméticos de urocortina, antagonistas de CRF y proteínas de unión a CRF (por ejemplo, RU-486, urocortina).

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con inhibidores de proteasa del VIH, incluyendo pero sin limitarse a Reyataz® y Kaletra®.

Ejemplos de agentes potenciadores de la memoria, agentes antidemencia o agentes para promover la cognición para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, metrifonato, muscarina, xanomelina, deprenilo y fisostigmina.

Ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, prednisona, paracetamol, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno,

fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindaco, interferon alfa, prednisolona, metilprednisolona, dexametazona, flucatisona, betametasona, hidrocortisona y beclometasona.

Las patentes y solicitudes de patente anteriormente citadas se incorporan en la presente memoria por referencia.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference, en las patentes antes descritas, o de cualquier otro modo que se determine por un experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos antes por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, granulado o polvos; vía sublingual; vía bucal; vía parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intradérmica, o por técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas estériles inyectables); vía nasal, incluyendo la administración a las membranas nasales, tal como por pulverización por inhalación; vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosis unitaria que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

Al llevar a cabo el procedimiento de la invención para tratar diabetes y enfermedades relacionadas, se empleará una composición farmacéutica que contiene los compuestos de fórmula I, con o sin otro agente antidiabético y/o agente antihipolipidemiante y/o agentes de otro tipo en asociación con un

vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica se puede formular empleando vehículos o diluyentes convencionales sólidos o líquidos y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado, tal como vehículos, excipientes, ligantes y similares farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden administrar a un paciente mamífero, incluyendo seres humanos, monos, perros y similares, por una vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, perlas, gránulos o polvos. La dosis para adultos varía preferiblemente de 1 a 2.000 mg por día, que se puede administrar en una única dosis o en forma de dosis individuales de 1 a 4 veces por día.

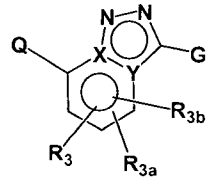
Una cápsula típica para administración oral contiene compuestos de estructura I (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de malla nº 60 y se envasa en una cápsula de gelatina nº 1.

Una preparación inyectable típica se produce colocando de forma aséptica 250 mg de compuestos de estructura I en un vial, liofilizando de forma aséptica y sellando. Para el uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 ml de solución salina fisiológica produciendo una preparación inyectable.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

sus enantiómeros, diastereoisómeros o sales, en la que:

Q es L, L_{aa} o L_{ee};

X es C e Y es N; o

X es N e Y es C;

G es R_4, R_{4aa} o R_{4ee};

L es -alquenil-$(W_1)_n$, -cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -alquenil-$(W_{1ee})_n$, -cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 3;

W_1, cada vez que aparece, es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, aquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, amino, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_{1ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio,

ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, amino, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino, amino o aminoalquilo;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino, amino o aminoalquilo;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, amino, aminoalquilo, ario, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};;

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son únicamente halógeno o alquilo;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, CO_2R_{8a}, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_{8a}$, $-SO_2R_{8a}$, $-NR_8SO_2R_6$, $-NR_8CO_2R_6$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo estar el arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_4 es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR_6, -SR_6, -$OCOR_6$, -CN, -NR_5COR_6, -$NR_5SO_2R_6$, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$OCONR_8R_{8a}$, -$CONR_8R_{8a}$, -$NR_5CO_2R_6$, -SO_2R_6, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR_6, -SR_6, -$OCOR_6$, -CN, -NR_5COR_6, -$NR_5SO_2R_6$, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$OCONR_8R_{8a}$, -$CONR_8R_{8a}$, -$NR_5CO_2R_6$, -SO_2R_6, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR_6, -SR_6, -$OCOR_6$, -CN, -NR_5COR_6, -$NR_5SO_2R_6$, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$OCONR_8R_{8a}$, -$CONR_8R_{8a}$, -$NR_5CO_2R_6$, -SO_2R_6, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_5, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, COR_{8a}, CO_2R_{8a}, $SO_2NR_8R_{8a}$ o SO_2R_{8a};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo,

arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, alquilsílicealquiloxi, $-SO_2R_{9b}$ $-NO_2$, -CN o tiol, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

o, como alternativa, R_8 y R_{8a} se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos formando un anillo heterociclilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, NH, O y S, que puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}; y

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido,

alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO_2, -CN o tiol;

con la condición de que:

(a) W_1, W_{1ee}, W_2 o W_{2aa} no es cicloalquilo cuando n es 1 y R_4, R_{4aa} o R_{4ee} son cicloalquilo;

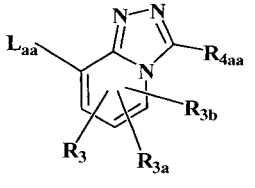
(b) W_{2ee} no es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo cuando n es 1 y R_{4ee} es cicloalquilo;

(c) R_7, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} deben estar sustituidos con al menos un R_{10}, R_{10a}, R_{10b} o R_{10c} cuando (i) L_{ee} es cicloalquilo, (ii) R_{4ee} es cicloalquilo sustituido con arilo, heterociclilo o heteroarilo, (iii) el arilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b} o R_{7c}; y (iv) R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c} es arilo, heteroarilo o heterociclilo;

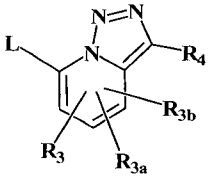
(d) L_{aa} y L_{ee} no son alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} cuando R_{4aa} o R_{4ee} están sustituidos con un resto arilo opcionalmente sustituido; y

(e) W_{2ee} no es halógeno, alquilo, haloalquilo o arilo cuando R_{4ee} es alquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula Iaa, Idd o Iee:

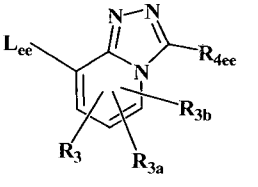


Iaa



Idd

o



Iee.

con la condición de que:

(a) W_1, W_{1ee}, W_2 o W_{2aa} no es cicloalquilo cuando n es 1 y R_4, R_{4aa} o R_{4ee} son cicloalquilo;

(b) W_{2ee} no es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo cuando n es 1 y R_{4ee} es cicloalquilo;

(c) R_7, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} deben estar sustituidos con al menos un R_{10}, R_{10a}, R_{10b} o R_{10c} cuando (i) L_{ee} es cicloalquilo, (ii) R_{4ee} es cicloalquilo sustituido con arilo, heterociclilo o heteroarilo, (iii) el arilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b} o R_{7c}; y (iv) R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c} es arilo, heteroarilo o heterociclilo;

(d) L_{aa} y L_{ee} no son alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} cuando R_{4aa} o R_{4ee} están sustituidos con un resto arilo opcionalmente sustituido; y

(e) W_{2ee} no es halógeno, alquilo, haloalquilo o arilo cuando R_{4ee} es alquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

L es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -alquenil-$(W_{1ee})_n$, -cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 3;

W_1, cada vez que aparece, es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_{1ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$,

$-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino, amino o aminoalquilo;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino, amino o aminoalquilo;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son solo halógeno;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, CO_2R_{8a}, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_{8a}$, $-SO_2R_{8a}$, $-NR_8SO_2R_6$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo estar el arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_4 es alquilo o cicloalquilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_5, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, COR_{8a} o CO_2R_{8a};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo,

arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-SO_2R_{9b}$, $-NO_2$, -CN o tiol, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

o, como alternativa, R_8 y R_{8a} se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos formando un anillo heterociclilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, NH, O y S, que puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido,

alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-NO_2$, -CN o tiol.

con la condición de que:

(a) W_1, W_{1ee}, W_2 o W_{2aa} no es cicloalquilo cuando n es 1 y R_4, R_{4aa} o R_{4ee} son cicloalquilo;

(b) W_{2ee} no es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo cuando n es 1 y R_{4ee} es cicloalquilo;

(c) R_7, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} deben estar sustituidos con al menos un R_{10}, R_{10a}, R_{10b} o R_{10c} cuando (i) L_{ee} es cicloalquilo, (ii) R_{4ee} es cicloalquilo sustituido con arilo, heterociclilo o heteroarilo, (iii) el arilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b} o R_{7c}; y (iv) R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c} es arilo, heteroarilo o heterociclilo;

(d) L_{aa} y L_{ee} no son alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} cuando R_{4aa} o R_{4ee} están sustituidos con un resto arilo opcionalmente sustituido; y

(e) W_{2ee} no es halógeno, alquilo, haloalquilo o arilo cuando R_{4ee} es alquilo.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

L es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -alquenil-$(W_{1ee})_n$, -cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 3;

W_1, cada vez que aparece, es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_{1ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino o aminoalquilo;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, alquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino, amino o aminoalquilo;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9CO_2R_{9a}$, alquilo, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio o aminoalquilo;

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son solo halógeno;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{2a}$, $-CONR_2R_{2a}$, $-SO_2NR_2R_{2a}$, $-SOR_{2a}$, $-SO_2R_{2a}$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo estar el arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_4 es alquilo o cicloalquilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$,

$-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-SO_2R_{9b}$, $-NO_2$, -CN o tiol, donde el ario o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno,

alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

o, como alternativa, R_8 y R_{8a} se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos formando un anillo heterociclilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, NH, O y S, que puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}; y

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-NO_2$, -CN o tiol.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

L es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 3;

W_1, cada vez que aparece, es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino o aminoalquilo;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, $-OR_{9b}OR_{9b}Si(R_{9b})_3$, alquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino o aminoalquilo;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio o aminoalquilo;

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son solo halógeno;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, CO_2R_{8a}, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo estar el arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_4 es alquilo o cicloalquilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar

el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR_6, -SR_6, -$OCOR_6$, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$OCONR_8R_{8a}$, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR_6, -SR_6, -$OCOR_6$, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$OCONR_8R_{8a}$, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, -CO_2R_8, -$CONR_8R_{8a}$, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -SO_2R_{9b}, -NO_2, -CN o tiol, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar

todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterociclilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}; y

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-NO_2$, -CN o tiol.

6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

L es -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 2;

W_1, cada vez que aparece, es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, aminoalquilo, arilamino o heteroarilamino;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, -

$NR_9SO_2R_{9a}$, $-NR_9COR_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino o aminoalquilo;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino o aminoalquilo;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio o aminoalquilo;

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son solo halógeno;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{8a}$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo estar el arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_4 es alquilo o cicloalquilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR_6, -SR_6, -CN, -COR_6, -CO_2R_6, -CO_2H, -$CONR_8R_{8a}$, -SO_2R_6, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, -CO_2R_8, -$CONR_8R_{8a}$, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -SO_2R_{9b}, -NO_2, -CN o tiol, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}; y

R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-NO_2$, -CN o tiol.

7. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

L es -alquil-$(W_2)_n$;

L_{aa} es -alquenil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2aa})_n$;

L_{ee} es -cicloalquil-$(W_1)_n$ o -alquil-$(W_{2ee})_n$;

n es 1 a 2;

W_1, cada vez que aparece, es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, arilamino o heteroarilamino;

W_2 es independientemente halógeno, -OH, $-CO_2H$, -CN, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilamino o aminoalquilo;

W_{2aa} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, $-NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi o alquiltio;

W_{2ee} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CONR_8R_{8a}$, $-OCOR_6$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-SO_2NR_8R_{8a}$, -SO-alquilo, $-SO_2$-alquilo, -

$NR_9SO_2R_{9a}$, alquilo, alquenilo, haloalcoxi o alquiltio;

con la condición de que W_{2aa} o W_{2ee} no son solo halógeno;

R_3, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo estar el arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_4 es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, $-OR_6$, $-SR_6$, -CN, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-CONR_8R_{8a}$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_6, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_7, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, $-CO_2R_8$, $-CONR_8R_{8a}$, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-SO_2R_{9b}$, $-NO_2$, -CN o tiol, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10}, R_{10a}, R_{10b} y R_{10c};

R_8 y R_{8a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

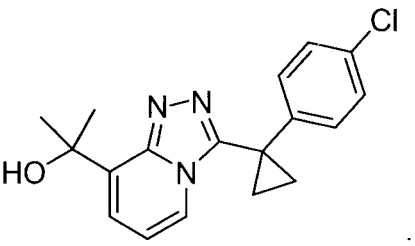
R_9 y R_{9a}, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c};

R_{9b}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}; y

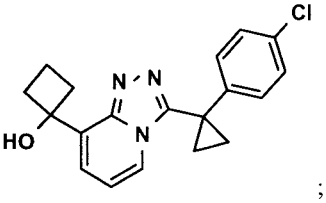
R_{10}, R_{10a}, R_{10b}, y R_{10c}, cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, $-NO_2$, -CN o tiol.

8. Un compuesto, sus enantiómeros, diastereómeros o sales,

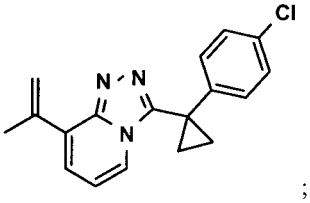
seleccionados entre el grupo constituido por:



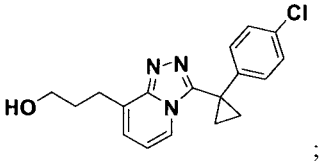
;



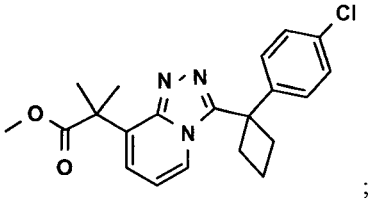
;



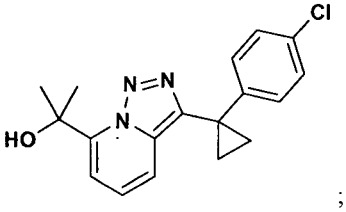
;



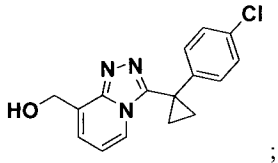
;

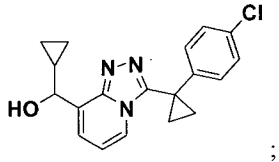


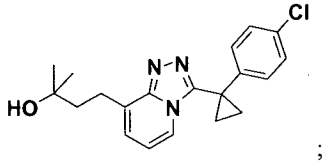
;

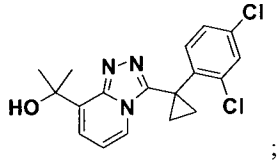


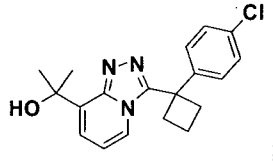
;

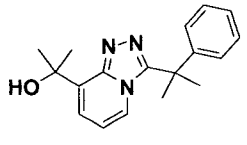

Cl
N-N
HO
N
;

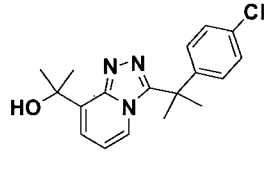

Cl
N-N
HO
N
;

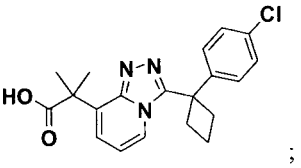

Cl
N-N
HO
N
;


Cl
N-N
HO
N
Cl
;

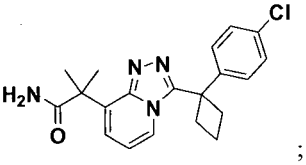

Cl
N-N
HO
N
;


N-N
HO
N
;

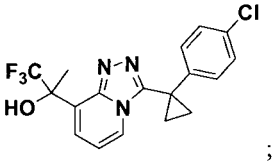

Cl
N-N
HO
N
;


Cl
HO
O
N
N
N

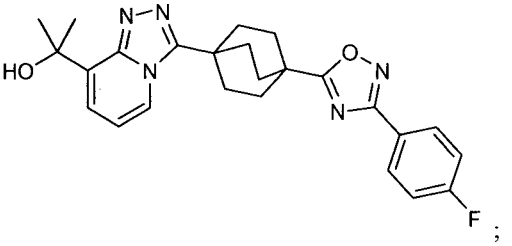
;


Cl
H2N
O
N
N
N

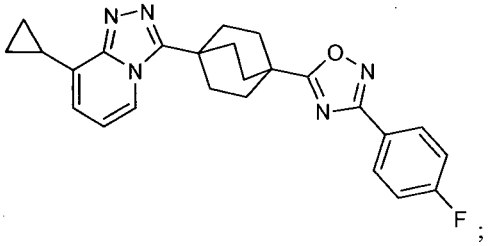
;


Cl
F3C
HO
N
N
N

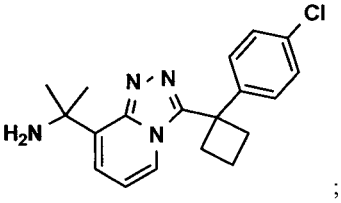
;


HO
N
N
N
O
N
N
F

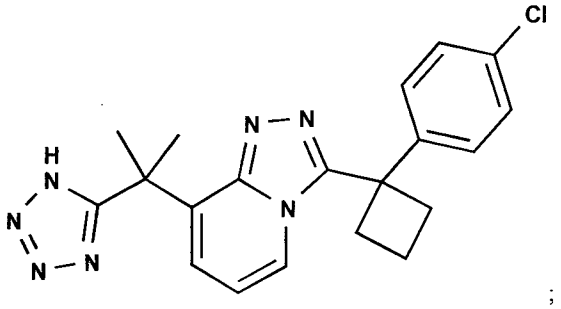
;


N
N
N
O
N
N
F

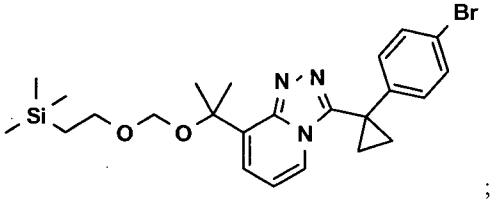
;


Cl
H2N
N
N
N

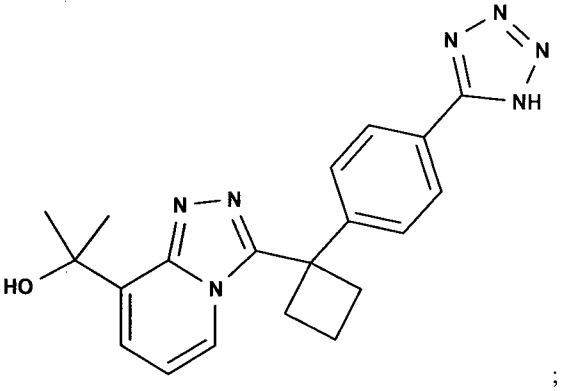
;



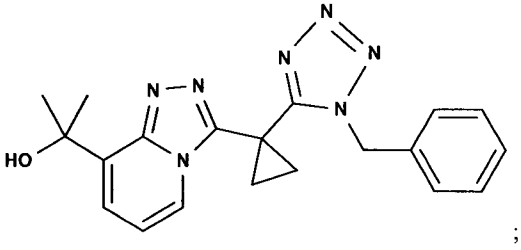
;



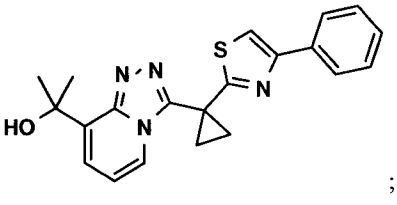
;



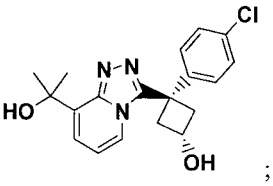
;

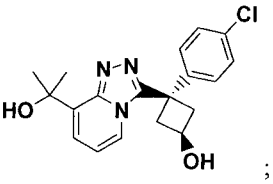


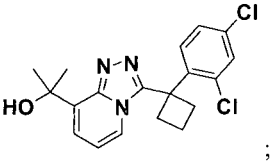
;

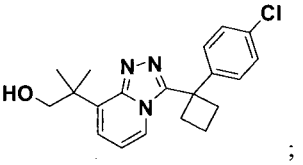


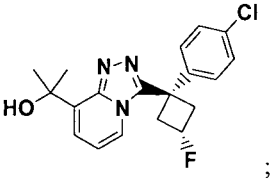
;

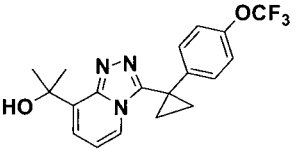

;

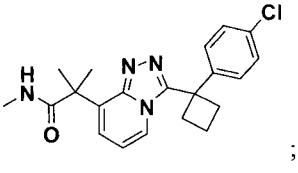

;

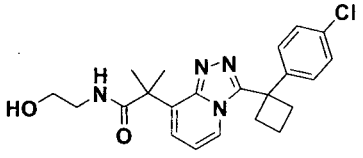

;


;

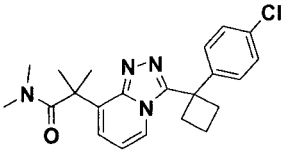

;


;

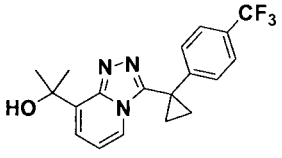

;


Cl
HO
H
N
O
N-N
N

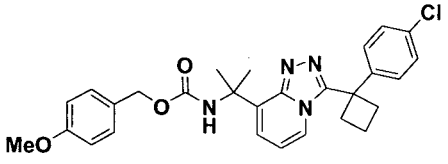
;


Cl
N
O
N-N
N

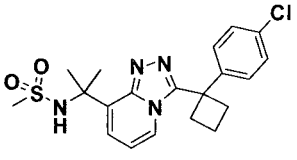
;


CF3
HO
N-N
N

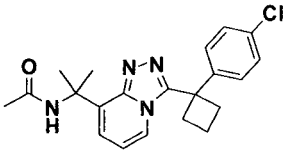
;


Cl
MeO
O
O
N
H
N-N
N

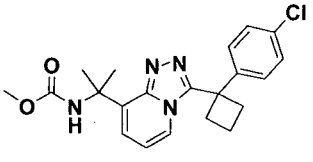
;


Cl
O
O
S
N
H
N-N
N

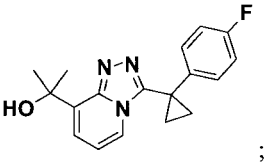
;


Cl
O
N
H
N-N
N

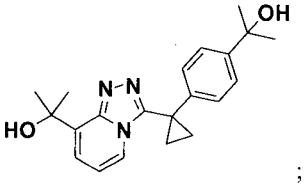
;


Cl
O
O
N
H
N-N
N

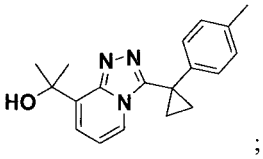
;


F
HO
N
N
N

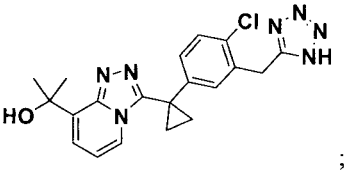
;


OH
HO
N
N
N

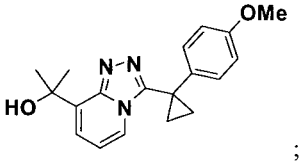
;


HO
N
N
N

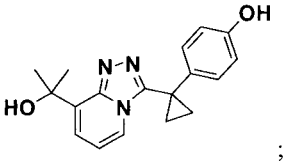
;


Cl
N
N
N
NH
HO
N
N
N

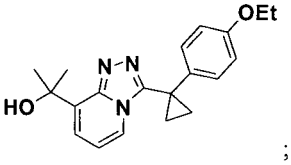
;


OMe
HO
N
N
N

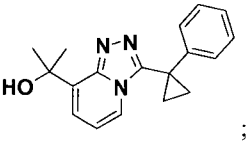
;

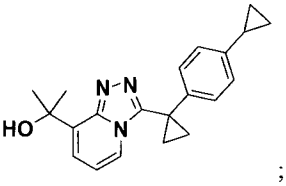

OH
HO
N
N
N

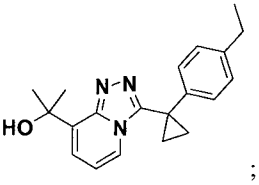
;

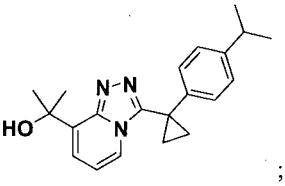

OEt
HO
N
N
N

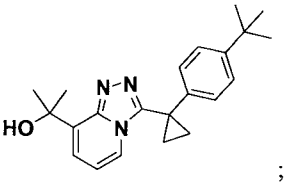
;

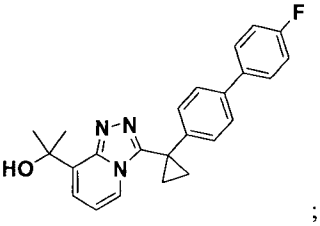

;

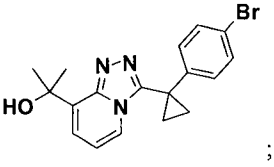

;

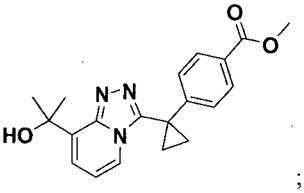

;


;

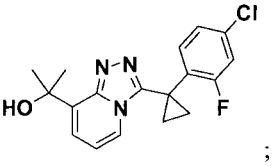

;


;

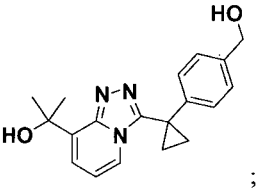

;



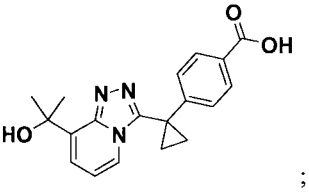
;



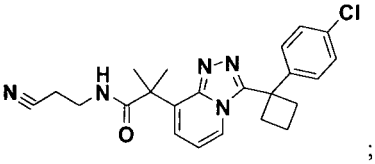
;



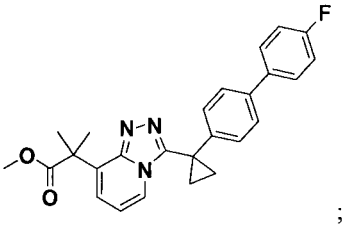
;



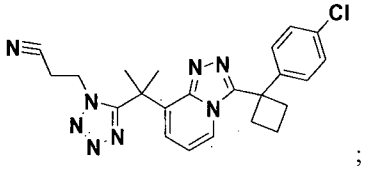
;

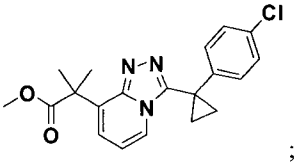


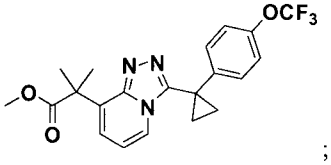
;

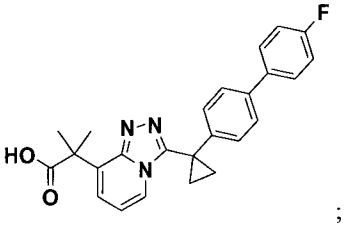


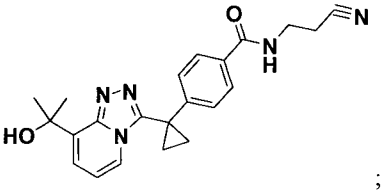
;

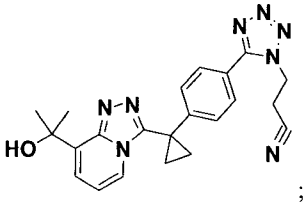

;

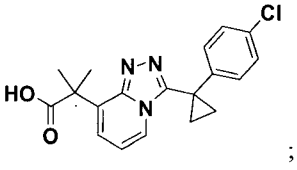

;

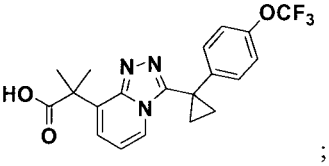

;


;

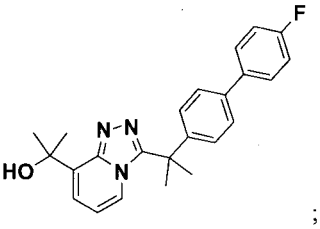

;


;

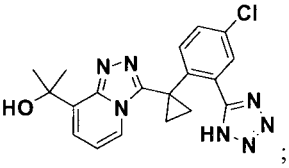

;


OCF3
HO
O
N-N
N

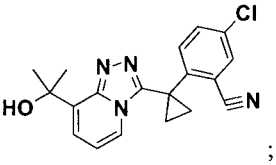
;


F
HO
N-N
N

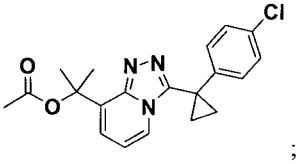
;


Cl
HO
N-N
N
HN-N
N

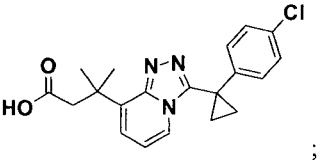
;


Cl
HO
N-N
N
N

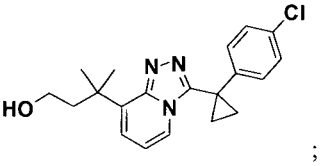
;


Cl
O
O
N-N
N

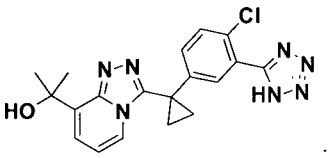
;


Cl
O
HO
N-N
N

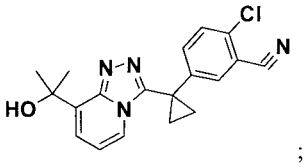
;


Cl
HO
N-N
N

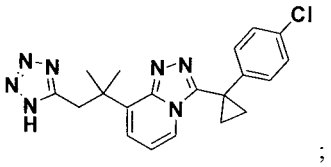
;


Cl
N
N
N
HO
HN
N
N

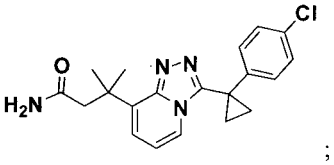
;


Cl
N
N
N
HO
N

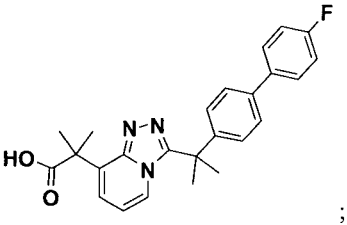
;


Cl
N
N
N
N
N
H

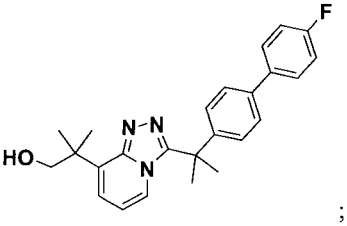
;


Cl
O
N
N
H2N
N

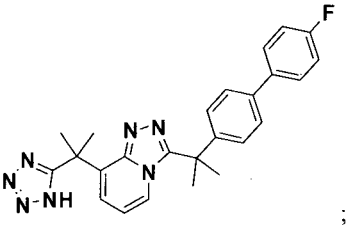
;


F
N
N
HO
O
N

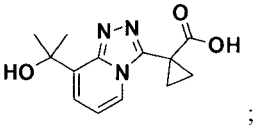
;


F
N
N
HO
N

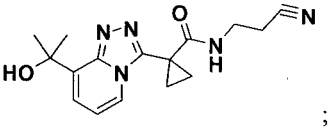
;


F
N-N
N
N
N-NH

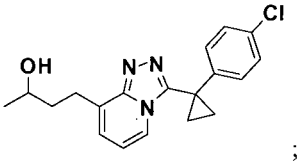
;


O
OH
HO
N-N
N

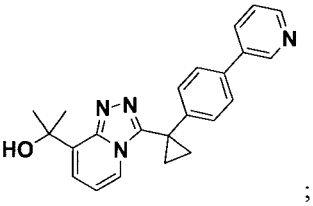
;


O
N
H
N
HO
N-N
N

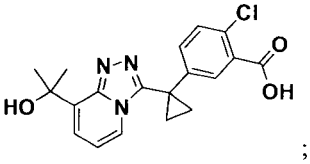
;


Cl
OH
N-N
N

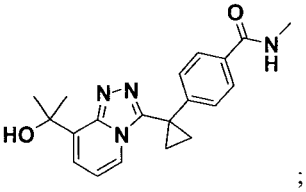
;


N
HO
N-N
N

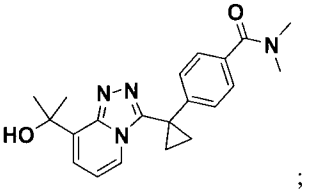
;


Cl
O
OH
HO
N-N
N

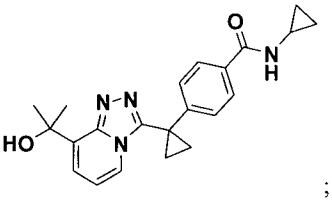
;


O
N
H
HO
N-N
N

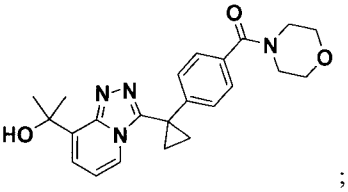
;


O
N
HO
N-N
N

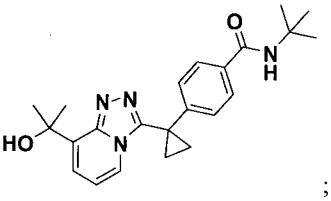
;


O
N
H
HO
N-N
N

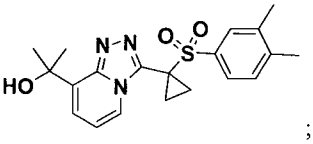
;


O
N
O
HO
N-N
N

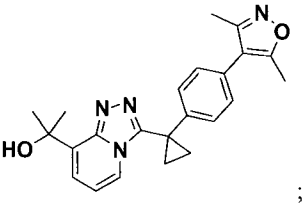
;


O
N
H
HO
N-N
N

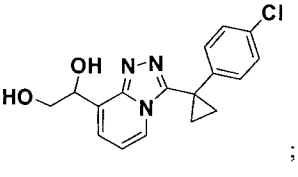
;


O
O
S
HO
N-N
N

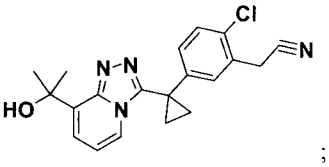
;


N
O
HO
N-N
N

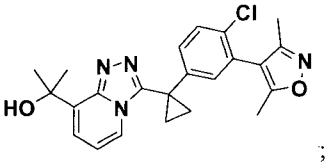
;


Cl
OH
HO
N-N
N

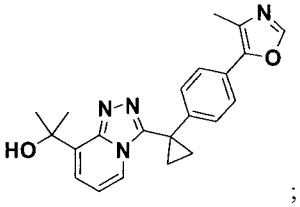
;


Cl
N
HO
N-N
N

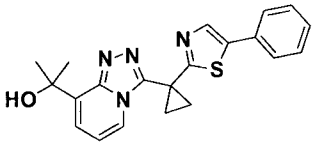
;


Cl
N
O
HO
N-N
N

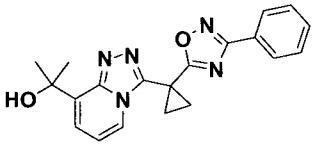
;


N
O
HO
N-N
N

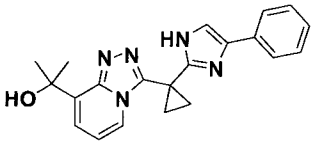
;


N
S
HO
N-N
N

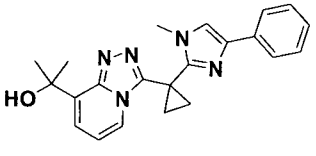
;


O
N
N
HO
N-N
N

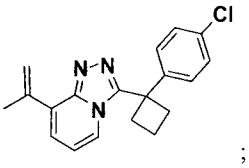
;


HN
N
HO
N-N
N

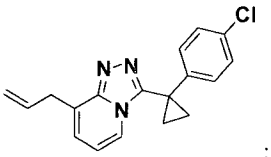
;


N
N
HO
N-N
N

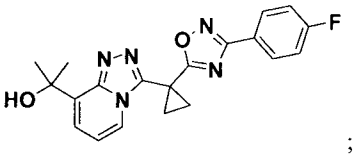
;


Cl
N
N
N

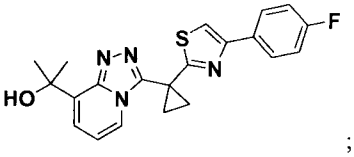
;


Cl
N
N
N

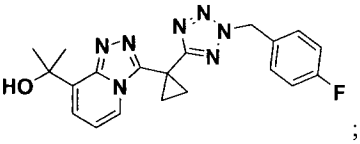
;


F
O
N
N
N
N
HO

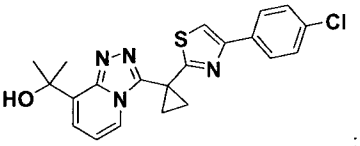
;


F
S
N
N
N
N
HO

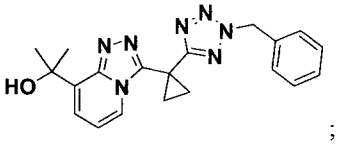
;


N
N
N
N
N
N
N
HO
F

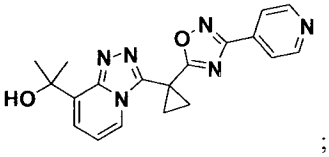
;


Cl
S
N
N
N
N
HO

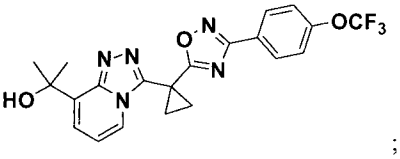
;

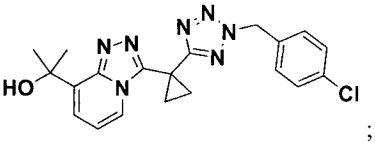

N
N
N
N
N
N
HO

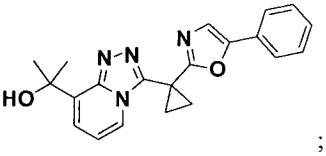
;

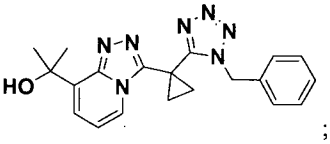

N
O
N
N
N
N
N
HO

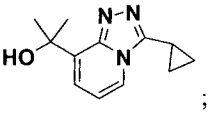
;

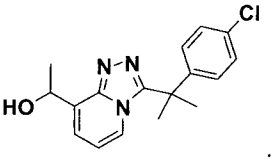

;


;

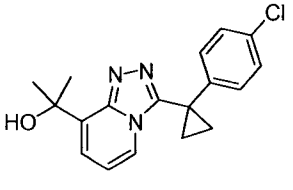

;

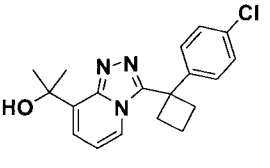

;

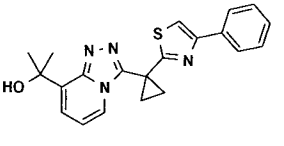

; y

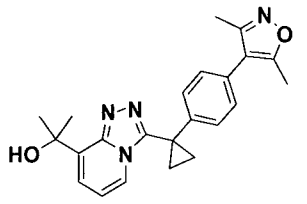

.

9. Un compuesto, sus enantiómeros, diastereómeros o sales, que es


,


,


, o



10. El compuesto de las reivindicaciones 1-9, en el que el compuesto es la sal clorhidrato o bisulfato.

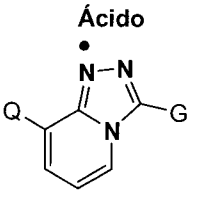
11. El compuesto de las reivindicaciones 1-10 que es una forma cristalina de dicha sal clorhidrato o bisulfato.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1-11.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

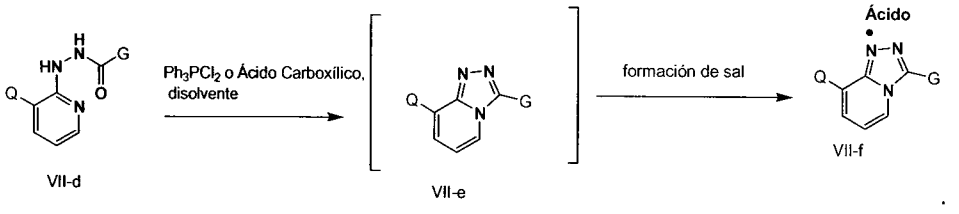
14. Un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión, deterioro cognitivo, artritis reumatoide, osteoartritis, glaucoma, Enfermedad de Cushing y Síndrome Metabólico, que comprende administrar a un paciente mamífero que necesita el tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-11.

15. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula (VII-f)



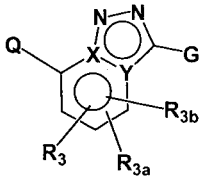
(VII-f)

que comprende hacer reaccionar una hidrazida de fórmula VII-d con un ácido carboxílico o Ph_3PCl_2/diisopropiletilamina en presencia de un disolvente a temperatura elevada para producir una 1,2,4-triazolopiridina de fórmula VII-e y después poner en contacto la 1,2,4-triazolopiridina de fórmula VII-e con un ácido apropiado para proporcionar el compuesto de fórmula (VII-f):



RESUMEN

Se proporcionan nuevos compuestos que son inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I. Los inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I son útiles en tratamiento, prevención o ralentización de la progresión de enfermedades que requieren tratamiento con inhibidor de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I. Estos nuevos compuestos de fórmula I:



I

o sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables, en la que G, Q, X, Y, R_3, R_{3a} y R_{3b} se definen en la presente memoria.

FIG. 1

Patrones de polvo experimental (superior) y simulado (inferior) para la Forma N-1 del Ejemplo 1G

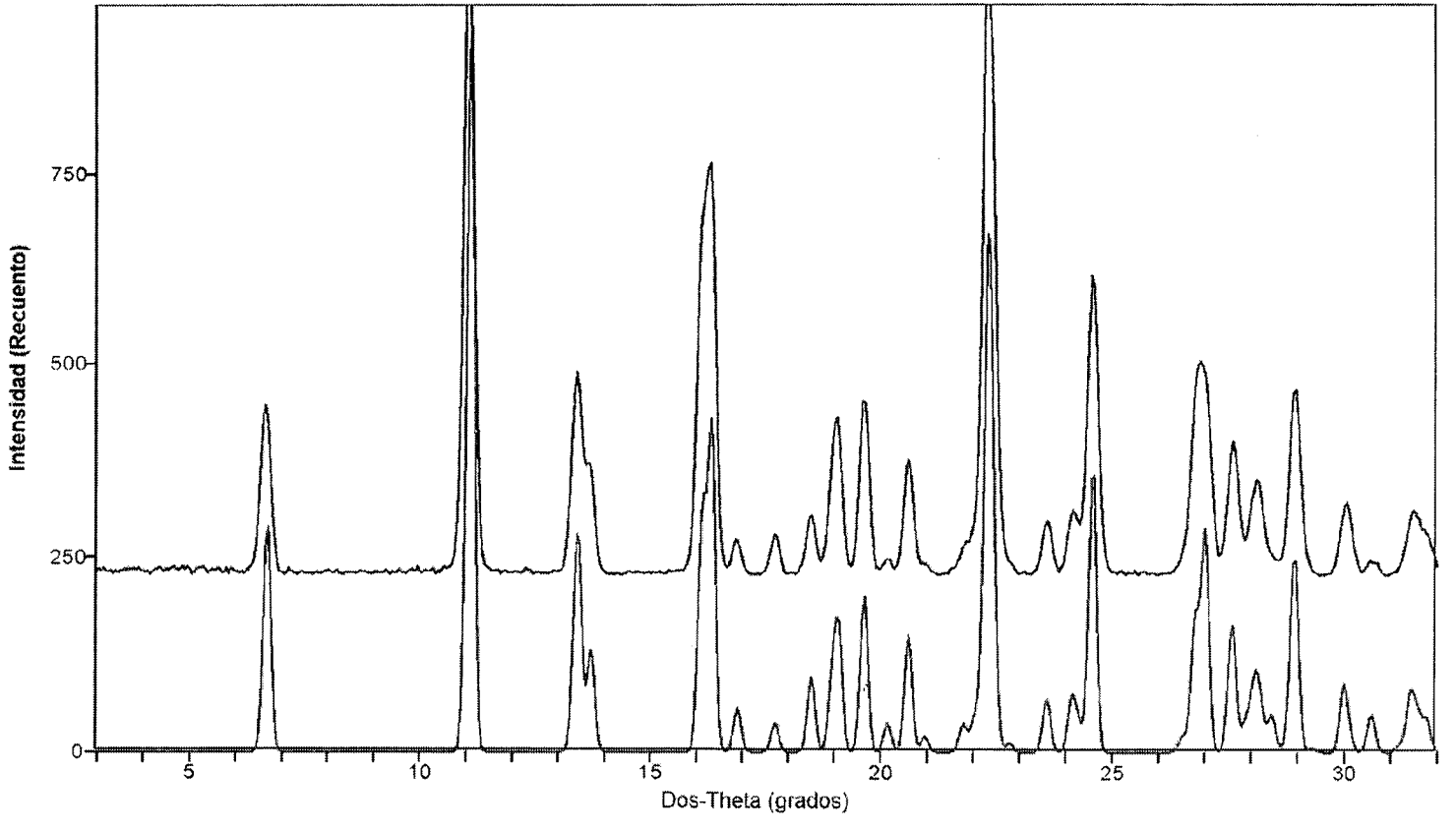
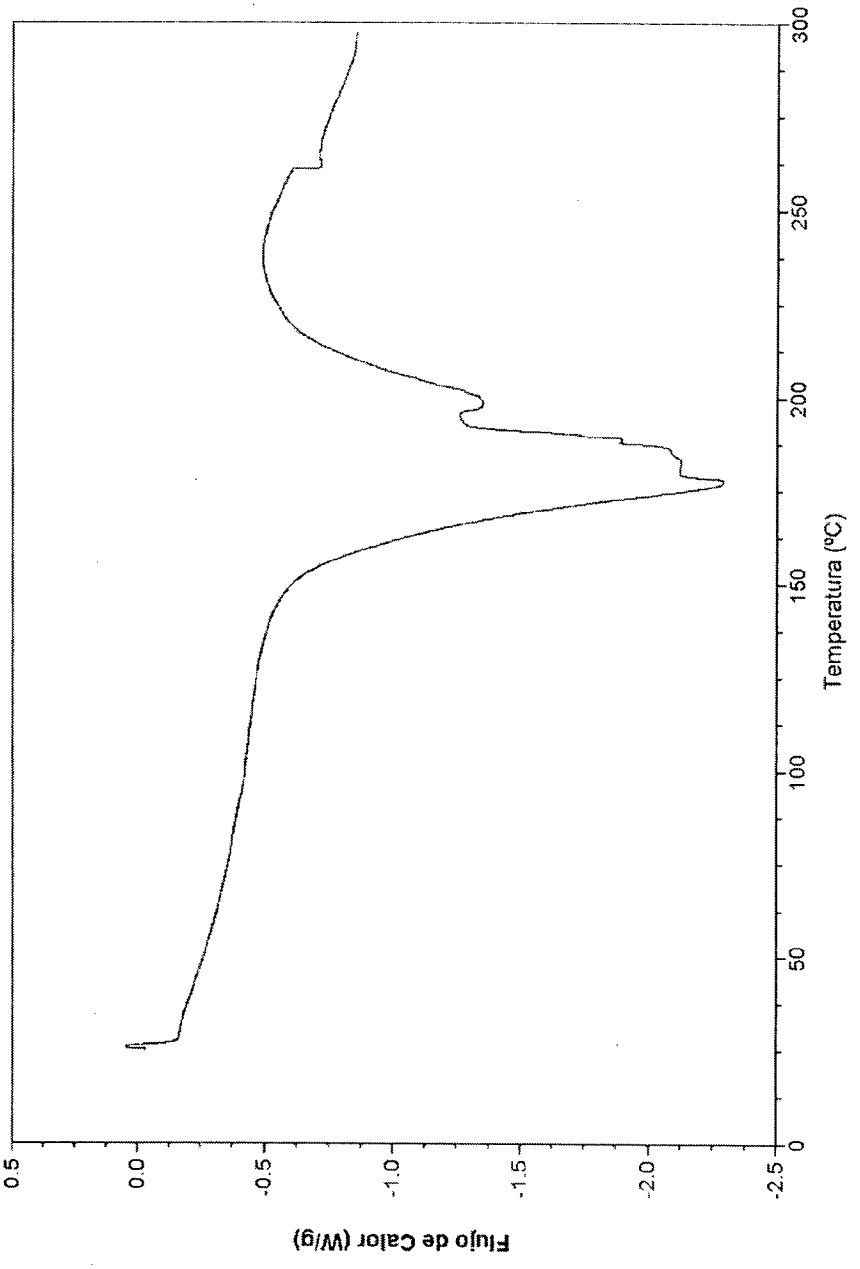


FIG. 2

DSC para la Forma N-1 del Ejemplo 1G



3/8

FIG. 3

TGA para la Forma N-1 del Ejemplo 1G

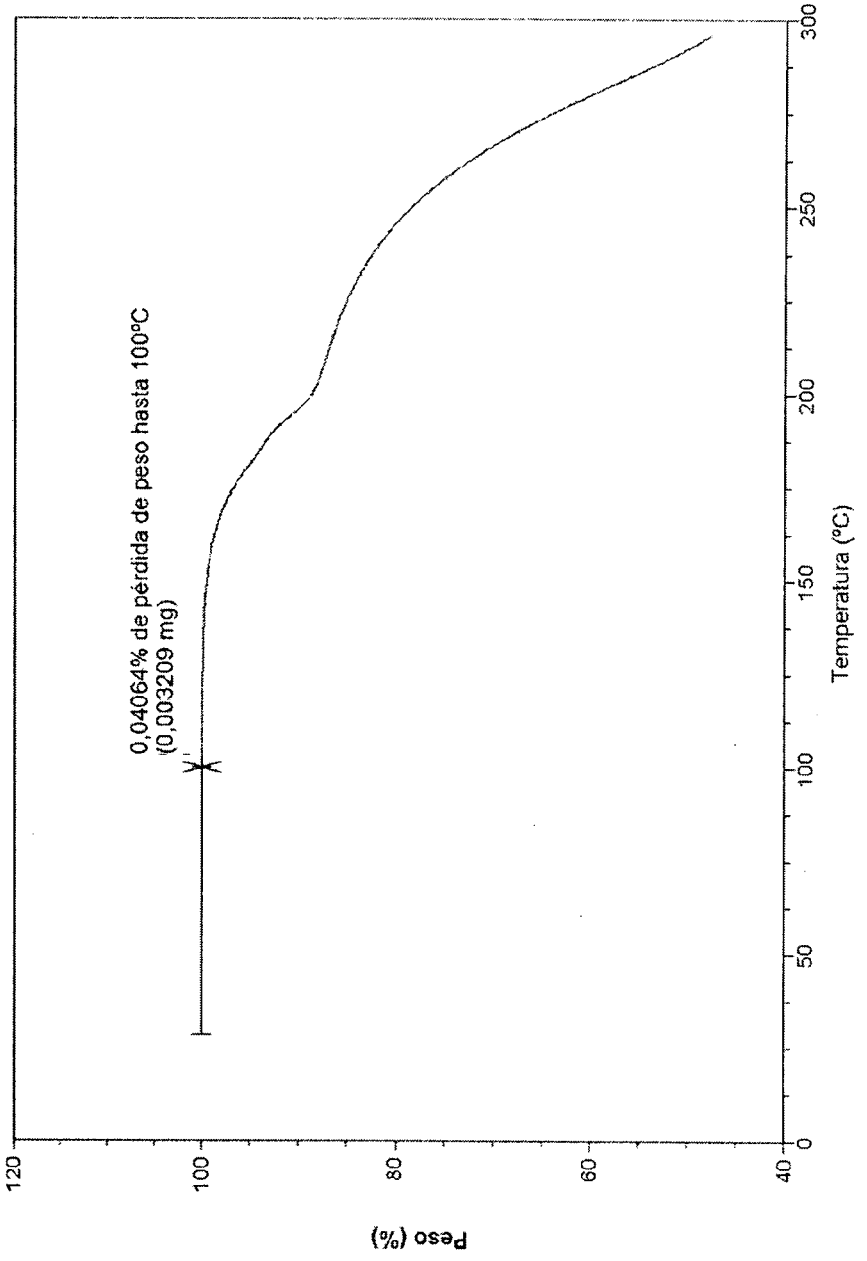


FIG. 4

Isoterma de sorción de humedad de la Forma N-1 del Ejemplo 1G

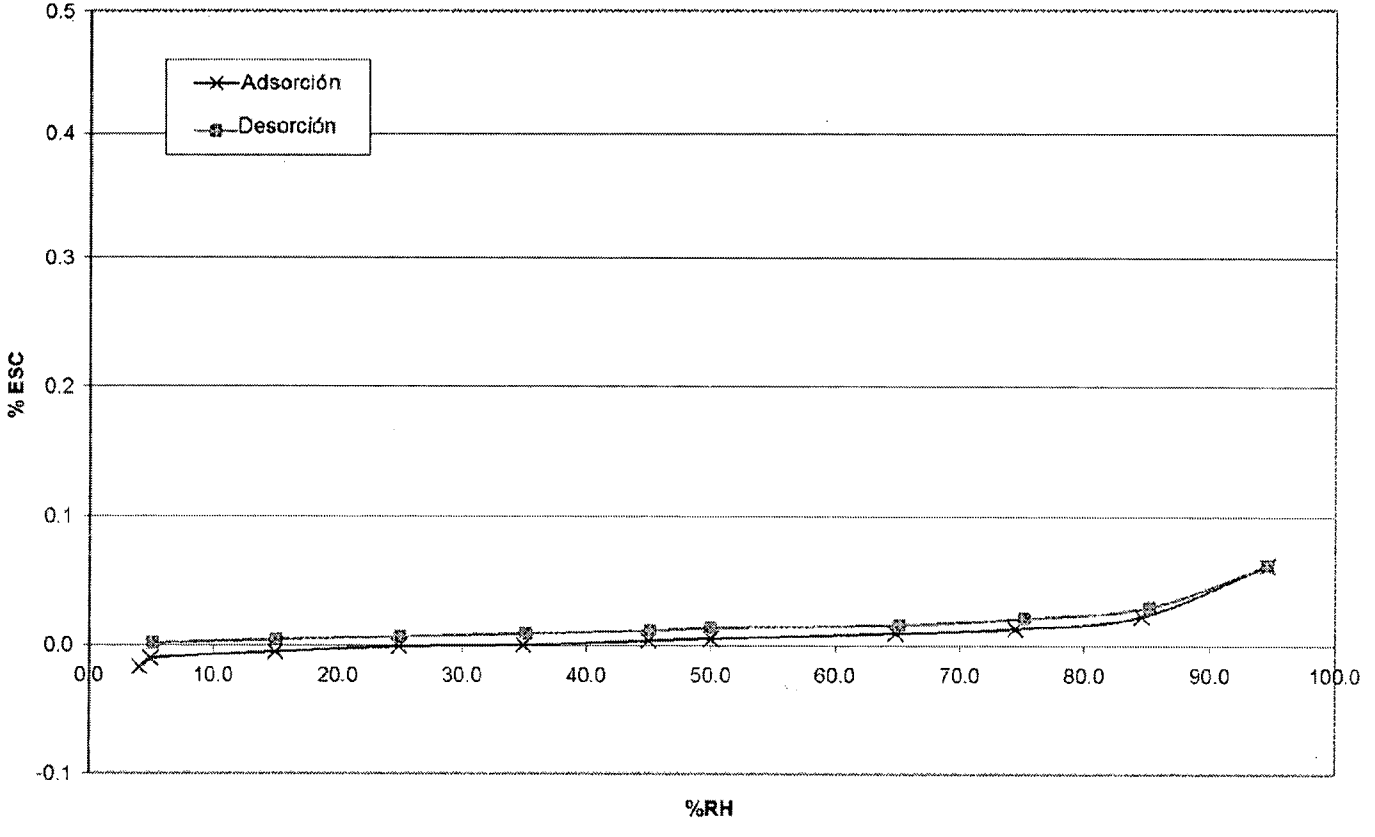
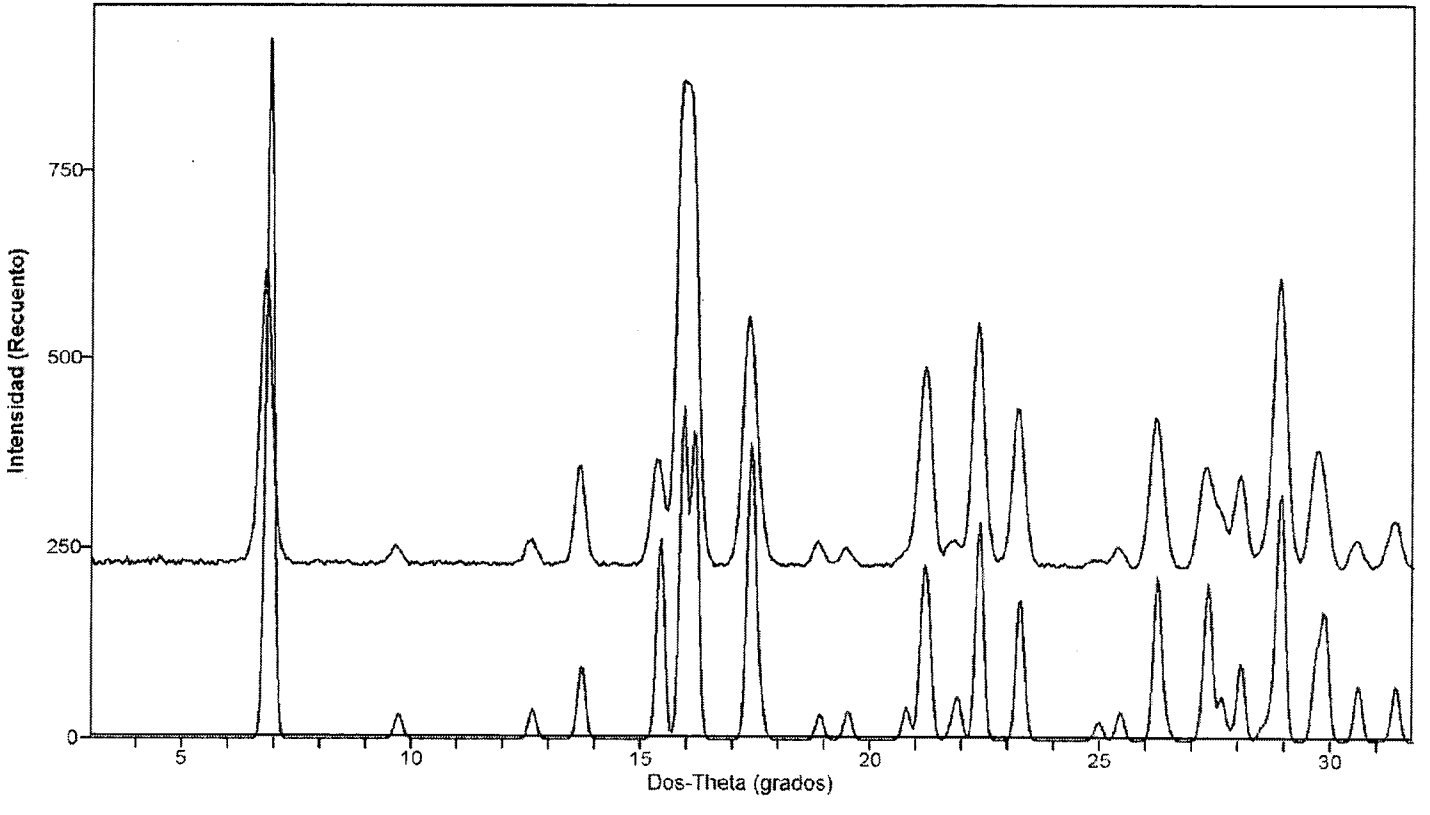


FIG. 5

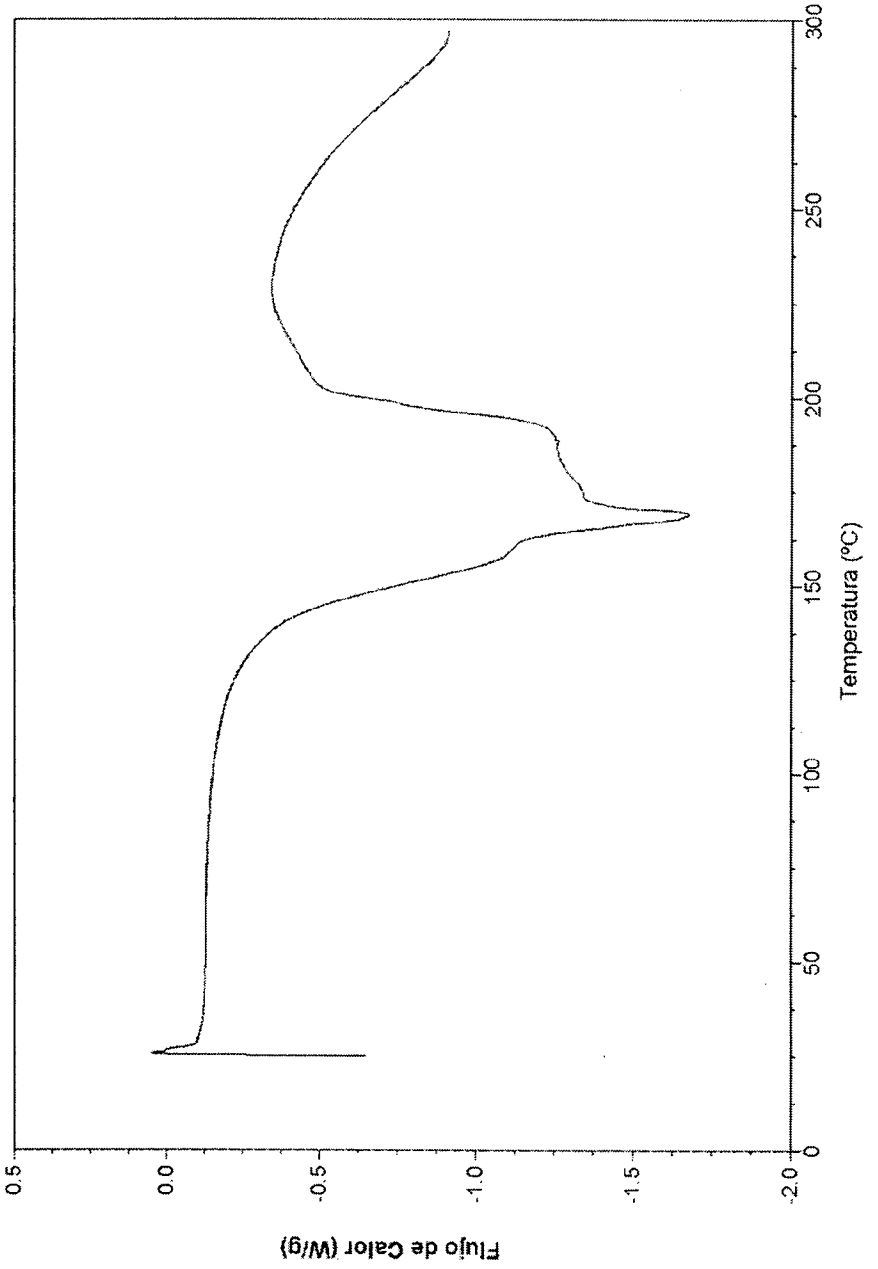
Patrones de polvo experimental (superior) y simulado (inferior) para la Forma N-2 del Ejemplo 1G



6/8

FIG. 6

DSC para la Forma N-2 del Ejemplo 1G



7/8

FIG. 7

TGA para la Forma N-2 del Ejemplo 1G

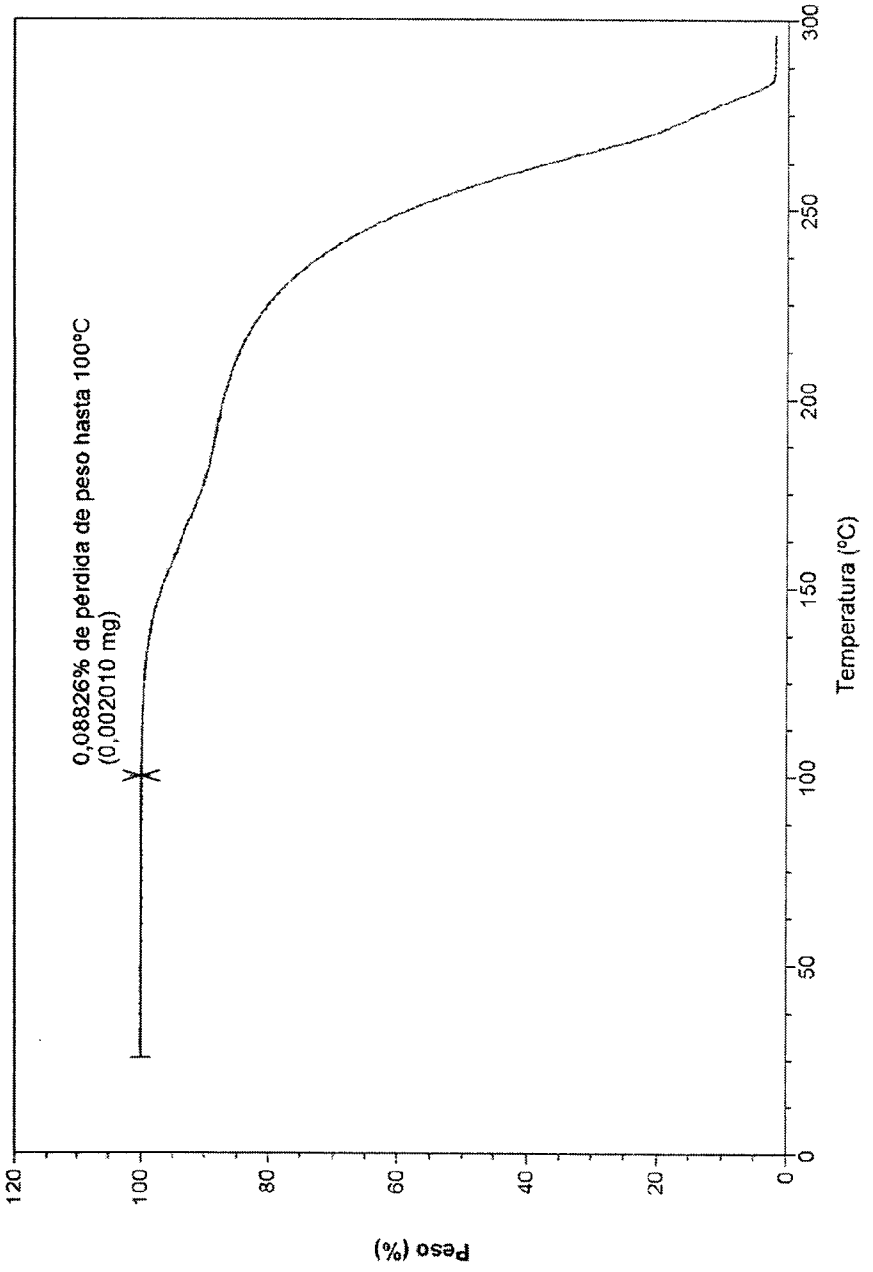
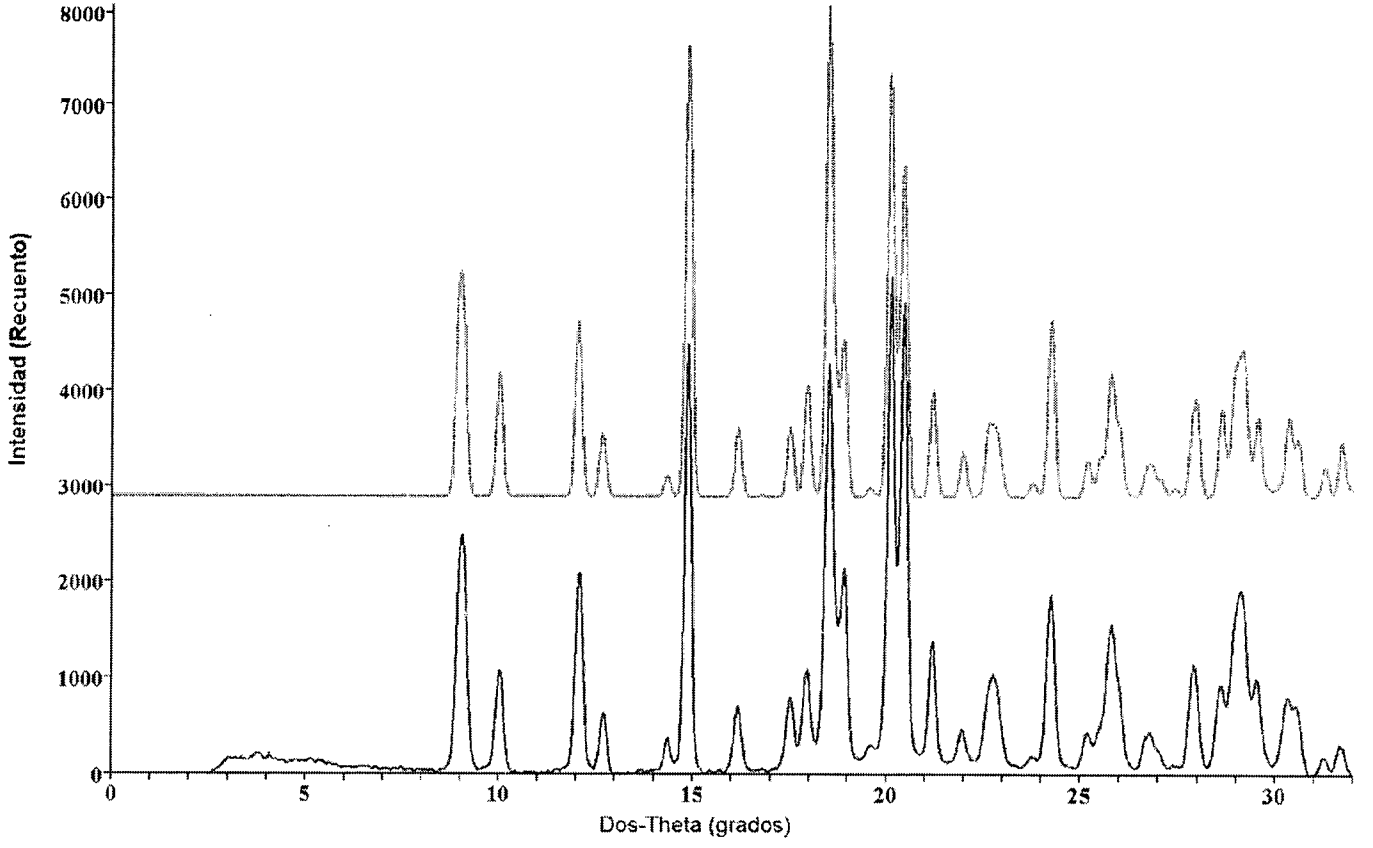


FIG. 8

Patrones de polvo experimental (superior) y simulado (inferior) para lsa Forma N-1 del Ejemplo 1H



333

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-035487- -00000-0000

Fecha: 2010-03-25 17:23:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 332

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

334

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA		
	Radicación No.	10 035487
	Solicitud internacional	PCT/US2008/076984
	Fecha inicio fase nacional	01/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	No 06372

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 MAYO 2010.
adpa11