

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

Vol/LT PCT

## PATENTE DE INVENCION

07-129839

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO << INHIBIDORES Y TRIAZOLOPIRIDINAS COMO  
INHIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXILESTEROLDE -  
DESHIDROGENASA TIPO 17

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORODNEZ.  
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., DICIEMBRE 7, 2007

PETITORIO

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-129839- -00000-0000

Fecha: 2007-12-07 16:05:35 Dep. 2020 NUECREACIONI  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

04 ene 2008

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, Nueva Jersey  
08543-4000, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, 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: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: LI, James J.; HAMANN, Lawrence G.; WANG, Haixia; RUAN, Zheming COOPER, Christopher B.; LI, Jun  
y ROBL, Jeffrey A.

Dirección: 76 Stanford Road East, Pennington, New Jersey 08534, Estados Unidos de América; 7 Whitney Street, North  
Grafton, Massachusetts 01536, Estados Unidos de América; 2306 Stillbrook Lane, Princeton, New Jersey  
08540, Estados Unidos de América; 22 Scenic Drive, Dayton, New Jersey 08810, Estados Unidos de América;  
5 Stoney Creek Place, Lawrenceville, New Jersey 08648, Estados Unidos de América; 137 York Drive,  
Princeton, New Jersey 08540, Estados Unidos de América y 7 Tulip Drive, Newtown, Pennsylvania 18940,  
Estados Unidos de América, respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense, Estadounidense, Chino, Chino, Estadounidense, Estadounidense y  
Estadounidense, respectivamente

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/022576

Fecha 08-JUN-06

Publicación Internacional No. WO/2006/135795

Fecha 21-DIC-06

6 Título (54)

IMIDAZO- Y TRIAZOLOPIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXISTEROIDE-DESHIDROGENASA TIPO I

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 471/04, A61K 31/435, A61P 3/00

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

☒ X

NO

☐

US

US

09-JUN-05

07-JUN-06

60/688,993

11/448,947

9

Comprobante de pago No. 07-93794

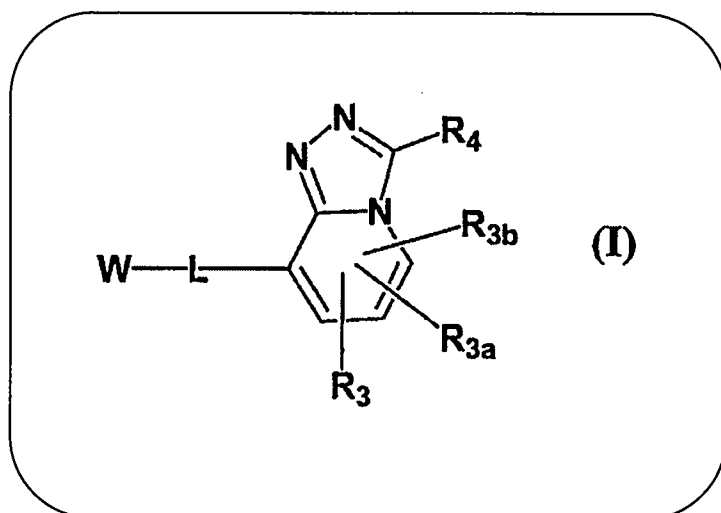
Fecha 19-NOV-07

(10)

## ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, 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
- ☐ 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.
- ☒ Otros: Extractos, Notificación de presentación de documento de prioridad, Reporte de búsqueda Internacional y opinión escrita.

## (11) FIGURA CARATERISTICA



## (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

00000023

nnn03

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-129839-00000-0000

Fecha: 2007-12-07 16:05:35  
Tra: 11 PATENTICION  
Act: 411 PRESENTACIONDep: 2020 NUECREACION  
Eve: 378 FASENACIONAL  
Folios: 284

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 93,794  
FECHA : NOVIEMBRE 19 DE 2007

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| RAISBECK LARA RODRIGUEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 57478456 | 19/11/2007 | 47,408,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

000004

POD-4002

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

- 1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
- 2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: SALLY B. HANSEN
- 3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
- 4. LLEVA EL SELLO DE: SALLY B. HANSEN, NOTARIO

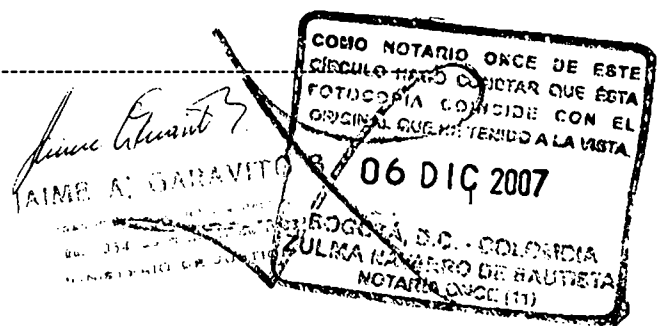
CERTIFICADO

- 5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
- 6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
- 7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. N° A295716
- 9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
- 10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)



000005

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

### CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

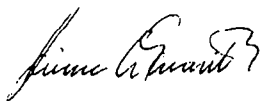
Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

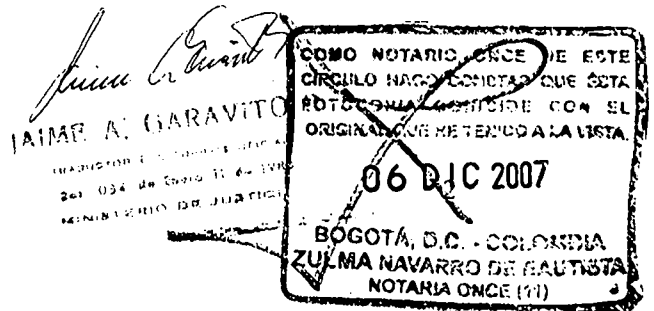
[Aparece sello realzado]

-----  
La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos  
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá  
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 82106



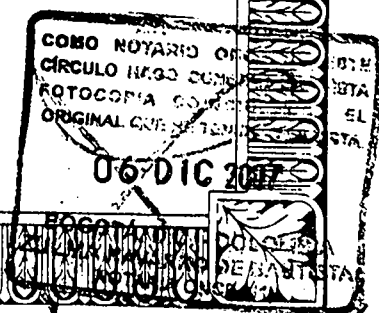
## APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
SALLY B HANSEN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
SALLY B HANSEN, NOTARY

## CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A295716
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

*Bradley Abelow*

000007

**Baker & McKenzie**

Ralsbeck, Lara, Rodríguez & Rueda  
Av. 82 No. 10 - 82 8th Floor  
Bogotá, Colombia  
NIT: 880.088.640-3  
Tel: +57 1 634 1500  
Fax: +57 1 376 2211  
www.bskenet.com

**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned.

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

domiciled in

Route 206 and Province Lino Road, Princeton,  
New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or  
OLGA GEORGETTE OTERO and/or  
RICARDO METKE and/or  
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power

*Anastasia P. Winslow*

Anastasia P. Winslow  
Senior Patent Counsel

**PODER DE ABOGADO**

La abajo firmada,

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

domiciliada en

Route 206 and Province Lino Road, Princeton,  
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o  
OLGA GEORGETTE OTERO y/o  
RICARDO METKE y/o  
JUAN PABLO CONCHA**

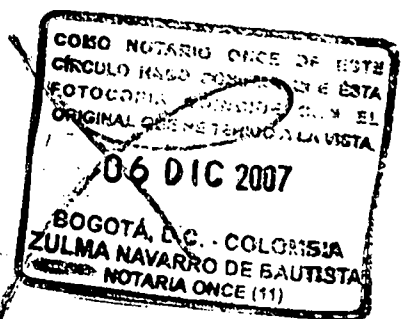
con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder



**HAKER & MCKENZIE**

**NOTARIAL CERTIFICATION**

On this 30 day of May  
2007, the undersigned Notary

**CERTIFIES**

1. That Name of the person issuing the power  
Anastasia P. Winslow  
of legal age and domiciled in  
Princeton, NJ USA  
Address, city, state, country  
act his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has  
legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as  
Senior Patent Counsel  
Position of the person issuing the Power  
of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB  
COMPANY**
4. That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB  
COMPANY**  
having its home office in  
  
Route 206 and Province Line Road, Princeton,  
New Jersey 08543-4000 United States of America  
  
is duly organized, has present legal existence and that the  
purposes for which the power of attorney is granted are within  
the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact the referred to authority and that  
his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the  
following authentic documents for such purpose exhibited to me  
and which I mention specifically, giving their dates and their  
origin or source:  
(Please indicate here the documents such as the articles of  
incorporation, by laws or resolution from the Board of  
Directors and their dates, on which the notary relied to  
grant the certification)  
- Certification executed by Sr. Vice President  
and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company  
on April 7, 2007  
- Amended and Restated Certificate of Incorporation  
of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

*Sally B. Hansen*  
Notary Public  
**SALLY B. HANSEN**  
Notary Public of New Jersey  
My Commission Expires June 6, 2010

**CERTIFICACION NOTARIAL**

A los 30 días del mes de mayo  
de 2007, el suscrito Notario

**DA FE**

1. Que Anastasia P. Winslow  
  
mayor y domiciliado en Princeton, NJ  
Estados Unidos de América  
  
suscrió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal  
para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su  
carácter de  
  
Abogados de Patentes Senior  
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB  
COMPANY**
4. Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB  
COMPANY**  
  
con sede en  
  
Route 206 and Province Line Road, Princeton,  
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América  
  
está legalmente constituida, que tiene existencia legal  
actual y que el acto para el cual se otorga el poder está  
comprendido entro los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que  
ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los  
siguientes documentos auténticos que al efecto se me  
exhibieron y que menciono específicamente con expresión  
de sus fechas y de su origen o procedencia:  
- Certificación suscrita por el Vicepresidente  
Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers  
Squibb Company el 7 de abril de 2007.  
- Certificado de Constitución Enmendado y  
Replanteado de Bristol-Myers Squibb  
Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario

**COMO NOTARIO ONCE DE ESTE  
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL  
ORIGINAL QUE ESTEGO AL CORRIENTE**  
  
**06 DIC 2007**  
  
**BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA**  
**ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA**  
**NOTARIA ONCE(11)**

600009

6/9  
Original (para PRESENTACIÓN)

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                            |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-2-1     | Declaración: Derecho a solicitar y obtener una patente<br>Declaración en cuanto el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, de solicitar y obtener una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii)), en un caso en el que la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no sea apropiada;<br>Nombre (APELLIDO, Nombre) | Con relación a esta solicitud internacional<br><br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY tiene derecho a solicitar y obtener una patente en virtud de lo siguiente: |
| VIII-2-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Una cesión de LI, James J. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha mayo 23, 2006 (23.05.2006)                                                             |
| VIII-2-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Una cesión de HAMANN, Lawrence G. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha mayo 25, 2006 (25.05.2006)                                                      |
| VIII-2-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Una cesión de WANG, Haixia a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha mayo 23, 2006 (23.05.2006)                                                             |
| VIII-2-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Una cesión de RUAN, Zheming a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha mayo 22, 2006 (22.05.2006)                                                            |
| VIII-2-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Una cesión de COOPER, Christopher B. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha mayo 23, 2006 (23.05.2006)                                                   |

=====

Original (para PRESENTACIÓN)

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                             |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-3-1     | Declaración: Derecho a solicitar y obtener una patente<br>Declaración en cuanto el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, de invocar prioridad de la solicitud más temprana especificada abajo, en la que el solicitante no es el solicitante que presentó la solicitud más temprana o en la que el nombre del solicitante ha cambiado desde la presentación de la solicitud más temprana (Reglas 4.17(iii) y 51bis.1(a)(iii))<br>Nombre | Con relación a esta solicitud internacional<br><br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY tiene derecho a invocar la prioridad de la solicitud más temprana No. 60/688.993 en virtud de lo siguiente: |
| VIII-3-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Una cesión de LI, James J. a BRISTOL-                                                                                                                                                       |

|              |  |                                                                                                          |
|--------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |  | MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha mayo 23, 2006 (23.05.2006)                                                |
| VIII-3-1(iv) |  | Una cesión de WANG, Haixia a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha mayo 23, 2006 (23.05.2006)           |
| VIII-3-1(iv) |  | Una cesión de HAMANN, Lawrence G. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha mayo 25, 2006 (25.05.2006)    |
| VIII-3-1(iv) |  | Una cesión de RUAN, Zheming a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha mayo 22, 2006 (22.05.2006)          |
| VIII-3-1(iv) |  | Una cesión de COOPER, Christopher B. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha mayo 23, 2006 (23.05.2006) |

BOGDM5 # 97248

PCT REQUEST

6/9

Original (for SUBMISSION )

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-2-1      | Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent<br>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate<br>Name (LAST, First) | in relation to this international application<br><br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following: |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | an assignment from LI, James J. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 23 May 2006 (23.05.2006)                                                                |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | an assignment from HAMANN, Lawrence G. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 25 May 2006 (25.05.2006)                                                         |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | an assignment from WANG, Haixia to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 23 May 2006 (23.05.2006)                                                                |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | an assignment from RUAN, Zheming to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 May 2006 (22.05.2006)                                                               |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | an assignment from COOPER, Christopher B. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 23 May 2006 (23.05.2006)                                                      |

PCT REQUEST

7/9

Original (for SUBMISSION )

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-3-1          | <p><b>Declaration: Entitlement to claim priority</b><br/> Declaration as to the applicant's entitlement, as at the International filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4 17(III) and 51bis.1(a)(III))</p> <p>Name</p> | <p>in relation to this international application</p> <p>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY<br/> is entitled to claim priority of earlier application No. 60/688,993 by virtue of the following:</p> |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>an assignment from LI, James J. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 23 May 2006 (23.05.2006)</p>                                                                                        |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>an assignment from WANG, Haixia to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 23 May 2006 (23.05.2006)</p>                                                                                        |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>an assignment from HAMANN, Lawrence G. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 25 May 2006 (25.05.2006)</p>                                                                                 |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>an assignment from RUAN, Zheming to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 May 2006 (22.05.2006)</p>                                                                                       |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>an assignment from COOPER, Christopher B. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 23 May 2006 (23.05.2006)</p>                                                                              |

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
21 December 2006 (21.12.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2006/135795 A1(51) International Patent Classification:  
C07D 471/04 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)  
A61K 31/435 (2006.01)(74) Agents: BOGIE, Terence, J. et al.; Bristol-Myers Squibb  
Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-  
4000 (US).(21) International Application Number:  
PCT/US2006/022576

(22) International Filing Date: 8 June 2006 (08.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/688,993 9 June 2005 (09.06.2005) US  
11/448,947 7 June 2006 (07.06.2006) US(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (for all designated States except US): BRIS-  
TOL-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, James J.  
[US/US]; 76 Stanford Road East, Pennington, New Jer-  
sey 08534 (US). HAMANN, Lawrence G. [US/US];  
7 Whitney Street, North Grafton, Massachusetts 01536  
(US). WANG, Haixia [CN/US]; 2306 Stillbrook Lane,  
Princeton, New Jersey 08540 (US). RUAN, Zheming  
[CN/US]; 22 Scenic Drive, Dayton, New Jersey 08810  
(US). COOPER, Christopher B. [US/US]; 5 Stoney  
Creek Place, Lawrenceville, New Jersey 08648 (US). LI,  
Jun [US/US]; 137 York Drive, Princeton, New Jersey  
08540 (US). ROBL, Jeffrey A. [US/US]; 7 Tulip Drive,  
Newtown, Pennsylvania 18940 (US).

## Declarations under Rule 4.17:

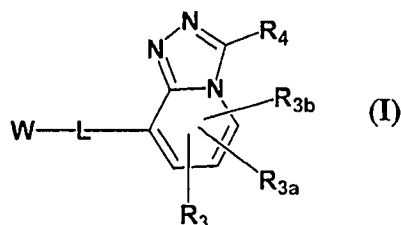
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

## Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

(54) Title: IMIDAZO- AND TRIAZOLOPYRIDINES AS INHIBITORS OF 11-BETA HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 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 have the structure: (I) or stereoisomers or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein W, L, R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub> and R<sub>4</sub> are defined herein.

## IMIDAZO- AND TRIAZOLOPYRIDINES AS INHIBITORS OF 11-BETA HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE I

## BACKGROUND OF THE INVENTION

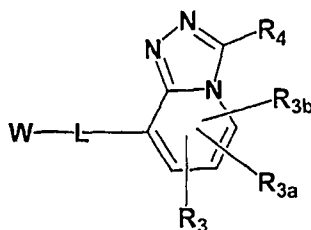
- 5 [0001] The steroid hormone cortisol is a key regulator of many physiological processes. However, an excess of cortisol, as occurs in Cushing's Disease, provokes severe metabolic abnormalities including: type 2 diabetes, cardiovascular disease, obesity, and osteoporosis. Many patients with these diseases, however, do not show significant increases in plasma cortisol levels. In addition to plasma cortisol,
- 10 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).
- 15 [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
- 20 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 downregulate gluconeogenesis resulting in lower plasma glucose levels.
- 25 [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. (H. Masuzaki, J. Paterson, H. Shinyama, N.M. Morton, J.J. Mullins, J.R. Seckl, J.S. Flier, A Transgenic Model of Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome, *Science*
- 30 294:2166-2170 (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 (N.M. Morton, J.M.

Paterson, H. Masuzaki, M.C. Holmes, B. Staels, C. Fievet, B.R. Walker, J.S. Flier, J.J. Mullings, J.R. Seckl, Novel Adipose Tissue-Mediated Resistance to Diet-induced Visceral Obesity in 11 $\beta$ -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 11 $\beta$ -HSD1 causes a decrease in glucose output from the liver and an overall increase in insulin sensitivity (P. Alberts, C. Nilsson, G. Selen, L.O.M. Engblom, N.H.M. Edling, S. Norling, G. Klingstrom, C. Larsson, M. Forsgren, M. Ashkzari, C.E. Nilsson, M. Fiedler, E. Bergqvist, B. Ohman, E. Bjorkstrand, L.B. Abrahmsen, Selective Inhibition of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type I Improves Hepatic Insulin Sensitivity in Hyperglycemic Mice Strains, *Endocrinology* 144: 4755-4762 (2003)). Furthermore, inhibitors of 11 $\beta$ -HSD1 have been shown to be effective in treating metabolic syndrome and atherosclerosis in high fat fed mice (Hermanowiki-Vosetka et. al., *J. Eg. Med.*, 2002, 202(4), 517-527). 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 11 $\beta$ -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 11 $\beta$ -HSD1 activity. In addition, studies with carbenoxolone, a natural product derived from licorice that inhibits both 11 $\beta$ -HSD1 and 11 $\beta$ -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 (R.C. Andrews, O. Rooyackers, B.R. Walker, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 285-291 (2003)). This observation is consistent with the inhibition of 11 $\beta$ -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 11 $\beta$ -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, aryl and heteroaryl and related compounds are provided that have the general structure of formula I:



(I)

wherein W, L, R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub> and R<sub>4</sub> 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 and osteoarthritis.

[0007] Inhibitors of 11beta-HSD1 are also described in U.S. patent application Serial No. \_\_\_\_\_, titled "Bicyclic 11-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Type I Inhibitors", having the same assignee as the present invention and filed concomitantly herewith.

5 [0008] 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.

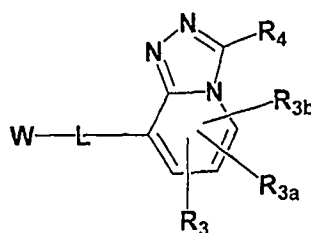
10 [0009] Further, in accordance with the present invention, a method is provided for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of diseases or disorders associated with the activity of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I, such as defined above and hereinafter, wherein a therapeutically effective amount of a compound of formula I is administered to a mammalian, i.e., human, patient in need  
15 of treatment.

[0010] 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).

[0011] Further, the present invention provides a method for preventing, inhibiting,  
20 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.

## 25 DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0012] In accordance with the present invention, compounds of formula I are provided



(I)

enantiomers, diastereomers, solvates, salts or prodrugs thereof wherein:

W is aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be  
 5 optionally substituted with  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN,  
 -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,  
 -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkenyl, haloalkoxy,  
 alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino,  
 10 aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be  
 optionally substituted with  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ ;

or alternatively any two  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$  can be taken together to form  
 a fused aryl, heteroaryl, heterocyclyl ring or spiro heterocyclyl ring;

L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, alkenyl, cycloalkyl, NR<sub>5</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>,  
 15 SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, N(R<sub>5</sub>)CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>,  
 CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>N(R<sub>5</sub>), SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>, SOCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>,  
 CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>,  
 COCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CO, CONR<sub>5</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO,  
 CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO<sub>2</sub>, provided that L is not a bond when W is phenyl;

20  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  and  $R_{2c}$  are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

or alternatively any two  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ , and  $R_{2c}$  can be taken together to which  
 the atom they are attached to form a cycloalkyl, halogen substituted cycloalkyl or  
 heterocyclyl ring;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  and  $R_{3b}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>,  
 25 -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

R<sub>4</sub> is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

R<sub>4</sub> is heterocyclyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>5</sub>, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, COR<sub>2a</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2a</sub>, or SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>;

R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; and

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>, 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<sub>2</sub>, -CN or thiol.

[0013] In another embodiment, compounds of formula I are those in which W is aryl, which is optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>.

[0014] In another embodiment, compounds of formula I are those in which W is phenyl, which is optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>.

[0015] In another embodiment, compounds of formula I are those in which:

W is aryl, cycloalkyl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted  
5 with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino,  
10 aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, SOCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub> or CONR<sub>5</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>;

15 R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> and R<sub>2c</sub> are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or  
20 heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or  
25

R<sub>4</sub> is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino,  
30

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

$R_4$  is heterocyclyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>,  
5 -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,  
-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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,  
10 haloalkyl, COR<sub>2a</sub> or CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>;

$R_6$ , 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  $R_{7c}$ ; and

$R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ , at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl,  
15 cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, -NO<sub>2</sub>, -CN or thiol.

[0016] In another embodiment, compounds of formula I are those in which:

20 W is aryl, cycloalkyl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino,  
25 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  $R_{7c}$ ;

L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>,  
30 CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub> or SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>;

$R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  and  $R_{2c}$  are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  and  $R_{3b}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroaryl, 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 bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ ; or

$R_4$  is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ ; or

$R_4$  is heterocyclyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ ; and

$R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ , 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<sub>2</sub>, -CN or thiol.

[0017] In yet another embodiment, compounds of formula I are those in which:

W is aryl or heteroaryl, both of which may be optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroaryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub> or CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> and R<sub>2c</sub> are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroaryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

R<sub>4</sub> is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

R<sub>4</sub> is heterocyclyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; and

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>, 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<sub>2</sub>, -CN or thiol.

[0018] In another embodiment, compounds of formula I are those in which:

W is aryl or heteroaryl, both of which may be optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, 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<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub> or CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> and R<sub>2c</sub> are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, 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<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

R<sub>4</sub> is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ ; or

$R_4$  is heterocyclyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, 5 -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ ; and

10  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ , 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<sub>2</sub>, -CN or thiol.

15

**[0019]** In still yet another embodiment, compounds of formula I are those in which:

W is aryl, which is optionally substituted with  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$ ;

20  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, 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  $R_{7c}$ ;

25 L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub> or CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>;

$R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  and  $R_{2c}$  are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

30  $R_3$ ,  $R_{3a}$  and  $R_{3b}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, 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<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

R<sub>4</sub> is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; and

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>, 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<sub>2</sub>, -CN or thiol.

**[0020]** In one embodiment, compounds of formula I are those in which:

W is aryl, which is optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> are hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, 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<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

L is a bond, O, S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O or CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> and R<sub>2c</sub> are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, 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<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be  
 5 optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

R<sub>4</sub> is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl  
 10 may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl;  
 and

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl,  
 15 heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, -NO<sub>2</sub>, -CN or thiol.

**[0021]** In still yet another embodiment, compounds of formula I are those in  
 20 which:

W is phenyl, which is optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

25 L is O, S, SCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O or CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>;

R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, all which may be optionally  
 30 substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -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  $R_{7c}$ ;

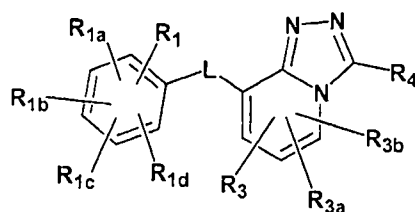
$R_6$ , at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl; and

5  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , 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<sub>2</sub>, or -CN.

[0022] In still yet another embodiment, compounds of formula I are those in  
10 which L is O.

[0023] In still yet another embodiment, compounds of formula I are those in which  $R_4$  is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H,  
15 -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ .

[0024] In another embodiment, compounds of formula I are those compounds having formula IA:



(IA)

wherein:

L is selected from O, S, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub> and SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>; and

$R_3$ ,  $R_{3a}$  and  $R_{3b}$  are independently selected from hydrogen, halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alkyl or alkoxy.

[0025] In another embodiment, compounds of formula I are those compounds having formula IA in which:

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$  are independently hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, alkenyl, haloalkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

L is O;

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

5  $R_4$  is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, OH,  $OR_6$ ,  $OCOR_6$ , haloalkyl, haloalkoxy, aryl, heterocyclyl; and

$R_6$  is alkyl, or cycloalkyl.

10 **[0026]** In another embodiment, compounds of formula I are those compounds having formula IA in which:

L is selected from O,  $OCH_2$  and  $CH_2OCH_2$ ;

$R_4$  is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, 15 - $OR_6$ , - $SR_6$ , - $OCOR_6$ , -CN, - $NR_5COR_6$ , - $NR_5SO_2R_6$ , - $COR_6$ , - $CO_2R_6$ , - $CO_2H$ , - $OCONR_2R_{2a}$ , - $CONR_2R_{2a}$ , - $NR_5CO_2R_6$ , - $SO_2R_6$ , 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  $R_{7c}$ ; or

$R_4$  is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which 20 may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, - $OR_6$ , - $SR_6$ , - $OCOR_6$ , -CN, - $NR_5COR_6$ , - $NR_5SO_2R_6$ , - $COR_6$ , - $CO_2R_6$ , - $CO_2H$ , - $OCONR_2R_{2a}$ , - $CONR_2R_{2a}$ , - $NR_5CO_2R_6$ , - $SO_2R_6$ , 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

25  $R_6$ , at each occurrence, is independently alkyl or cycloalkyl.

**[0027]** In another embodiment, compounds of formula I are those compounds having formula IA in which:

L is selected from O,  $OCH_2$  and  $CH_2OCH_2$ ;

30  $R_4$  is a fused or bridged cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, 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<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl,  
 alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>,  
 R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; and

5 R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl or cycloalkyl.

[0028] In another embodiment, compounds of the present invention are selected from the compounds exemplified in the examples, such as, Examples 9, 11 and 100-113.

10 [0029] In another embodiment, the present invention relates to pharmaceutical compositions comprised of a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, alone or, optionally, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and/or one or more other agent(s).

[0030] In another embodiment, the present invention relates to methods of  
 15 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, alone, or optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

20 [0031] 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  
 25 compound of the present invention, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0032] 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,  
 30 hyperglycemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance, hyperinsulinemia, retinopathy, neuropathy, nephropathy, delayed wound healing, atherosclerosis, acute coronary syndrome, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular

disease, intermitant 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  
5 disease, lipid disorders, cognitive impairment and dementia, bone disease, HIV protease associated lipodystrophy, glaucoma, rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

**[0033]** 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,  
10 osteoarthritis, glaucoma 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, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

**[0034]** 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, alone, or, optionally, in combination with another compound  
20 of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

**[0035]** 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  
25 compound of the present invention, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

**[0036]** 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  
30 prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0037] 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  
5 of the present invention, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0038] 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  
10 prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0039] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of cognitive impairment  
15 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, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0040] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of rheumatoid arthritis  
20 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, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0041] 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  
25 of the present invention, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0042] 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, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

- 5 [0043] 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, alone, or, optionally, in combination with another compound  
10 of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

### DEFINITIONS

- [0044] The compounds herein described may have asymmetric centers. Compounds of the present invention containing an asymmetrically substituted atom  
15 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  
20 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.

- 25 [0045] 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 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.

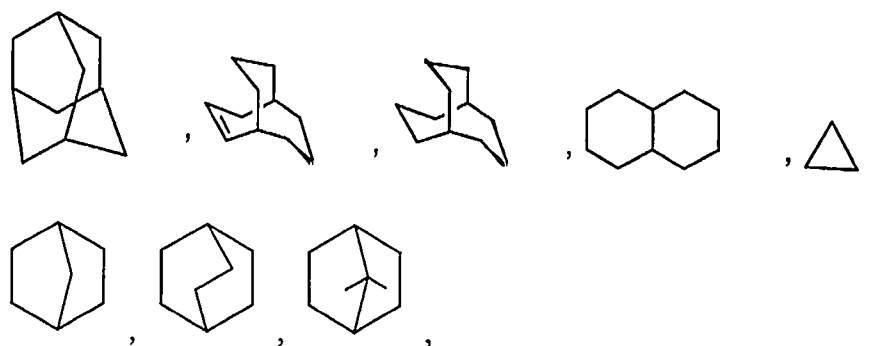
- 30 [0046] When any variable (e.g., R<sup>a</sup>) occurs more than one time in any constituent or formula for a compound, its definition at each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Thus, for example, if a group is shown to be

substituted with 0-2 R<sup>a</sup>, then said group may optionally be substituted with up to two R<sup>a</sup> groups and R<sup>a</sup> at each occurrence is selected independently from the definition of R<sup>a</sup>. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

- 5 [0047] 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  
10 permissible only if such combinations result in stable compounds.

- [0048] Unless otherwise indicated, the term "lower alkyl," "alkyl," or "alk" as employed herein alone or as part of another group includes both straight and branched chain hydrocarbons, 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,  
15 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<sub>3</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aryl(aryl) or diaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl,  
20 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.

- [0049] Unless otherwise indicated, the term "cycloalkyl" as employed herein  
25 alone or as part of another group includes saturated or partially unsaturated (containing 1 or 2 double bonds) cyclic hydrocarbon groups containing 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 10 carbons, forming the ring and which may be fused to 1 or 2 aromatic rings as described for  
30 aryl, which includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl and 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.

**[0050]** Unless otherwise indicated, the term “lower alkenyl” or “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.

**[0051]** Unless otherwise indicated, the term “lower alkynyl” or “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-nonyl, 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.

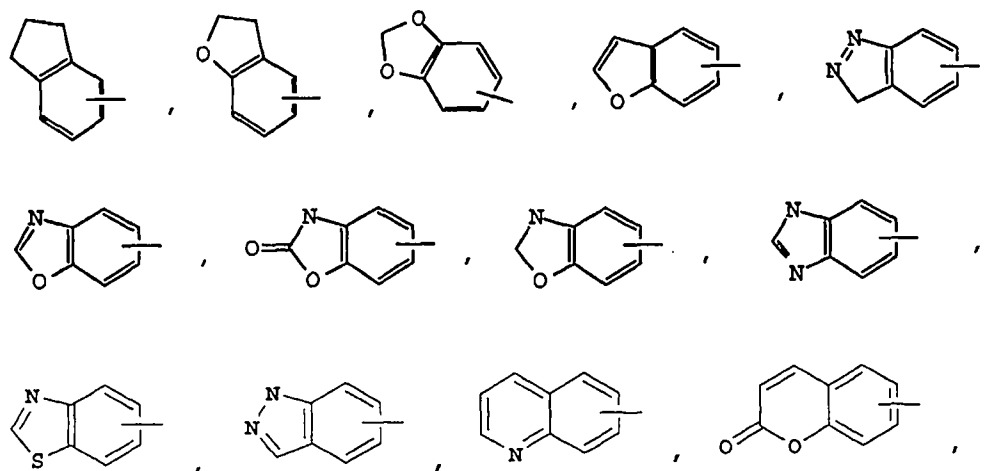
[0052] Where alkyl groups as defined above have single bonds for attachment to other groups at two different carbon atoms, they are termed "alkylene" groups and may optionally be substituted as defined above for "alkyl".

[0053] 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".

[0054] The term "halogen" or "halo" as used herein alone or as part of another group refers to chlorine, bromine, fluorine, and iodine as well as CF<sub>3</sub>, with chlorine or fluorine being preferred.

[0055] 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  
5 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 arylsulfon-aminocarbonyl, and/or  
10 any of the alkyl substituents set out herein.

[0056] 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.

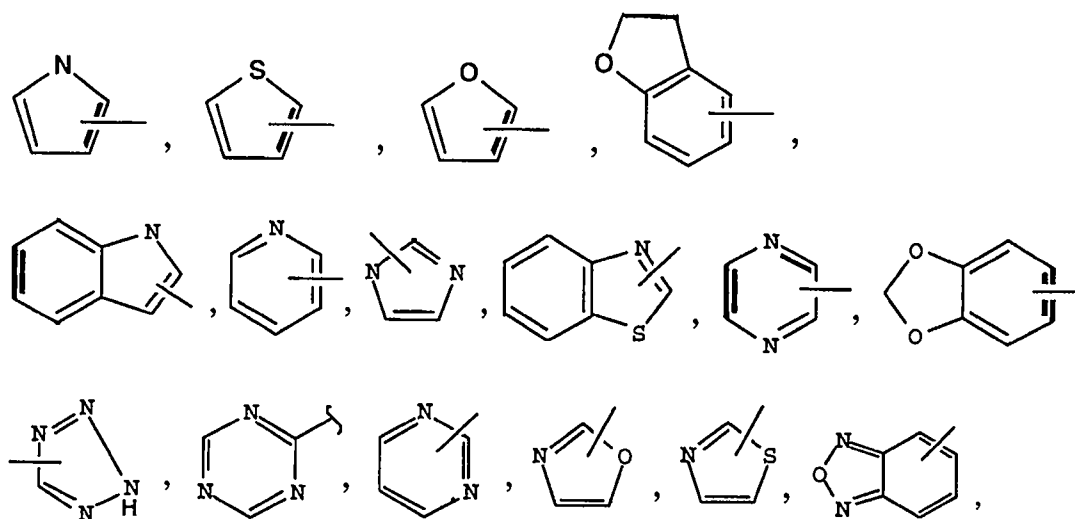
[0057] Unless otherwise indicated, the term "amino" as employed herein alone or  
15 as part of another group refers to amino that may be substituted with one or two substituents, which may be the same or different, such as alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, or thioalkyl. These substituents may be further substituted with a carboxylic acid and/or any of the R<sup>1</sup> groups or  
20 substituents for R<sup>1</sup> 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,  
25 trifluoromethyl, or hydroxy.

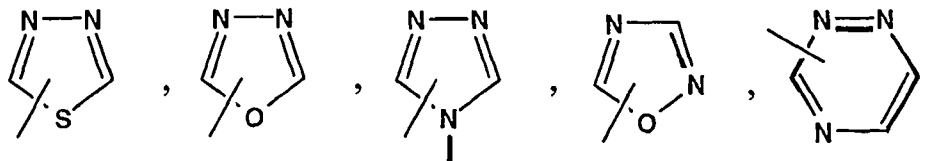
[0058] Unless otherwise indicated, the term "lower alkylthio," "alkylthio," "arylthio," or "aralkylthio" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl, or aryl groups linked to a sulfur atom.

[0059] Unless otherwise indicated, the term "lower alkylamino," "alkylamino,"  
30 "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.

[0060] As used herein, the term "heterocyclyl" or "heterocyclic system" is intended to mean a stable 4- to 12-membered monocyclic or bicyclic heterocyclic ring which is saturated, or partially unsaturated, 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.

[0061] Unless otherwise indicated, the term "heteroaryl" as used herein alone or as part of another group refers to a 5- or 12- membered aromatic ring, preferably, a 5- or 6- membered aromatic ring, which includes 1, 2, 3, or 4 hetero atoms such as nitrogen, oxygen, or sulfur, and such rings fused to an aryl, cycloalkyl, heteroaryl, or cycloheteroalkyl ring (e.g. benzothiophenyl, indolyl), and includes possible N-oxides. The heteroaryl group may optionally include 1 to 4 substituents such as any of the substituents set out above for alkyl. Examples of heteroaryl groups include the following:





and the like.

[0062] The term “heterocyclalkyl” or “heterocycl” as used herein alone or as part of another group refers to heterocycl groups as defined above linked through a C atom or heteroatom to an alkyl chain.

[0063] 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.

[0064] The term “cyano” as used herein, refers to a -CN group.

[0065] The term “nitro” as used herein, refers to an -NO<sub>2</sub> group.

[0066] The term “hydroxy” as used herein, refers to an -OH group.

[0067] 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.

[0068] 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, and the like.

[0069] 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, 1985, p. 1418, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

[0070] 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.

[0071] The term "prodrugs" as employed herein includes phosphates, esters and carbonates formed by reacting one or more hydroxyls of compounds of formula I with alkyl, alkoxy, or aryl substituted acylating or phosphorylating agents employing procedures known to those skilled in the art to generate phosphates, acetates, pivalates, methylcarbonates, benzoates, and the like.

[0072] 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.

[0073] 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.

5 [0074] 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  
10 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.

[0075] "Stable compound" and "stable structure" are meant to indicate a  
15 compound that is sufficiently robust to survive isolation 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.

[0076] "Therapeutically effective amount" is intended to include an amount of a compound of the present invention alone or an amount of the combination of  
20 compounds claimed or an amount of a compound of the present invention in combination with other active ingredients effective to inhibit 11beta-HSD1 or effective to treat or prevent diseases or disorders associated with 11beta-HSD1.

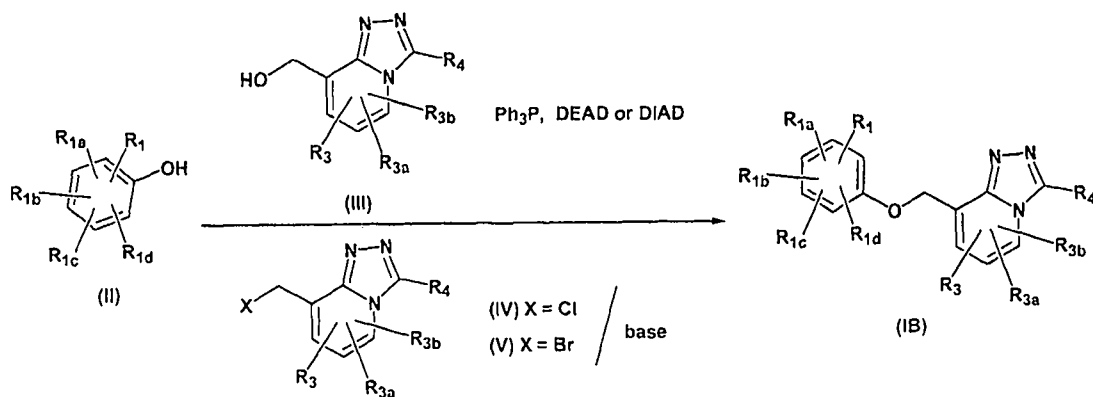
[0077] As used herein, "treating" or "treatment" cover the treatment of a disease-state in a mammal, particularly in a human, and include: (a) preventing the disease-  
25 state from occurring in a mammal, in particular, when such mammal is predisposed to the disease-state but has not yet been diagnosed as having it; (b) inhibiting the disease-state, i.e., arresting its development; and/or (c) relieving the disease-state, i.e., causing regression of the disease state.

### 30. SYNTHESIS

[0078] Compounds of formula I 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

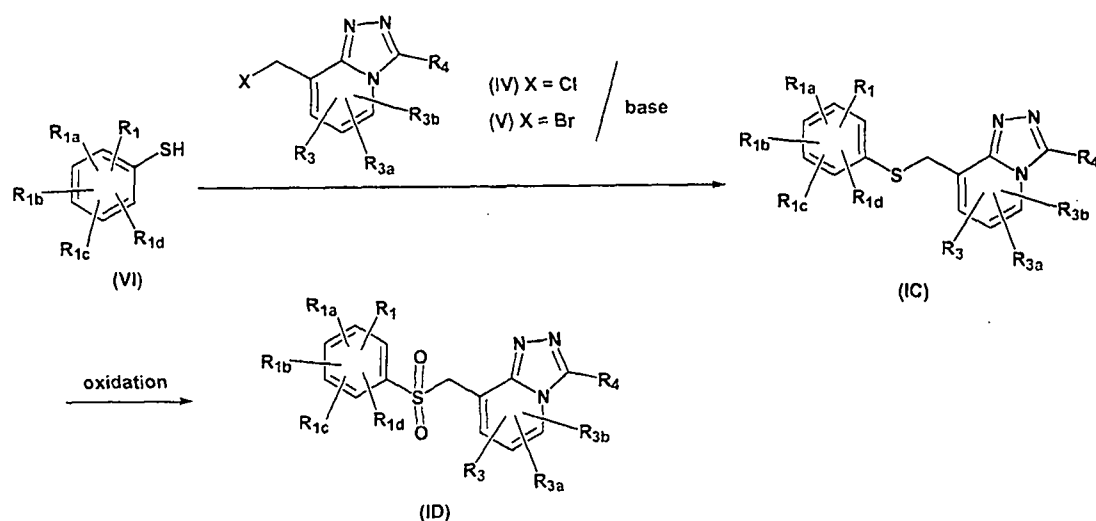


5

[0079] Scheme I describes a method for preparing compounds of formula **IB** (a subset of compounds of formula **I**). A phenol intermediate **II** 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 **IB** can be carried out from a phenol **II** and an alcohol **III** using triphenylphosphine and DEAD or DIAD, commonly known as Mitsunobu Reaction. Alternatively, compound **IB** can be obtained from alkylation of a phenol **II** with a chloride **IV** or a bromide **V** in the presence of an appropriate base, such as cesium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate or DIEA.

15

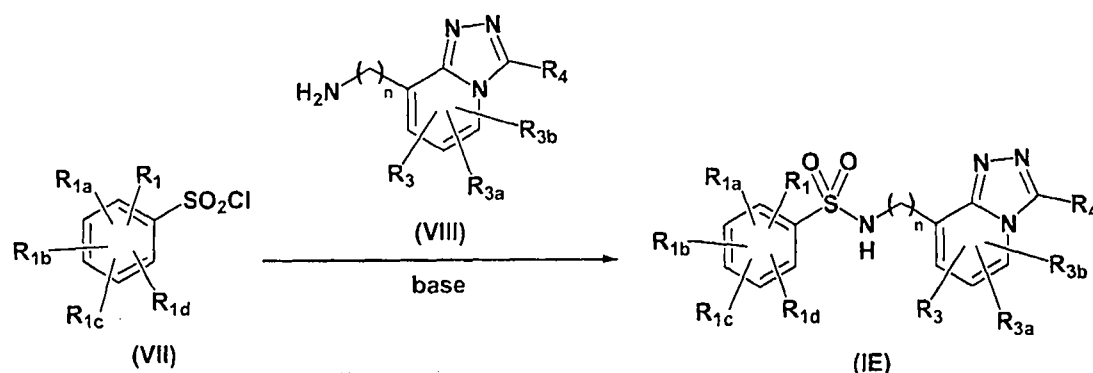
### SCHEME II



[0080] Scheme II describes a method for preparing compounds of formula **IC** and formula **ID** (subsets of compounds of formula **I**). A thiophenol intermediate **VI** 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 **IC** can be obtained from alkylation of a thiophenol **VI** with a chloride **IV** or a bromide **V** in the presence of an appropriate base, such as sodium carbonate or DIEA. Subsequent oxidation of a compound **IC** with an appropriate oxidizing reagent such as *m*CPBA, Oxone<sup>®</sup>, *p*-toluenesulfonic peracid generated in situ (*Tetrahedron*, 1996, 52, 5773-5787) or by other reagents known to one skilled in the art provides a compound **ID**.

10

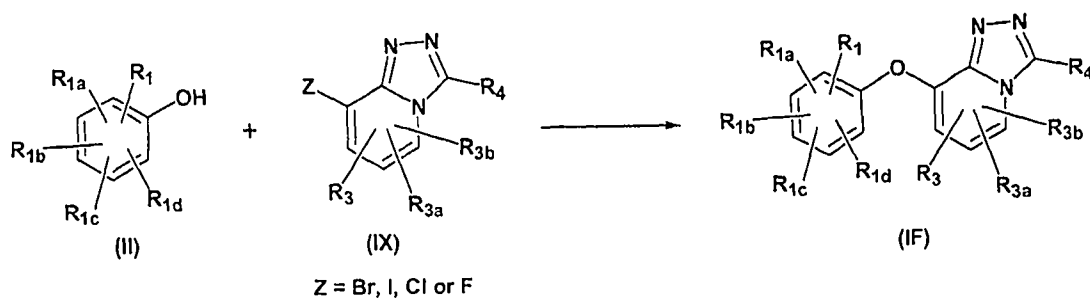
## SCHEME III



[0081] Scheme III describes a method for preparing compounds of formula **IE** (a subset of compounds of formula **I**). An arylsulfonyl chloride intermediate **VII** 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 **IE** can be achieved from the reaction of a compound of formula **VII** with an amine **VIII** in the presence of an appropriate base such as pyridine, DIEA or other reagents known to one skilled in the art to provide a compound **IE**.

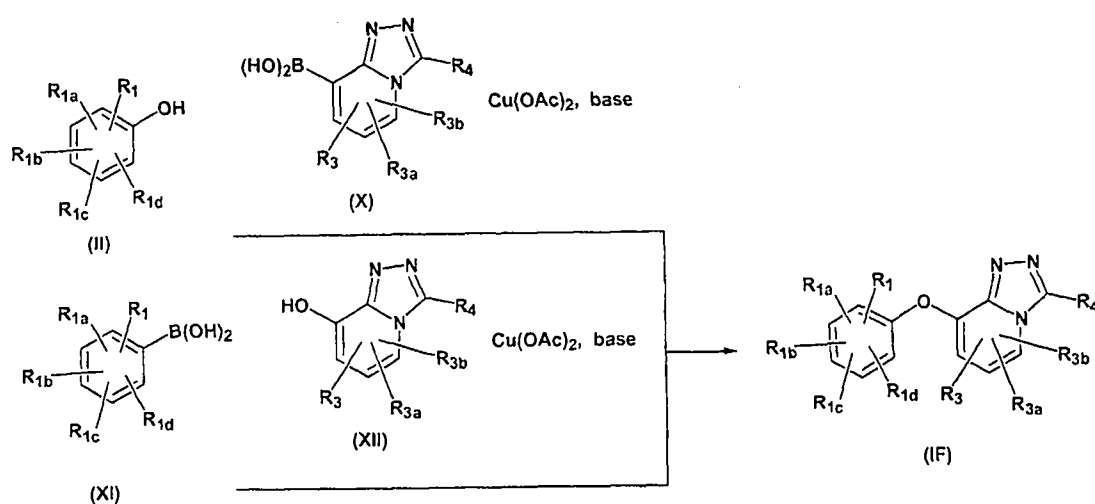
20

## SCHEME IV



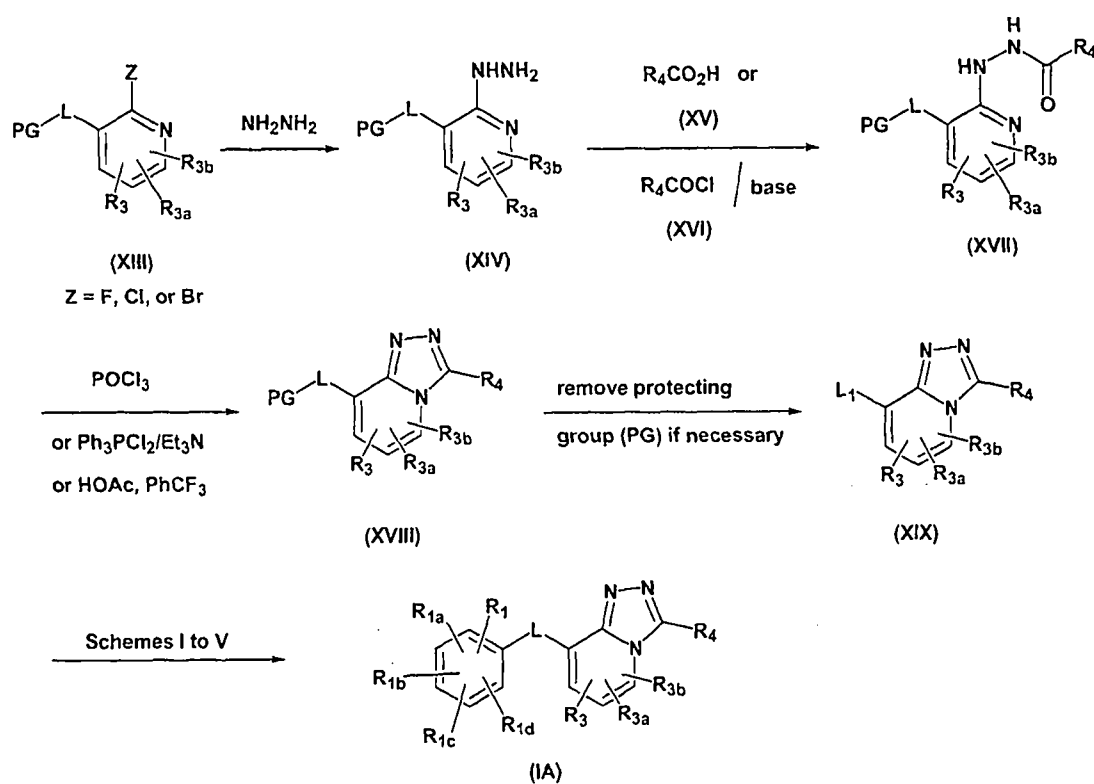
- [0082] Scheme IV describes a method for preparing compounds of formula **IF** (a subset of compounds of formula **I**). A phenol intermediate **II** can be obtained commercially, prepared by methods known in the literature or by other methods known to one skilled in the art. Formation of a compound **IF** can be achieved from treatment of a potassium salt of a phenol **II** and a bromo- or iodo-substituted intermediate **IX** ( $Z$  is  $Br$  or  $I$ ) in the presence of copper powder or salt at elevated temperature, commonly known as the Ullmann Coupling Reaction (*Tetrahedron*, 1984, 40, 1433-1456). Alternatively, a compound **IF** can be obtained from a  $S_NAr$  reaction of a phenol **II** and a bromo-, chloro- or fluoro-substituted intermediate **IX** ( $Z$  is  $Br$ ,  $Cl$  or  $F$ ) in the presence of a base such as potassium hydride, sodium hydride, cesium carbonate, potassium carbonate at elevated temperature. Both Ullmann Coupling and  $S_NAr$  reactions can be carried out under a conventional procedure or done in a microwave reactor.

## SCHEME V



[0083] Scheme V describes an alternative method for preparing compounds of formula **IF** (a subset of compounds of formula **I**). A phenol intermediate **II** or arylboronic acid **XI** 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 **IF** can be obtained from a copper acetate-promoted aryl ether synthesis using a phenol **II** and arylboronic acid **X** or a phenol **XII** and an arylboronic acid **XI** (*Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2937-2940).

## SCHEME VI



10

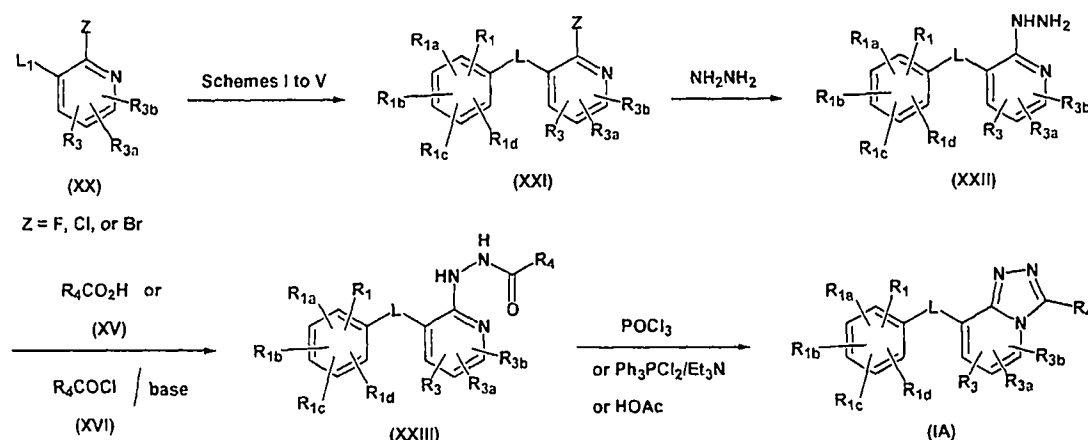
[0084] Scheme VI describes a method for preparing compounds of formula **IA** (a subset of compounds of formula **I**). A fluoro-, chloro- or bromopyridine intermediate **XIII** can be obtained commercially, prepared by methods known in the literature or by other methods known to one skilled in the art. An appropriate protecting group (PG) may be used for intermediate **XIII** (for example, a TBS group or ether as a protecting group for an alcohol) for better reaction compatibility. Reaction of a compound of formula **XIII** with hydrazine was carried out at an elevated temperature to provide an intermediate **XIV**. Acylation of an intermediate **XIV** with an acid **XV** using an appropriate set of amide coupling reagents such as NMM/isobutylchloroformate,

15

EDAC/HOBT or other reagents described in "The Practice of Peptide Synthesis" (Spring-Verlag, 2<sup>nd</sup> Ed., Bodanszky, Miklos, 1993) provides a hydrazide intermediate **XVII**. Alternatively, a hydrazide **XVII** can be prepared from the reaction of a compound of formula **XIV** and an acid chloride **XVI** in the presence of an appropriate base such as DIEA or TEA. Formation of 1,2,4-triazolopyridine **XVIII** can be achieved from the reaction of **XVII** with POCl<sub>3</sub> at an elevated temperature. Formation of 1,2,4-triazolopyridine **XVIII** can also be achieved from **XVII** in the presence of acetic acid at an elevated temperature, either under a conventional procedure or a microwave reactor. Alternatively, formation of 1,2,4-triazolopyridine **XVIII** can be achieved from the reaction of **XVII** with Ph<sub>3</sub>PCl<sub>2</sub> in the presence of a base such as TEA or by other methods known to one skilled in the art. The protecting group, if present, can be removed from a compound of formula **XVIII** to provide an intermediate **XIX** (for more protecting group examples and conditions for their removal, see 'Protective Groups in Organic Synthesis' Greene et al., John Wiley and Sons Inc., 1991). Alternatively, compounds wherein L-PG is a suitable functional group, such as Br, Cl, F, and the like, may also be converted to formula **1A** via this Scheme VI. Formation of a compound of formula **1A** can be achieved using reactions described in Schemes I to V or by other methods known to one skilled in the art.

20

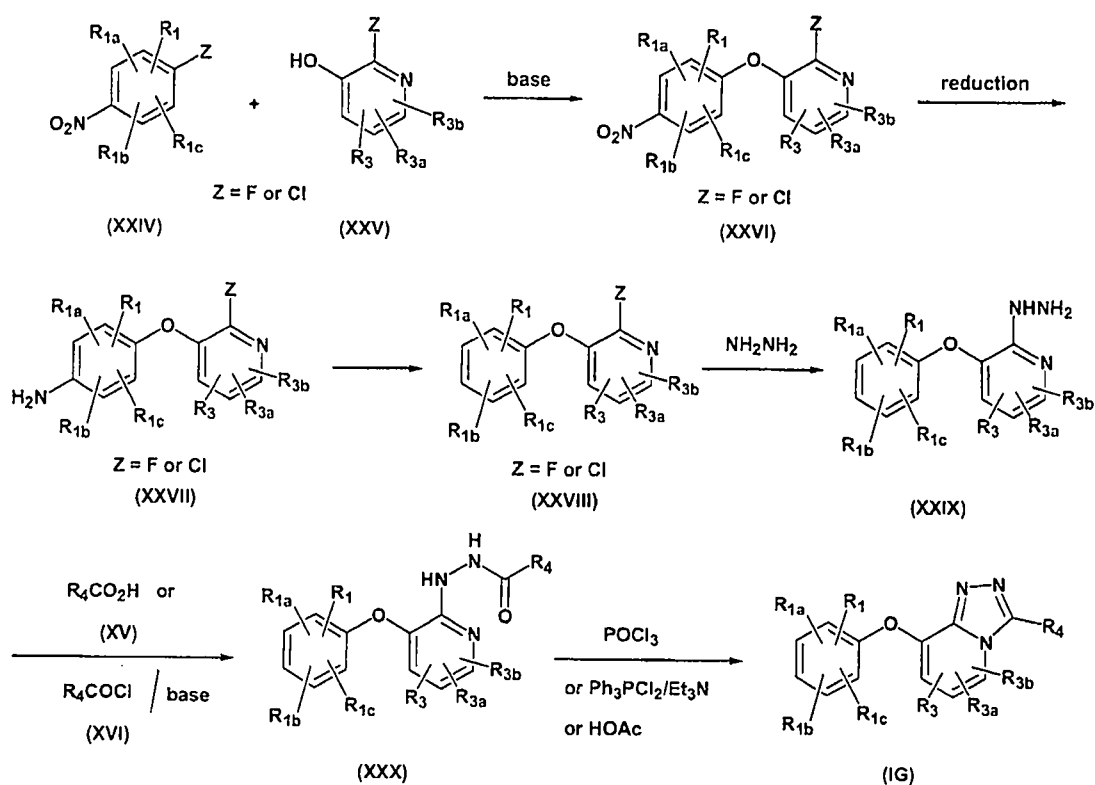
## SCHEME VII



[0085] Scheme VII describes an alternative method for preparing compounds of formula **IA** (a subset of compounds of formula **I**). A fluoro-, chloro- or

bromopyridine intermediate **XX** can be obtained commercially, prepared by methods known in the literature or by other methods known to one skilled in the art. The  $L_1$  group in **XX** is an appropriate functional group that can form intermediate **XXI** through the reactions described in Schemes I to V or by other methods known to one skilled in the art. Reaction of a compound of formula **XXI** with hydrazine was carried out at an elevated temperature to provide an intermediate **XXII**. Acylation of an intermediate **XXII** with an acid **XV** using an appropriate set of amide coupling reagents such as NMM/isobutylchloroformate, EDAC/HOBT or other reagents described in "The Practice of Peptide Synthesis" (Spring-Verlag, 2<sup>nd</sup> Ed., Bodanszy, Miklos, 1993) provides a hydrazide intermediate **XXIII**. Alternatively, a hydrazide **XXIII** can be prepared from the reaction of a compound of formula **XXII** and an acid chloride **XVI** in the presence of an appropriate base such as DIEA or TEA. Formation of 1,2,4-triazolopyridine **IA** can be achieved from the reaction of **XXIII** with  $POCl_3$  at an elevated temperature. Formation of 1,2,4-triazolopyridine **IA** can also be achieved from **XXIII** in the presence of acetic acid at an elevated temperature, either under a conventional procedure or a microwave reactor. Alternatively, formation of 1,2,4-triazolopyridine **IA** can be achieved from the reaction of **XXIII** with  $Ph_3PCl_2$  in the presence of a base such as TEA or by other methods known to one skilled in the art.

## SCHEME VIII



- [0086] Scheme VIII describes a method for preparing compounds of formula IG (a subset of compounds of formula I). A 4-fluoro- or 4-chloronitrobenzene intermediate XXIV can be obtained commercially, prepared by methods known in the literature or by other methods known to one skilled in the art. An  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  reaction of compound XXIV with 2-fluoro- or 2-chloro-3-hydroxypyridine compound XXV in the presence of a base such as cesium carbonate or potassium carbonate provides compound XXVI. Reduction of nitro group in compound XXVI can be achieved under hydrogenation condition, iron powder in aqueous ethanol solution or other known methods in the literature to provide aniline intermediate XXVII. Removal of amino group in compound XXVII can be achieved from treatment of compound XXVII with concentrated hydrochloric acid and sodium nitrite followed by hypophosphorous (N. Kornblum, *Org. Syn.* III 1955, 295-297). Alternatively, compound XXVIII can be obtained from reaction of compound XXVII with butyl nitrite in DMF (M. Doyle, et al. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3494-3497). Reaction of 2-fluoro- or 2-chloropyridine compound XXVIII with hydrazine can be carried out at an elevated temperature to provide an intermediate XXIX. Acylation of an intermediate

**XXIX** with an acid **XV** using an appropriate set of amide coupling reagents such as NMM/isobutylchloroformate, EDAC/HOBT or other reagents described in "The Practice of Peptide Synthesis" (Spring-Verlag, 2<sup>nd</sup> Ed., Bodanszy, Miklos, 1993) provides a hydrazide intermediate **XXX**. Alternatively, a hydrazide **XXX** can be prepared from the reaction of a compound of formula **XXIX** and an acid chloride **XVI** in the presence of an appropriate base such as DIEA or TEA. Formation of 1,2,4-triazolopyridine **IG** can be achieved from the reaction of **XXX** with POCl<sub>3</sub> at an elevated temperature. Formation of 1,2,4-triazolopyridine **IG** can also be achieved from **XXX** in the presence of acetic acid at an elevated temperature, either under a conventional procedure or a microwave reactor. Alternatively, formation of 1,2,4-triazolopyridine **IG** can be achieved from the reaction of **XXX** with Ph<sub>3</sub>PCl<sub>2</sub> in the presence of a base such as TEA or by other methods known to one skilled in the art.

**[0087]** An appropriate protecting group (PG) may be used for the compounds and/or functional groups (for example R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub>, R<sub>1d</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>2d</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, L and L<sub>1</sub>) described in the above schemes for better reaction compatibility. The protecting group, if present, can be removed to provide the desired compound. For more protecting group examples and conditions for their removal, see "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene et al., John Wiley and Sons Inc., 1991.

## UTILITIES AND COMBINATIONS

### A. Utilities

- [0088]** 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.
- [0089]** 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 and osteoarthritis.

[0090] Metabolic Syndrome or "Syndrome X" is described in Ford, et al., *J. Am. Med. Assoc.* **2002**, 287, 356-359 and Arbeeney, et al., *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents* **2001**, 1, 1-24.

## **B. Combinations**

[0091] 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.

[0092] 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  
 5 lowering agents, appetite suppressants, memory enhancing agents, cognition promoting agents and anti-inflammatory agents.

[0093] 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;  
 10 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: linoglriride, insulinotropin, exendin-4, BTS-67582, A-4166;  
 15 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  
 20 inhibitors: clomoxir, etomoxir;  $\alpha$ -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:  
 25 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  
 30 inhibitors: lithium chloride, CT98014, CT98023; and galanin receptor agonists.

[0094] 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).

[0095] Suitable PPAR alpha/gamma dual agonists include AR-HO39242  
5 (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  
10 of which is incorporated herein by reference, employing dosages as set out therein, which compounds designated as preferred are preferred for use herein.

[0096] Suitable alpha2 antagonists also include those disclosed in WO 00/59506, employing dosages as set out herein.

[0097] Suitable SGLT2 inhibitors include T-1095, phlorizin, WAY-123783, and  
15 those described in WO 01/27128.

[0098] Suitable DPP4 inhibitors include saxagliptan, sitagliptan, vildagliptan, and denagliptan.

[0099] Suitable aldose reductase inhibitors include those disclosed in WO 99/26659.

20 [00100] Suitable meglitinides include nateglinide (Novartis) or KAD1229 (PF/Kissei).

[00101] Examples of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists include Exenatide (Byetta<sup>TM</sup>), NN2211 (Liraglutide, Novo Nordisk), AVE0010 (Sanofi-Aventis), R1583 (Roche/Ipsen), SUN E7001 (Daiichi/Santory), GSK-716155  
25 (GSK/Human Genome Sciences) and Exendin-4 (PC-DAC<sup>TM</sup>).

[00102] Other anti-diabetic agents that can be used in combination with compounds of the invention include ergoset and D-chiroinositol.

[00103] Suitable anti-ischemic agents include, but are not limited to, those described in the Physician's Desk Reference and NHE inhibitors, including those  
30 disclosed in WO 99/43663.

[00104] 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, lipoxxygenase inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, ileal Na<sup>+</sup>/bile acid cotransporter inhibitors, upregulators of LDL receptor activity, bile acid sequestrants, cholesterol ester transfer protein inhibitors (e.g., CP-529414 (Pfizer)),  
5 and/or nicotinic acid and derivatives thereof.

[00105] MTP inhibitors which may be employed as described above include those disclosed in U.S. Patent No. 5,595,872, U.S. Patent No. 5,739,135, U.S. Patent No. 5,712,279, U.S. Patent No. 5,760,246, U.S. Patent No. 5,827,875, U.S. Patent No. 5,885,983, and U.S. Patent No. 5,962,440.

10 [00106] 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  
15 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  
20 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.

[00107] Preferred hypolipidemic agents are pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, atavastatin, and ZD-4522.

[00108] The fibric acid derivatives which may be employed in combination with  
25 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<sup>®</sup>, Policexide<sup>®</sup>), as well as lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-  
30 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.

[00109] 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); "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Ire). (1998), 137(1), 77-85; "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", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "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", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, or TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.).

[00110] The hypolipidemic agent may be an upregulator of LDL receptor activity, such as MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) and LY295427 (Eli Lilly).

[00111] Examples of suitable cholesterol absorption inhibitors for use in combination with the compounds of the invention include ezetimibe (Zetia®).

[00112] Examples of suitable ileal Na<sup>+</sup>/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).

[00113] The lipoxxygenase inhibitors which may be employed in combination with  
5 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  
10 antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, and Cornicelli et al, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

[00114] Examples of suitable anti-hypertensive agents for use in combination with the compounds of the present invention include beta adrenergic blockers, calcium  
15 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  
20 (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),  
25 neutral endopeptidase (NEP) inhibitors, vasopepsidase inhibitors (dual NEP-ACE inhibitors) (e.g., omapatrilat and gemopatrilat), and nitrates.

[00115] 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  
30 dopamine) reuptake inhibitor, a thyroid receptor beta drug, and/or an anorectic agent.

[00116] 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 D. L. Hertzog, Expert Opin. Ther. Patents 2004, 14, 1435-1452.

5 [00117] 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.

10 [00118] 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.

[00119] The serotonin (and dopoamine) 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  
15 (Regeneron), with sibutramine and APD-356 being preferred.

[00120] 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 WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio), and WO00/039077 (KaroBio), with compounds of the KaroBio  
20 applications being preferred.

[00121] 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.

25 [00122] 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).

[00123] Further, the compounds of the present invention may be used in  
30 combination with HIV protease inhibitors, including but not limited to Reyataz® and Kaletra®.

[00124] 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  
5 physostigmine.

[00125] 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, fentanyl, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, morphine, naproxen, phenacetin, piroxicam, a steroidal analgesic, sufentanyl,  
10 sunlindac, interferon alpha, prednisolone, methylprednisolone, dexamethazone, flucatisone, betamethasone, hydrocortisone and beclomethasone.

[00126] The aforementioned patents and patent applications are incorporated herein by reference.

[00127] The above other therapeutic agents, when employed in combination with  
15 the compounds of the present invention may be used, for example, in those amounts indicated in the Physician's Desk Reference, as in the patents set out above, or as otherwise determined by one of ordinary skill in the art.

[00128] 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  
20 tablets, capsules, granules or powders; sublingually; buccally; 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  
25 as in the form of suppositories; in dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically acceptable vehicles or diluents.

[00129] 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  
30 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.

- 5 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.

[00130] A typical capsule for oral administration contains compounds of structure I (250 mg), lactose (75 mg), and magnesium stearate (15 mg). The mixture is passed  
10 through a 60 mesh sieve and packed into a No. 1 gelatin capsule.

[00131] A typical injectable preparation is produced by aseptically placing 250 mg of compounds of structure I into a vial, aseptically freeze-drying and sealing. For use, the contents of the vial are mixed with 2 mL of physiological saline, to produce an injectable preparation.

15

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

[00132] The *in vitro* inhibition of recombinant human 11beta-HSD1 was determined as follows.

- 20 [00133] Recombinant human 11beta-HSD1 was expressed stably in HEK 293 EBNA cells. Cells were grown in DMEM (high glucose) containing MEM non-essential amino acids, L-glutamine, hygromycine B (200ug/ml), and G418(200ug/ml). The cell pellets were homogenized, and the microsomal fraction was obtained by differential centrifugation. 11beta-HSD1 over expressed microsomes were used as  
25 the enzyme source for the Scintillation Proximity Assay (SPA). The test compounds at the desired concentration were incubated at room temperature with 12.5 µg of microsomal enzyme, 250 nM [<sup>3</sup>H]-cortisone, 500 µM NADPH, 50 mM MES, pH 6.5, and 5 mM EDTA in 96-well OptiPlates. The reaction was terminated with the addition of 1 mM 18β-glycercrhetic acid. SPA reagent mixture (YSi anti-rabbit IgG,  
30 anti-cortisol antibody in 50 mM Tris, pH 8.0 containing 1% CHAPS and 1% glycerol) was added and the reaction was further incubated at room temperature over

night and counted in TopCount. The IC<sub>50</sub> (concentration of compound required for 50% inhibition of cortisol formation) was determined using XLfit.

[00134] In general, preferred compounds of the present invention, such as particular compounds disclosed in the following examples, have been identified to inhibit the catalytic activity of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I at concentrations equivalent to, or more potently than, 10 µM, preferably 5 µM, more preferably 3 µM, thereby demonstrating compounds of the present invention as especially effective inhibitors of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I. Potencies can be calculated and expressed as either inhibition constants (K<sub>i</sub> values) or as IC<sub>50</sub> (inhibitory concentration 50%) values, and refer to activity measured employing the assay system described above.

### EXAMPLES

[00135] The following working Examples serve to better illustrate, but not limit, some of the preferred embodiments of the present invention.

### GENERAL

[00136] The term HPLC refers to a Shimadzu high performance liquid chromatography with one of following methods:

20       **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<sub>2</sub>O:0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>] and 100-0% solvent A [10% MeOH:90% H<sub>2</sub>O:0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>] with 4 mL/min flow rate and a 1 min. hold, an ultra violet (UV) detector set at 220 nm.

25       **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<sub>2</sub>O containing 0.1% TFA, solvent B = 90% MeOH/H<sub>2</sub>O containing 0.1% TFA), flow rate 5 mL/min, UV detection at 220 nm.

30       **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<sub>2</sub>O containing 0.1% TFA, solvent B = 90% MeOH/H<sub>2</sub>O containing 0.1% TFA), flow rate 5 mL/min, UV detection at 220 nm.

[00137] The term prep HPLC refers to an automated Shimadzu HPLC system using a mixture of solvent A (10% MeOH/90% $\text{H}_2\text{O}$ /0.2%TFA) and solvent B (90% MeOH/10% $\text{H}_2\text{O}$ /0.2% TFA). The preparative columns were packed with YMC or Phenomenex ODS C18 5 micron resin or equivalent.

5

#### ABBREVIATIONS

[00138] The following abbreviations are employed in the Examples and elsewhere herein:

Ph = phenyl

10 Bn = benzyl

i-Bu = iso-butyl

Me = methyl

Et = ethyl

Pr = propyl

15 Bu = butyl

AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitrile

Boc or BOC = tert-butoxycarbonyl

Cbz = carbobenzyloxy or carbobenzoxy or benzyloxycarbonyl

DCM = dichloromethane

20 DEAD = Diethyl azodicarboxylate

DIAD = Diisopropyl azodicarboxylate

DIEA = N,N-diisopropylethylamine

DMA = N,N-dimethylacetamide

DMF = N,N-dimethylformamide

25 DMSO = dimethylsulfoxide

EtOAc = ethyl acetate

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

FMOC = fluorenylmethoxycarbonyl

30 HOAc or AcOH = acetic acid

HOAT = 1-hydroxy-7-azabenzotriazole

HOBT = 1-hydroxybenzotriazole

- LAH = lithium aluminum hydride  
mCPBA = 3-Chloroperoxybenzoic acid  
NMM = N-methyl morpholine  
NBS = N-Bromosuccinimide
- 5 n-BuLi = n-butyllithium  
Oxone<sup>®</sup> = Monopersulfate  
Pd/C = palladium on carbon  
PtO<sub>2</sub> = platinum oxide  
PyBOP reagent = benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidino phosphonium
- 10 hexafluorophosphate  
SOCl<sub>2</sub> = Thionyl chloride  
TBAF = tetrabutylammonium fluoride  
TBS = tert-Butyldimethylsilyl  
TMS = trimethylsilyl
- 15 TEA = triethylamine  
TFA = trifluoroacetic acid  
THF = tetrahydrofuran  
equiv = equivalent(s)  
min = minute(s)
- 20 h or hr = hour(s)  
L = liter  
mL = milliliter  
μL = microliter  
g = gram(s)
- 25 mg = milligram(s)  
mol = mole(s)  
mmol = millimole(s)  
meq = milliequivalent  
RT = room temperature
- 30 sat or sat'd = saturated  
aq. = aqueous  
TLC = thin layer chromatography

HPLC = high performance liquid chromatography

HPLC  $R_t$  = HPLC retention time

LC/MS = high performance liquid chromatography/mass spectrometry

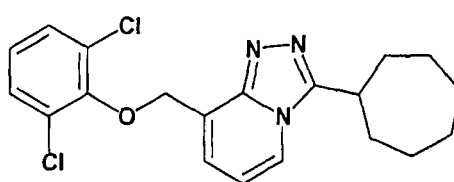
MS or Mass Spec = mass spectrometry

5 NMR = nuclear magnetic resonance

mp = melting point

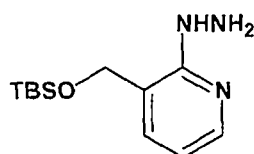
# EXAMPLE 1

## 3-Cycloheptyl-8-((2,6-dichlorophenoxy)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridine



10

## Compound 1A. 1-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)pyridin-2-yl)hydrazine

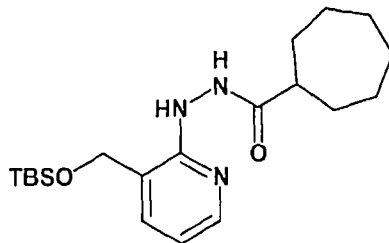


[00139] To a solution of (2-chloropyridin-3-yl)methanol (3.4 g, 23.7 mmol) in 50 mL of dichloromethane was added imidazole (2.4 g, 35.3 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (4.3 g, 28.5 mmol) at RT. The mixture was stirred at RT for 60 min, and then diluted with 100 mL of hexanes. The white solid was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Additional solid was removed by triturating with 5% ethyl acetate in hexanes to provide a pale yellow oil.

20 The pale yellow oil was dissolved in 40 mL of dioxane and then hydrazine (7.5 mL, 238.7 mmol) was added. The resulting mixture was heated to reflux for 36 h. After this time, the mixture was cooled to RT, and the solvent was removed in vacuo to provide a residue. The residue was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure to give the title

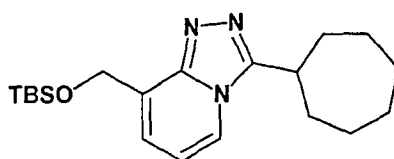
25 compound (4.7 g, 78%) as a brown oil. HPLC  $R_t$  (Method A): 2.42 min. LC/MS ( $m/z$ ) = 254 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Compound 1B. *N'*-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)pyridin-2-yl)cycloheptane-carbohydrazide**



[00140] To a solution of cycloheptanecarboxylic acid (2.69 g, 18.9 mmol) in 20 mL of anhydrous THF was added NMM (2.8 mL, 25.2 mmol) followed by iso-butyl chloroformate (2.5 mL, 18.9 mmol) at 0 °C under nitrogen. The reaction was stirred at 0 °C for 30 min. A solution of compound 1A (1.6 g, 6.3 mmol) in 15 mL of THF was added, and the stirring was continued at 0 °C to RT for 3hr. The reaction was quenched with water, and the solvent was removed in vacuo to provide a residue. The residue was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to provide crude material. The crude material was purified via silica gel chromatography (10-30% ethyl acetate in hexanes) to provide the title compound (810 mg, 34%) as an oil. HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 3.30 min. LC/MS (m/z) = 378 (M+H)<sup>+</sup>.

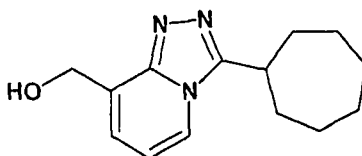
**Compound 1C. 8-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-cycloheptyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridine**



[00141] To a solution of compound 1B (810 mg, 2.15 mmol) in 15 mL of anhydrous THF was added DIEA (3 mL, 17.2 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 15 min. Dichlorotriphenylphosphorane (2.15 g, 6.45 mmol) was then added at -78 °C under nitrogen, and the reaction mixture was stirred at RT overnight to provide a solid. The solid was filtered off, washed with THF, and the combined filtrate was concentrated in vacuo to provide a residue. The residue was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to provide crude material. The crude material was purified via silica gel chromatography (10-

30% ethyl acetate in hexanes) to provide the title compound (601 mg, 78%) as a yellow oil. HPLC  $R_t$  (Method A): 4.05 min. LC/MS ( $m/z$ ) = 360 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Compound 1D. (3-Cycloheptyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-8-yl)methanol**



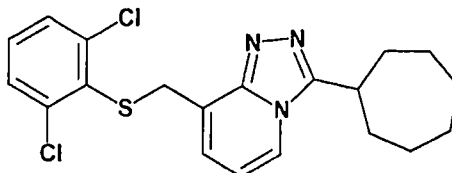
5

[00142] To a solution of compound **1C** (601 mg, 1.67 mmol) in 5 mL of anhydrous THF was added a solution of TBAF (3.4 mL, 3.4 mmol, 1 M in THF) at RT. The reaction mixture was stirred at RT for 1 hr. After this time, the solvent was removed. The resulting residue was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to provide crude material. The crude material was purified via silica gel chromatography (5-10% methanol in ethyl acetate) to provide the title compound (389 mg, 95%) as a white flake. HPLC  $R_t$  (Method A): 1.80 min. LC/MS ( $m/z$ ) = 246 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Example 1**

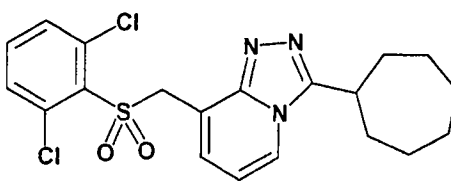
[00143] To a solution of compound **1D** (30 mg, 0.12 mmol) in 5 mL of anhydrous THF was added 2,6-dichlorophenol (30 mg, 0.18 mmol), triphenylphosphine (48 mg, 0.18 mmol) and DIAD (37 mg, 0.18 mmol) at RT. The reaction mixture was stirred at RT for 1 hr, and then concentrated in vacuo to provide a residue. The residue was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to provide crude product. The crude product was purified via silica gel chromatography (20-30% ethyl acetate in hexanes) to provide Example 1 as a white solid (42 mg, 89%). HPLC  $R_t$  (Method A): 3.69 min. LC/MS ( $m/z$ ) = 390 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.79 (dd,  $J$  = 1, 7 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J$  = 1, 7 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 6.96-7.00 (m, 1H), 6.84 (t,  $J$  = 7 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.16-3.29 (m, 1H), 1.92-2.12 (m, 4H), 1.76-1.82 (m, 2H), 1.51-1.70 (m, 6H).

## EXAMPLE 2

3-Cycloheptyl-8-((2,6-dichlorophenylthio)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-pyridine

[00144] A solution of compound **1D** (140 mg, 0.57 mmol) in 15 mL of  
 5 dichloromethane was treated with SOCl<sub>2</sub> (0.166 mL, 2.28 mmol) at RT. The reaction  
 mixture was stirred for 2 h at RT. After this time, the solvent was evaporated under  
 reduced pressure to provide a white powder. The white powder was suspended in 20  
 mL of dichloromethane, treated with DIEA (0.478 mL, 2.85 mmol) followed by 2,6-  
 dichlorobenzenethiol (0.206 g, 1.15 mmol) at RT, and then stirred for 2 h at RT. The  
 10 resulting mixture was concentrated and purified via silica gel chromatography (20-  
 50% ethyl acetate in hexanes) to provide Example 2 as a colorless oil (212 mg, 91%).  
 HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 3.44 min. LC/MS (m/z) = 406 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR: δ 7.69 (d, *J*  
 = 7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7 Hz, 1H),  
 6.53 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.12-3.24 (m, 1H), 1.92-2.10 (m, 4H), 1.72-1.89  
 15 (m, 2H), 1.48-1.72 (m, 6H).

## EXAMPLE 3

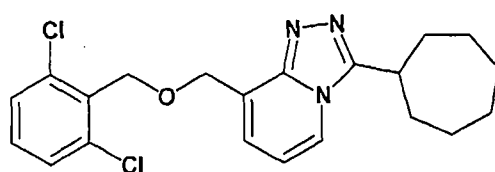
3-Cycloheptyl-8-((2,6-dichlorophenylsulfonyl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-  
pyridine

20 [00145] A solution of Example 2 (110 mg, 0.271 mmol) in 20 mL of  
 dichloromethane was treated with mCPBA (390 mg, 1.35 mmol) at RT for 4 h. After  
 this time, the reaction mixture was analyzed by LCMS, which indicated the presence  
 of sulfoxide. Additional mCPBA (156 mg, 0.542 mmol) was added. Upon  
 25 completion of addition, the reaction mixture was stirred for an additional 2 h. At the  
 conclusion of this period, the reaction mixture was diluted with dichloromethane,  
 washed with 1 N NaOH, brine and water, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated to

provide crude product. The crude product was purified via silica gel chromatography (50% ethyl acetate in hexanes) to provide Example 3 as a light-brown, thick oil (57.5 mg, 48%). HPLC  $R_t$  (Method A): 2.99 min. LC/MS ( $m/z$ ) = 438 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.78 (dd,  $J$  = 1, 7 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 1, 7 Hz, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 6.78 (t,  $J$  = 7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.07-3.17 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 4H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.42-1.72 (m, 6H).

#### EXAMPLE 4

##### 8-((2,6-Dichlorobenzoyloxy)methyl)-3-cycloheptyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-pyridine



10

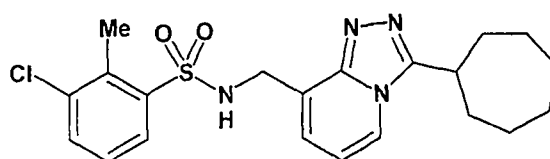
[00146] To a solution of compound **1D** (50 mg, 0.204 mmol) in 1 mL of DMF was added sodium hydride (8.2 mg, 0.204 mmol, 60% in mineral oil) at RT. After stirring for 15 min at RT, the reaction mixture was cooled to 0 °C and 2,6-dichlorobenzyl bromide (49 mg, 0.204 mmol) was added. Upon completion of addition, the reaction mixture was stirred at 0°C to RT for 1.5 h, quenched with water, and then extracted with ethyl acetate to provide crude product. The crude product was purified via silica gel chromatography (30-50% ethyl acetate in hexanes) to provide Example 4 as a yellow oil (46 mg, 56%). HPLC  $R_t$  (Method A): 3.53 min. LC/MS ( $m/z$ ) = 404 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.81 (dd,  $J$  = 1, 7 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 1, 7 Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.83 (t,  $J$  = 7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.20-3.35 (m, 1H), 2.01-2.21 (m, 4H), 1.84-2.00 (m, 2H), 1.58-1.82 (m, 6H).

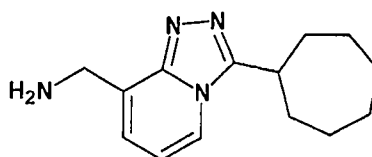
20

#### EXAMPLE 5

##### 3-Chloro-*N*-((3-cycloheptyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-8-yl)methyl)-2-methylbenzenesulfonamide

25



**Compound 5A. (3-Cycloheptyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-8-yl)methanamine**

[00147] To a solution of compound **1D** (150 mg, 0.611 mmol) in 10 mL of dichloromethane was added DIEA (0.425 mL, 3.055 mmol) and methanesulfonyl chloride (140 mg, 1.22 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0 °C to RT for 2 h. After this time, the reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with brine and water, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure to provide a residue. The residue was dissolved in 5 mL of DMF, and then sodium azide (60 mg, 0.817 mmol) was added. The resulting mixture was heated at 50 °C for 1 h. After this time, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with brine and water, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to provide the azido intermediate. The azido intermediate was dissolved in 15 mL of THF and 3 mL of water. Polymer-bonded PPh<sub>3</sub> (3 mmol/g, 500 mg, 1.53 mmol) was added and the resulting mixture was heated at 50°C for 1 h. The resulting solid was filtered off and the solvent was removed from the filter to provide the title compound (120 mg, 80%) as a yellow oil. HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 1.58 min. LC/MS (m/z) = 245 (M+H)<sup>+</sup>.

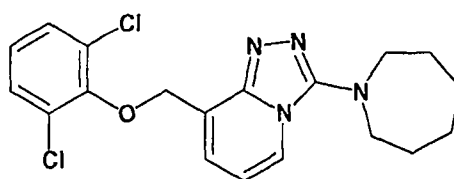
**Example 5**

[00148] To a solution of compound **5A** (35 mg, 0.143 mmol) in 3 mL of dichloromethane was added TEA (0.1 mL, 0.715 mmol) and 3-chloro-2-methylbenzene-1-sulfonyl chloride (96.8 mg, 0.430 mmol) at RT. The reaction mixture was stirred for 2 h at RT. At the conclusion of this period, the reaction mixture was concentrated, diluted with ethyl acetate, washed with 1 N NaOH, brine and water, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to provide crude product. The crude product was purified via silica gel chromatography using 20-100% ethyl acetate in hexanes to provide Example 5 as a light-yellow powder (21.4 mg, 35%). HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 3.31 min. LC/MS (m/z) = 433 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR: δ 7.82 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* =

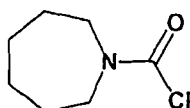
7 Hz, 1H), 6.51-6.72 (m, 2H), 4.54 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 3.1-3.3 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.52-2.22 (m, 12H).

### EXAMPLE 6

#### 5 3-(Azepan-1-yl)-8-((2,6-dichlorophenoxy)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-pyridine

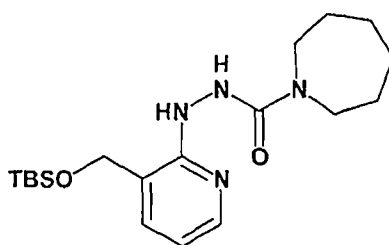


#### Compound 6A. Azepane-1-carbonyl chloride



- 10 [00149] To a solution of azepane (2 g, 20.2 mmol) in 30 mL of anhydrous toluene was added DIEA (3.5 mL, 20.0 mmol) and pyridine (1.63 mL, 20.2 mmol). The mixture was cooled to  $-10^{\circ}\text{C}$  under nitrogen. Once at the prescribed temperature, carbon dioxide gas was bubbled through the solution for 30 min, and then a solution of thionyl chloride (1.74 mL, 24.0 mmol) in 10 mL of toluene was added at  $-10^{\circ}\text{C}$ .
- 15 Upon completion of addition, the reaction mixture was stirred for 1 hr while the temperature was kept under  $10^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate, washed with cold 0.5 N HCl solution and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated to give the title compound (2.76 g, 85%) as a pale yellow oil.

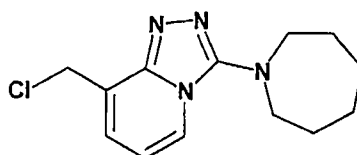
#### 20 Compound 6B. *N'*-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)pyridin-2-yl)azepane-1-carbohydrazide



[00150] To a solution of compound 1A (1.7 g, 6.7 mmol) in 10 mL of dichloromethane was added DIEA (2.33 mL, 13.4 mmol) and compound 6A (1.3 g,

8.0 mmol) at RT. The reaction mixture was heated at 45°C for 6 hr, cooled to RT and quenched with water. After the dichloromethane was removed by rotavapor, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to provide a residue. The residue was triturated in ethyl acetate and hexanes to give the title (2.1 g, 83%) as a white solid. HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 2.98 min. LC/MS (m/z) = 379 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compound 6C. 3-(Azepan-1-yl)-8-(chloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridine**



[00151] To a solution of compound **6B** (1.5 g, 4.0 mmol) in 10 mL of anhydrous toluene was added POCl<sub>3</sub> (0.73 mL, 8.0 mmol) at RT. The reaction mixture was heated at 70°C for 2 hr, cooled to RT and then quenched with water. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to provide crude material. The crude material was purified via silica gel chromatography (50-100% ethyl acetate in hexanes) to provide the title compound (307 mg, 29%) as a pale yellow solid. HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 1.98 min. LC/MS (m/z) = 265 (M+H)<sup>+</sup>.

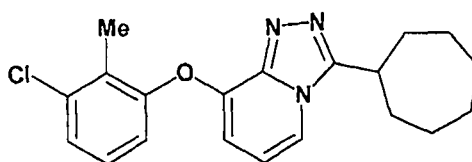
**Example 6**

[00152] To a solution of 2,6-dichlorophenol (107 mg, 0.66 mmol) in 3 mL of anhydrous acetone was added potassium carbonate (114 mg, 0.82 mmol) and compound **6C** (145 mg, 0.55 mmol) at RT. Upon completion of addition, the reaction mixture was heated at 60°C for 2 hr, cooled to RT and then quenched with water. The acetone was removed in vacuo, and the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to provide crude product. The crude product was purified via silica gel chromatography (50% ethyl acetate in hexanes) to provide Example 6 as a white solid (185 mg, 86%). HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 3.35 min. LC/MS (m/z) = 391 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR: δ 7.77 (dd, *J* = 1, 7 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1, 7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 8 Hz, 1H),

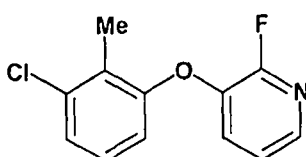
6.81 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.49 (t,  $J = 6$  Hz, 4H), 1.83-1.91 (m, 4H), 1.71-1.78 (m, 4H).

### EXAMPLE 7

#### 5 8-(3-Chloro-2-methylphenoxy)-3-cycloheptyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridine



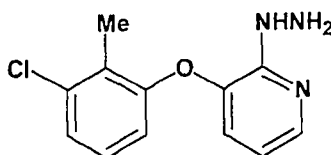
#### Compound 7A. 3-(3-Chloro-2-methylphenoxy)-2-fluoropyridine



10 [00153] 3-Chloro-2-methylphenylboronic acid (2 g, 11.74 mmol), 2-fluoro-3-hydroxy pyridine (663 mg, 5.87 mmol), copper acetate (1.1 g, 5.87 mmol), pyridine (2.4 mL, 29.35 mmol), and fresh activated 4A molecular sieves (7 g) were combined in 100 mL of dichloromethane in a round bottle flask equipped with a drying tube (connected to air). The reaction mixture was stirred at RT overnight. At the

15 conclusion of this period, the solid was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to provide crude material. The crude material was purified via silica gel chromatography (5-10% ethyl acetate in hexanes) to provide compound 7A (1.08 g, 77%) as a white powder. HPLC  $R_t$ : 3.61 min, LC/MS ( $m/z$ ) = 238 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 20 Compound 7B. 1-(3-(3-Chloro-2-methylphenoxy)pyridin-2-yl)hydrazine



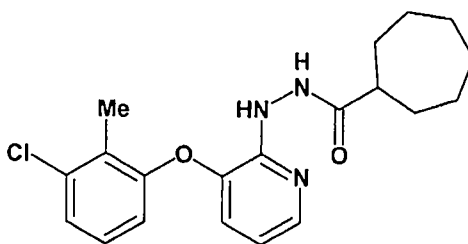
[00154] To a solution of compound 7A (500 mg, 2.1 mmol) in 15 mL of dioxane was added anhydrous hydrazine (0.529 mL, 16.8 mmol). The reaction mixture was heated at 100 °C for 3 h. After this time, the reaction mixture was analyzed by

25 LC/MS, which showed that the reaction was not complete. Additional hydrazine

(0.529 mL, 16.8 mmol) was added, and the reaction mixture was heated at 100°C overnight. At the conclusion of this period, the solvent was concentrated under reduced pressure to provide compound **7B** (700 mg, 100%) as a white solid. HPLC  $R_t$ : 1.89 min, LC/MS ( $m/z$ ) = 250 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

5

**Compound 7C. *N'*-(3-(3-Chloro-2-methylphenoxy)pyridin-2-yl)cycloheptane-carbohydrazide**



[00155] To a solution of cycloheptyl carboxylic acid (896 mg, 6.3 mmol) in 40 mL of anhydrous THF were added NMM (0.693 mL, 6.3 mmol) and isobutyl  
10 chloroformate (0.83 mL, 6.3 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min, and the resulting suspension was poured into a solution of compound **7B** (524 mg, 2.1 mmol) in 20 mL of THF at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h, and the resulting solid was filtered off. The filtrate was concentrated  
15 under reduced pressure to provide crude material. The crude material was purified via silica gel chromatography (5-20% ethyl acetate in hexanes) to provide the title compound (800 mg, 92%) as a white powder. HPLC  $R_t$  (Method A): 2.98 min. LC/MS ( $m/z$ ) = 374 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

20 **Example 7**

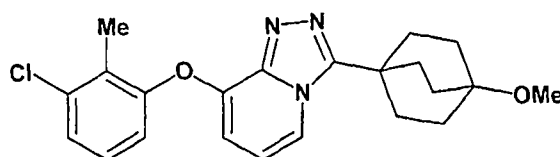
[00156] To a solution of compound **7C** (700 mg, 1.87 mmol) in 20 mL of anhydrous THF was added DIEA (2.6 mL, 15 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min and then dichlorotriphenylphosphorane (2.06 g, 6.18 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at -78°C to RT overnight. After  
25 this time, the resulting white solid was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to provide crude product. Purification by silica gel chromatography (0-30% ethyl acetate in hexanes) provided Example 7 as a white powder (630 mg, 94%). HPLC  $R_t$  (Method A): 3.63 min. LC/MS ( $m/z$ ) = 356

(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.64 (d,  $J$  = 7 Hz, 1H), 7.22 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.11 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 6.63 (t,  $J$  = 7 Hz, 1H), 6.09 (d,  $J$  = 7 Hz, 1H), 3.13-3.30 (m, 1H), 1.42-2.33 (m, 12H).

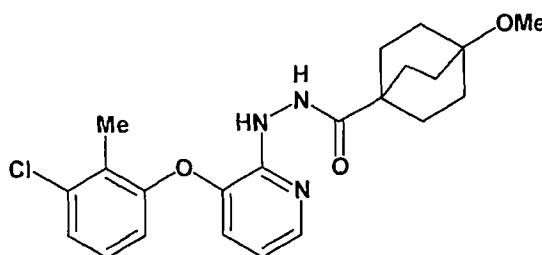
5

**EXAMPLE 8**

**8-(3-Chloro-2-methylphenoxy)-3-(4-methoxybicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridine**



10 **Compound 8A. N'-(3-(3-Chloro-2-methylphenoxy)pyridin-2-yl)-4-methoxybicyclo[2.2.2]octane-1-carbohydrazide**



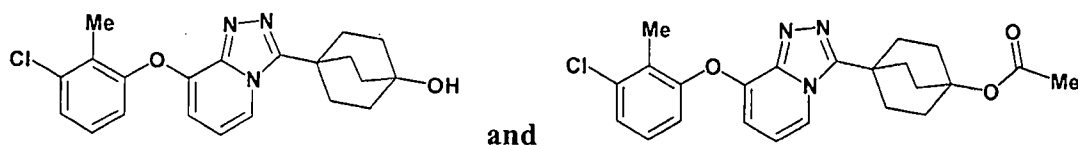
[00157] To a stirred solution of 4-methoxybicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic acid (590 mg, 3.2 mmol; see Adcock and Abeywickrema, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2951-  
 15 2957) in 8 mL of anhydrous THF were added NMM (0.423 mL, 3.8 mmol) and isobutyl chloroformate (0.50 mL, 3.8 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 30 min, then compound **7B** (800 mg, 3.2 mmol) was added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 10 min followed by 90 min at RT before quenched with water. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The  
 20 residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. Purification by silica gel chromatography (30-60% ethyl acetate in hexanes) provided compound **8A** as pale-yellow foam solid (840 mg, 63%). HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 2.56 min. LC/MS ( $m/z$ ) = 415 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 8**

[00158] To a suspension of compound **8A** (420 mg, 1.0 mmol) in 5 mL of anhydrous toluene was added POCl<sub>3</sub> (0.275 mL, 3.0 mmol) at RT. The resulting solution was heated at 110 °C for 3 hr, cooled to room temperature, then quenched with water. After pH was adjusted to basic with NaOH, the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. Purification by silica gel chromatography (20-50% ethyl acetate in hexanes) provided Example 8 as a white solid (250 mg, 63%). HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 3.32 min. LC/MS (m/z) = 398 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 6H).

**EXAMPLES 9 AND 10**

15 4-(8-(3-Chloro-2-methylphenoxy)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-ol and 4-(8-(3-Chloro-2-methylphenoxy)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl acetate, respectively

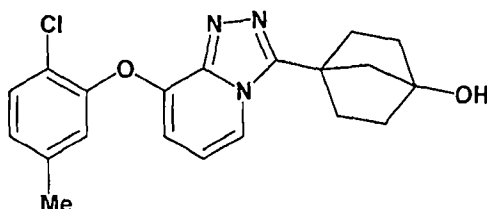


[00159] To a suspension of Example 8 (290 mg, 0.73 mmol) in anhydrous acetic anhydride (1 mL, 10.6 mmol) was slowly added 48% HBr aqueous solution (0.7 mL, 6.2 mmol). The reaction was heated at 100 °C for 20 hr, and cooled to RT. It was diluted with ethyl acetate, washed with 1N NaOH solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. Purification by PrepHPLC gave Example 9 (220 mg, 61%) and Example 10 (9 mg, 3%), both as TFA salt. Example 9: HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 3.07 min. LC/MS (m/z) = 384 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.88 (t, *J* = 7.9 Hz, 6H). Example 10: HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 3.57 min. LC/MS (m/z) = 426 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19

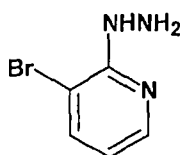
(t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.29-2.35 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 6H), 2.00 (s, 3H).

### EXAMPLE 11

#### 5 4-(8-(2-Chloro-5-methylphenoxy)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-yl)bicyclo[2.2.1]heptan-1-ol



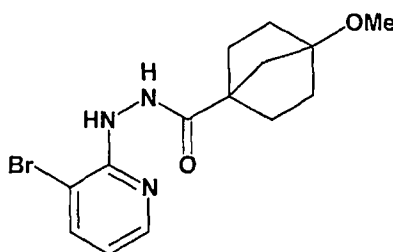
#### Compound 11A. 3-Bromo-2-hydrazinylpyridine



10

[00160] 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, 1127 mmol) at RT. The reaction mixture was heated at reflux for 15 h, then cooled to RT. After most of the solvent were removed under reduced pressure, the residue was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. Recrystallization in ethyl acetate and hexanes gave compound **11A** (12.9 g, 91%) as a solid. LC/MS ( $m/z$ ) = 188 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 20 Compound 11B. *N'*-(3-Bromopyridin-2-yl)-4-methoxybicyclo[2.2.1]heptane-1-carbohydrazide

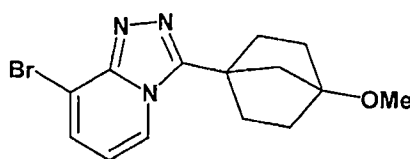


[00161] To a stirred solution of 4-methoxybicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid (4.7 g, 27.6 mmol; see Adcock, Abeywickrema and Kok, *J. Org. Chem.* **1984**, 49,

1387-1397) in 90 mL of anhydrous THF were added NMM (3.6 mL, 32.7 mmol) and isobutyl chloroformate (4.3 mL, 32.7 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 30 min, then compound **11A** (5.2 g, 27.7 mmol) was added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min followed by 5 hr at RT before quenched with  
5 water. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. Purification by silica gel chromatography (10-50% ethyl acetate in hexanes) provided compound **11B** as pale-yellow foam solid (7.0 g, 75%). HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 1.25 min. LC/MS (m/z) = 340 (M+H)<sup>+</sup>.

10

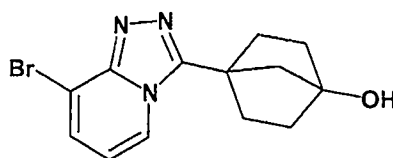
**Compound 11C. 8-Bromo-3-(4-methoxybicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**



**[00162]** To compound **11B** (700 mg, 2.1 mmol) in 14 mL of anhydrous α,α,α-trifluorotoluene was added glacial acetic acid (3 mL, 52.5 mmol) at RT. The reaction  
15 was carried out in a microwave reactor (Emrys Optimizer, Personal Chemistry, Biotage) at 200 °C for 30 min. A total of 7 g of compound **11B** were repeated in 10 runs. The reaction mixtures were combined and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with 1N NaOH, water, dried over  
20 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. Purification by silica gel chromatography (20-80% ethyl acetate in hexanes) provided compound **11C** as white solid (5.7 g, 86%). HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 2.07 min. LC/MS (m/z) = 323 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compound 11D. 4-(8-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)bicyclo[2.2.1]heptan-1-ol**

25



[00163] Compound **11C** (500.0 mg, 1.55 mmol) was slowly dissolved in 48% HBr aqueous solution (8 mL, 70.7 mmol), followed by addition of acetic anhydride (3.4 mL, 36 mmol). The reaction was heated at 120 °C for 14 h, cooled to RT, and concentrated under reduced pressure. It was diluted with ethyl acetate, washed with 1N NaOH, water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. Purification by silica gel chromatography (100% ethyl acetate to 5% methanol in ethyl acetate) provided compound **11D** (445 mg, 93%) as white solid. HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 1.59 min. LC/MS (m/z) = 308 (M+H).

#### 10 Example 11

[00164] To a solution of compound **11D** (30 mg, 0.097 mmol) in anhydrous DMF (0.5 mL) were added 2-chloro-5-methylphenol (69 mg, 0.49 mmol) and anhydrous Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> powder (159 mg, 0.49 mmol). The reaction was carried out in a microwave reactor (Emrys Optimizer, Personal Chemistry, Biotage) at 180 °C for 3.4 hr. Additional 2-chloro-5-methylphenol (69 mg, 0.49 mmol) and anhydrous Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> powder (159 mg, 0.49 mmol) were added, and the reaction was run at 180 °C for another 3 hr. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with 1N NaOH, water, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. Purification by PrepHPLC provided example 11 as white solid (31 mg, 66%) as TFA salt. HPLC R<sub>t</sub> (Method A): 2.90 min. LC/MS (m/z) = 370 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 1.86-2.03 (m, 4H).

25

#### EXAMPLES 12 TO 183

[00165] Examples 12 to 183 in Table 1 were synthesized according to the procedures described in Examples 1 to 11, the schemes, or by other similar methods known to one skilled in the art, with other appropriate reagents.

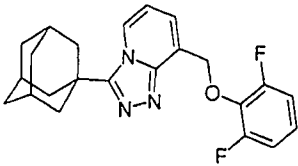
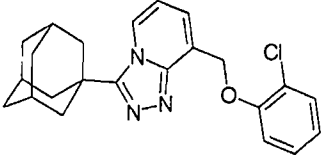
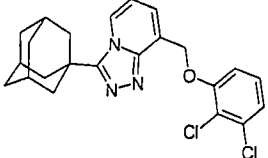
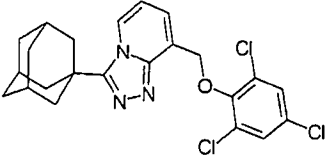
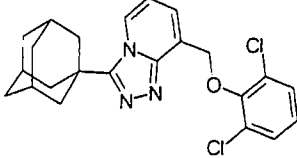
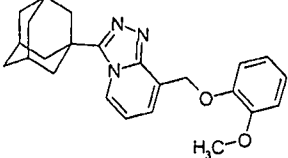
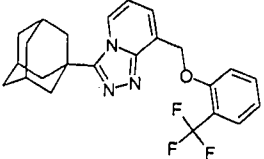
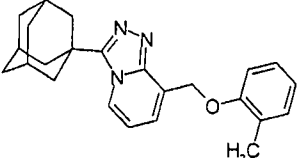
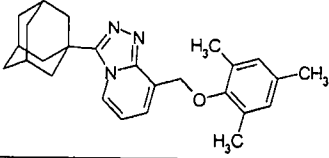
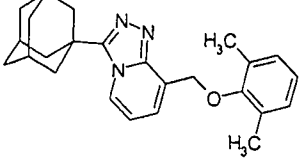
TABLE 1

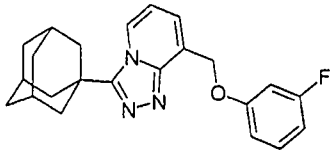
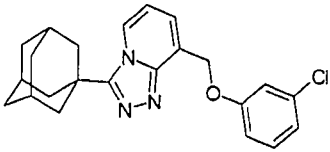
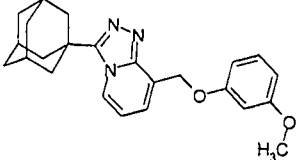
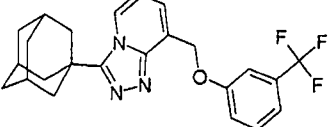
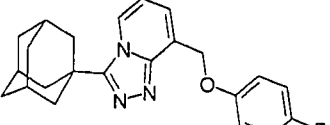
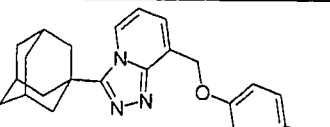
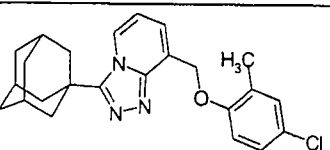
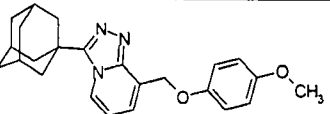
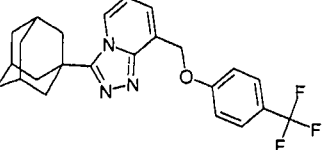
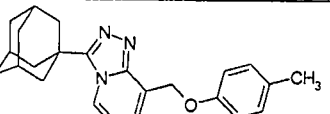
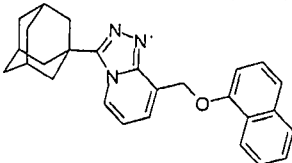
| Example | Structure | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-----------|------------------|-----------------|
| 12      |           | 392              | 96              |
| 13      |           | 408              | 95              |
| 14      |           | 376              | 98              |
| 15      |           | 308              | 98              |
| 16      |           | 390              | 98              |
| 17      |           | 374              | 98              |
| 18      |           | 391              | 98              |
| 19      |           | 376              | 98              |
| 20      |           | 362              | 95              |
| 21      |           | 393              | 98              |
| 22      |           | 453              | 95              |
| 23      |           | 406              | 97              |

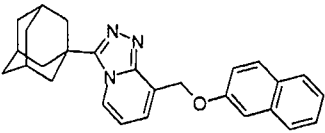
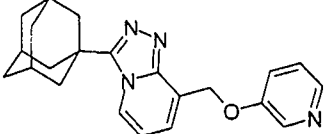
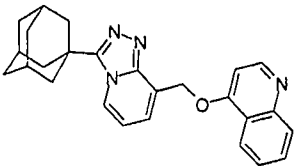
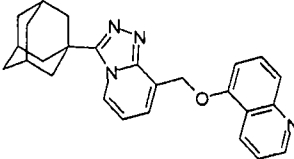
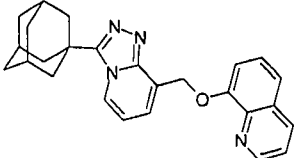
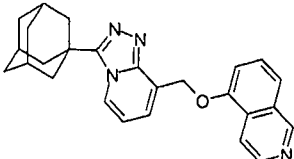
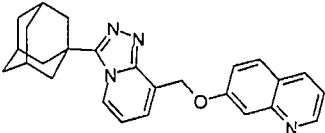
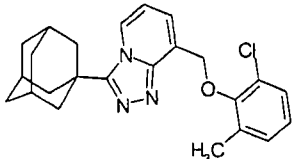
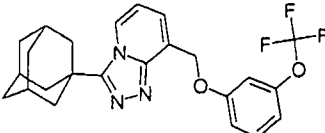
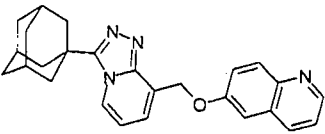
| Example | Structure | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-----------|------------------|-----------------|
| 24      |           | 438              | 95              |
| 25      |           | 350              | 95              |
| 26      |           | 407              | 98              |
| 27      |           | 376              | 98              |
| 28      |           | 439              | 97              |
| 29      |           | 390              | 95              |
| 30      |           | 404              | 97              |
| 31      |           | 439              | 95              |
| 32      |           | 445              | 98              |
| 33      |           | 444              | 95              |
| 34      |           | 444              | 98              |
| 35      |           | 340              | 84.9            |

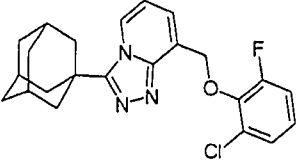
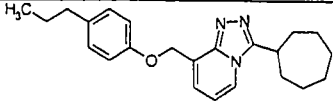
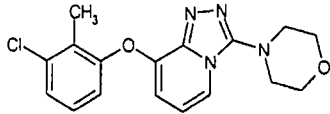
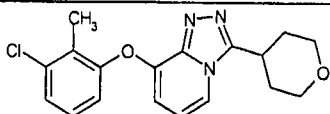
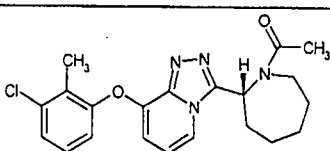
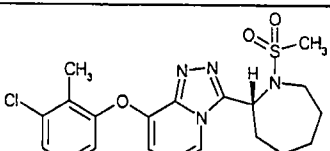
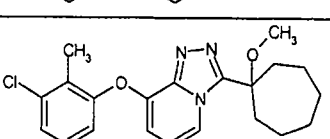
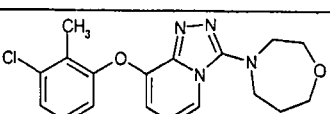
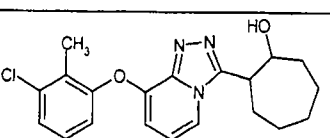
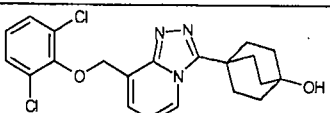
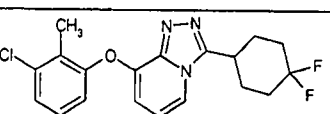
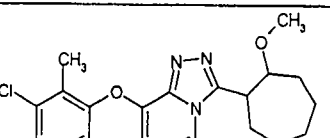
| Example | Structure | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-----------|------------------|-----------------|
| 36      |           | 358              | 95.9            |
| 37      |           | 356              | 87.0            |
| 38      |           | 390              | 98.1            |
| 39      |           | 424              | 100.0           |
| 40      |           | 336              | 100.0           |
| 41      |           | 364              | 100.0           |
| 42      |           | 356              | 97.6            |
| 43      |           | 390              | 100.0           |
| 44      |           | 340              | 87.9            |
| 45      |           | 356              | 94.4            |

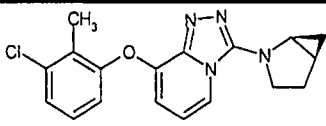
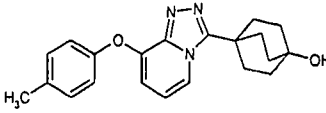
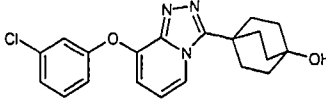
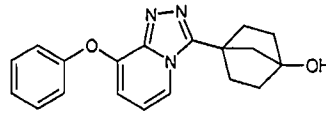
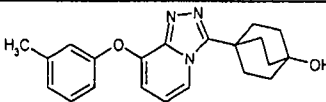
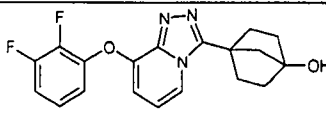
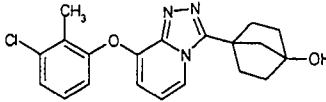
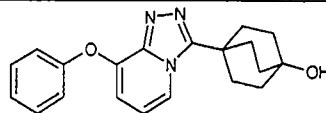
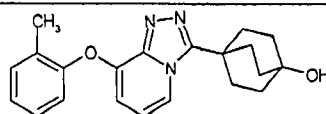
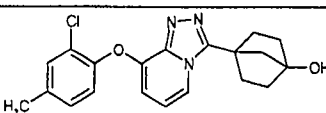
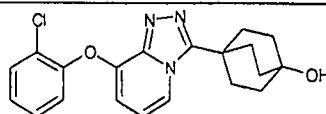
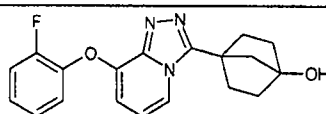
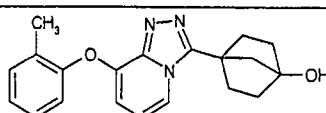
| Example | Structure | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-----------|------------------|-----------------|
| 46      |           | 370              | 89.1            |
| 47      |           | 390              | 100.0           |
| 48      |           | 372              | 80.5            |
| 49      |           | 373              | 82.3            |
| 50      |           | 370              | 100.0           |
| 51      |           | 406              | 100.0           |
| 52      |           | 373              | 89.5            |
| 53      |           | 374              | 100.0           |
| 54      |           | 360              | 89.0            |
| 55      |           | 378              | 97.8            |

| Example | Structure                                                                           | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| 56      |    | 396              | 100.0           |
| 57      |    | 394              | 100.0           |
| 58      |    | 428              | 100.0           |
| 59      |   | 462              | 100.0           |
| 60      |  | 428              | 96.7            |
| 61      |  | 390              | 100.0           |
| 62      |  | 428              | 96.4            |
| 63      |  | 374              | 100.0           |
| 64      |  | 402              | 100.0           |
| 65      |  | 388              | 100.0           |

| Example | Structure                                                                           | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| 66      |    | 378              | 97.2            |
| 67      |    | 394              | 100.0           |
| 68      |    | 390              | 100.0           |
| 69      |    | 428              | 100.0           |
| 70      |  | 378              | 100.0           |
| 71      |  | 394              | 100.0           |
| 72      |  | 408              | 97.4            |
| 73      |  | 390              | 100.0           |
| 74      |  | 428              | 100.0           |
| 75      |  | 374              | 100.0           |
| 76      |  | 410              | 100.0           |

| Example | Structure                                                                           | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| 77      |    | 410              | 93.7            |
| 78      |    | 361              | 93.2            |
| 79      |    | 412              | 100.0           |
| 80      |   | 412              | 100.0           |
| 81      |  | 412              | 100.0           |
| 82      |  | 412              | 100.0           |
| 83      |  | 412              | 100.0           |
| 84      |  | 408              | 100.0           |
| 85      |  | 444              | 100.0           |
| 86      |  | 411              | 100.0           |

| Example | Structure                                                                           | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| 87      |    | 412              | 100.0           |
| 88      |    | 364              | 98              |
| 89      |    | 345              | 96              |
| 90      |    | 344              | 96              |
| 91      |   | 399              | 97              |
| 92      |  | 435              | 97              |
| 93      |  | 386              | 98              |
| 94      |  | 359              | 96              |
| 95      |  | 372              | 95              |
| 96      |  | 418              | 98              |
| 97      |  | 378              | 98              |
| 98      |  | 386              | 96              |

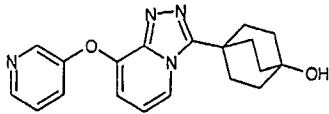
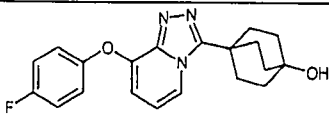
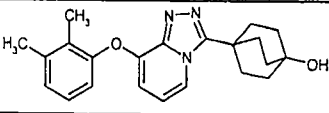
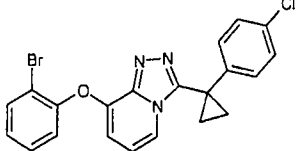
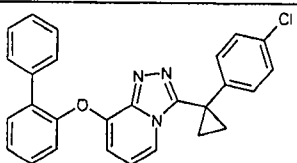
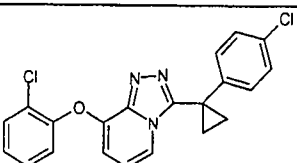
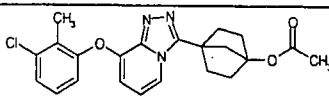
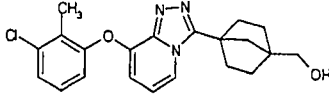
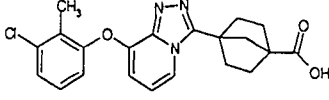
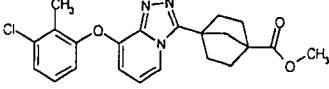
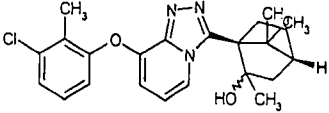
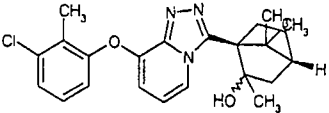
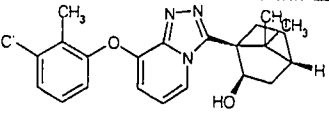
| Example | Structure                                                                           | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| 99      |    | 341              | 96              |
| 100     |    | 350              | 99              |
| 101     |    | 370              | 99              |
| 102     |    | 322              | 96              |
| 103     |    | 350              | 99              |
| 104     |   | 358              | 94              |
| 105     |  | 370              | 99              |
| 106     |  | 336              | 99              |
| 107     |  | 350              | 98              |
| 108     |  | 370              | 95              |
| 109     |  | 370              | 99              |
| 110     |  | 340              | 96              |
| 111     |  | 336              | 96              |

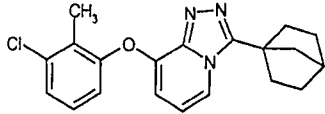
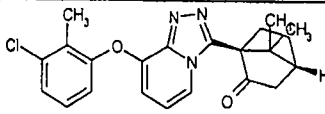
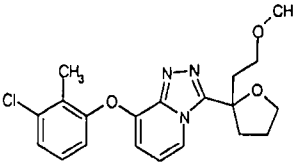
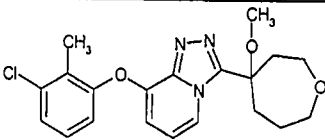
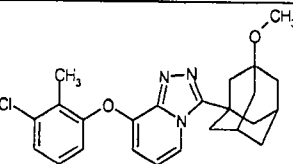
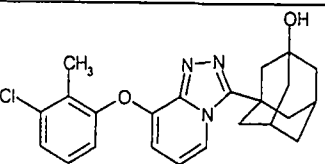
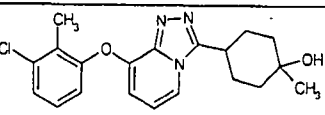
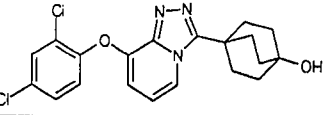
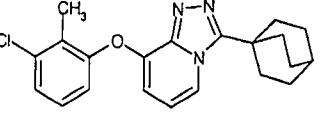
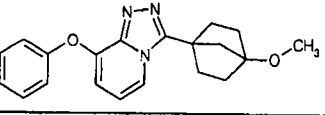
| Example | Structure | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-----------|------------------|-----------------|
| 112     |           | 404              | 98              |
| 113     |           | 356              | 97              |
| 114     |           | 400              | 96              |
| 115     |           | 396              | 95              |
| 116     |           | 396              | 97              |
| 117     |           | 377              | 95              |
| 118     |           | 380              | 97              |
| 119     |           | 378              | 97              |
| 120     |           | 408              | 97              |
| 121     |           | 446              | 95              |

| Example | Structure | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-----------|------------------|-----------------|
| 122     |           | 402              | 95              |
| 123     |           | 447              | 95              |
| 124     |           | 370              | 100             |
| 125     |           | 404              | 100             |
| 126     |           | 390              | 95              |
| 127     |           | 384              | 90              |
| 128     |           | 384              | 97              |
| 129     |           | 354              | 97              |
| 130     |           | 370              | 97              |
| 131     |           | 398              | 95              |
| 132     |           | 368              | 95              |
| 133     |           | 384              | 95              |

| Example | Structure | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-----------|------------------|-----------------|
| 134     |           | 370              | 94              |
| 135     |           | 406              | 97              |
| 136     |           | 340              | 96              |
| 137     |           | 356              | 97              |
| 138     |           | 350              | 97              |
| 139     |           | 350              | 98              |
| 140     |           | 370              | 95              |
| 141     |           | 386              | 96              |
| 142     |           | 420              | 95              |
| 143     |           | 434              | 96              |
| 144     |           | 384              | 99              |
| 145     |           | 390              | 95              |
| 146     |           | 428              | 96              |

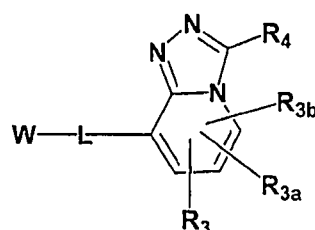
| Example | Structure | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-----------|------------------|-----------------|
| 147     |           | 354              | 98              |
| 148     |           | 353              | 97              |
| 149     |           | 347              | 95              |
| 150     |           | 384              | 99              |
| 151     |           | 370              | 99              |
| 152     |           | 383              | 97              |
| 153     |           | 446              | 99              |
| 154     |           | 398              | 99              |
| 155     |           | 481              | 97              |
| 156     |           | 461              | 95              |
| 157     |           | 365              | 98              |
| 158     |           | 383              | 98              |
| 159     |           | 351              | 98              |
| 160     |           | 372              | 95              |

| Example | Structure                                                                           | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| 161     |    | 337              | 97              |
| 162     |    | 354              | 97              |
| 163     |    | 364              | 98              |
| 164     |    | 440              | 90              |
| 165     |   | 438              | 95              |
| 166     |  | 396              | 95              |
| 167     |  | 412              | 96              |
| 168     |  | 384              | 95              |
| 169     |  | 398              | 95              |
| 170     |  | 412              | 96              |
| 171     |  | 412              | 95              |
| 172     |  | 412              | 95              |
| 173     |  | 398              | 96              |

| Example | Structure                                                                           | LC/MS Mass (M+H) | HPLC purity (%) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| 174     |    | 354              | 95              |
| 175     |    | 396              | 97              |
| 176     |    | 388              | 95              |
| 177     |    | 388              | 96              |
| 178     |   | 424              | 97              |
| 179     |  | 410              | 95              |
| 180     |  | 372              | 97              |
| 181     |  | 404              | 97              |
| 182     |  | 368              | 97              |
| 183     |  | 336              | 98              |

## WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula (I)



5

(I)

enantiomers, diastereomers, solvates, salts or prodrugs thereof wherein:

W is aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>;

- R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

- 15 or alternatively any two R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> can be taken together to form a fused aryl, heteroaryl, heterocyclyl ring or spiro heterocyclyl ring;

- L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, alkenyl, cycloalkyl, NR<sub>5</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, N(R<sub>5</sub>)CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>N(R<sub>5</sub>), SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>, SOCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, COCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CO, CONR<sub>5</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO<sub>2</sub>, provided that L is not a bond when W is phenyl;

- 20 R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> and R<sub>2c</sub> are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl; or alternatively any two R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, and R<sub>2c</sub> can be taken together to which the atom they are attached to form a cycloalkyl, halogen substituted cycloalkyl or heterocyclyl ring;

R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl,

haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroaryl amino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ ;

- 5  $R_4$  is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl  
10 may be optionally substituted with  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ ; or

- $R_4$  is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino,  
15 heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ ; or

- $R_4$  is heterocyclyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,  
20 -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with with  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ ;

$R_5$ , at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, COR<sub>2a</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, or SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>;

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

- $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ , at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl,  
30 heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, -NO<sub>2</sub>, -CN or thiol.

2. The compound of claim 1, wherein:

W is aryl, cycloalkyl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ ;

10 L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, SOCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub> or CONR<sub>5</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>;

$R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  and  $R_{2c}$  are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  and  $R_{3b}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ ;

20  $R_4$  is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ ; or

$R_4$  is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ ; or

$R_4$  is heterocyclyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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<sub>2a</sub> or CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>;

$R_6$ , 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  $R_{7c}$ ; and

$R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ , 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<sub>2</sub>, -CN or thiol.

### 3. The compound of claim 1, wherein:

W is aryl, cycloalkyl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, 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  $R_{7c}$ ;

L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub> or SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>;

$R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  and  $R_{2c}$  are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  and  $R_{3b}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, 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 bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ ; or

$R_4$  is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ ; or

$R_4$  is heterocyclyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ ; and

$R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ , 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<sub>2</sub>, -CN or thiol.

4. The compound of claim 1, wherein:

W is aryl or heteroaryl, both of which may be optionally substituted with  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy,

aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroaryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ ;

L is a bond, O, S, SO,  $SO_2$ ,  $CR_2R_{2a}$ ,  $OCR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}O$ ,  $SO_2NR_2CR_{2a}R_{2b}$  or  
 5  $CR_2R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}$ ;

$R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  and  $R_{2c}$  are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  and  $R_{3b}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub> $R_{2a}$ , -CONR<sub>2</sub> $R_{2a}$ , -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> $R_{2a}$ , alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino,  
 10 heteroaryl, 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 bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub> $R_6$ , -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub> $R_{2a}$ , -CONR<sub>2</sub> $R_{2a}$ ,  
 15 -SO<sub>2</sub> $R_6$ , 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  $R_{7c}$ ; or

$R_4$  is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub> $R_6$ , -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub> $R_{2a}$ , -CONR<sub>2</sub> $R_{2a}$ ,  
 20 -SO<sub>2</sub> $R_6$ , 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  $R_{7c}$ ; or

$R_4$  is heterocyclyl, which may be optionally substituted with one or more  
 25 substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub> $R_6$ , -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub> $R_{2a}$ , -CONR<sub>2</sub> $R_{2a}$ , -SO<sub>2</sub> $R_6$ , 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,  
 30 all of which may be optionally substituted with  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ ; and

$R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ , 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<sub>2</sub>, -CN or thiol.

5           5.       The compound of claim 1, wherein:

W is aryl or heteroaryl, both of which may be optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>;

10           R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, 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<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub> or CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>;

15           R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> and R<sub>2c</sub> are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

20           R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, 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<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

25           R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

30           R<sub>4</sub> is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

R<sub>4</sub> is heterocyclyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H,

-CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl,  
5 all of which may be optionally substituted with with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; and

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>, 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,  
10 aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, -NO<sub>2</sub>, -CN or thiol.

6. The compound of claim 1, wherein:

W is aryl, which is optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN,  
15 -NO<sub>2</sub>, 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<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>  
20 or CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> and R<sub>2c</sub> are independently hydrogen, halogen, alkyl or  
haloalkyl;

R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alkyl,  
haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl,  
25 alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl,  
wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>,  
R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be  
optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH,  
30 -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl,  
amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or  
heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

R<sub>4</sub> is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or  
 5 heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; and

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl,  
 10 cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, -NO<sub>2</sub>, -CN or thiol.

7. The compound of claim 1, wherein:

15 W is aryl, which is optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> are hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, 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<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>,  
 20 and R<sub>7c</sub>;

L is a bond, O, S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O or CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> and R<sub>2c</sub> are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, 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<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;  
 25

R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be  
 30 optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

R<sub>4</sub> is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl  
 5 may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl;  
 and

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl,  
 10 cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, -NO<sub>2</sub>, -CN or thiol.

8. The compound of claim 1, wherein:  
 15 W is phenyl, which is optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

L is O, S, SCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O or CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>;

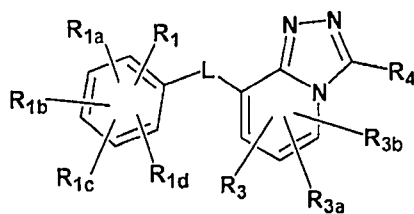
20 R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, all which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>,  
 25 -CN, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl;  
 and

30 R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, cycloalkyl, amino, -OH, hydroxyalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, alkylthio, arylalkylthio, -NO<sub>2</sub>, or -CN.

9. The compound of claim 1 having the formula IA:



(IA)

wherein:

- 5 L is selected from O, S, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub> and SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>; and  
 R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently selected from hydrogen, halogen, -CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alkyl or alkoxy; or

wherein:

- 10 R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> are independently hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl;  
 L is O;  
 R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently selected from hydrogen or halogen;  
 R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be  
 15 optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, haloalkyl, haloalkoxy, aryl or heterocyclyl; and  
 R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl, or cycloalkyl; or

wherein:

- 20 L is selected from O, OCH<sub>2</sub> and CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>;  
 R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl  
 25 may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or  
 R<sub>4</sub> is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen,

-OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; and

5 R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl or cycloalkyl; or

wherein:

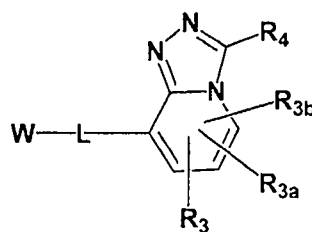
L is selected from O, OCH<sub>2</sub> and CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> is a fused or bridged cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or  
 10 bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>,  
 15 R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; and

R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl or cycloalkyl.

10. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1.

20 11. A method for treating, preventing, or slowing the progression of a disease requiring 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I inhibitor therapy, which comprises administering to a mammalian patient in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I



(I)

25

enantiomers, diastereomers, solvates, salts or prodrugs thereof wherein:

W is aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroaryl amino, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , and  $R_{7c}$ ;

or alternatively any two  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  and  $R_{1d}$  can be taken together to form a fused aryl, heteroaryl, heterocyclyl ring or spiro heterocyclyl ring;

L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, alkenyl, cycloalkyl, NR<sub>5</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, N(R<sub>5</sub>)CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>N(R<sub>5</sub>), SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>, SOCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, COCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CO, CONR<sub>5</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO<sub>2</sub>, provided that L is not a bond when W is aryl;

$R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  and  $R_{2c}$  are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl; or alternatively any two  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ , and  $R_{2c}$  can be taken together to which the atom they are attached to form a cycloalkyl, halogen substituted cycloalkyl or heterocyclyl ring;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  and  $R_{3b}$  are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroaryl amino, 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 bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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  $R_{7c}$ ; or

$R_4$  is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen,

-OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

- 5 R<sub>4</sub> is heterocyclyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with with R<sub>7</sub>,  
10 R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

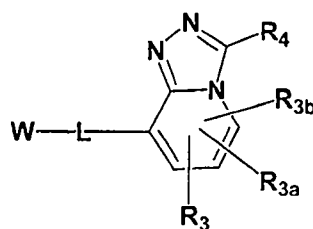
R<sub>5</sub>, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, COR<sub>2a</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, or SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>;

R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; and

- 15 R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>, 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<sub>2</sub>, -CN or thiol.

20

12. A method for treating, preventing, or slowing the progression of diabetes, hyperglycemia, obesity, dislipidemia, hypertension, cognitive impairment, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, glaucoma and Metabolic Syndrome, which comprises administering to a mammalian patient in need of treatment a therapeutically  
25 effective amount of a compound of formula I



(I)

enantiomers, diastereomers, solvates, salts or prodrugs thereof wherein:

W is aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,  
5 -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

or alternatively any two R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> can be taken together to form  
10 a fused aryl, heteroaryl, heterocyclyl ring or spiro heterocyclyl ring;

L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, alkenyl, cycloalkyl, NR<sub>5</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, N(R<sub>5</sub>)CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>N(R<sub>5</sub>), SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>, SOCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>,  
15 COCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CO, CONR<sub>5</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO<sub>2</sub>, provided that L is not a bond when W is aryl;

R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> and R<sub>2c</sub> are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

or alternatively any two R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, and R<sub>2c</sub> can be taken together to which the atom they are attached to form a cycloalkyl, halogen substituted cycloalkyl or  
20 heterocyclyl ring;

R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or  
25 heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or  
30

R<sub>4</sub> is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, 5 heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

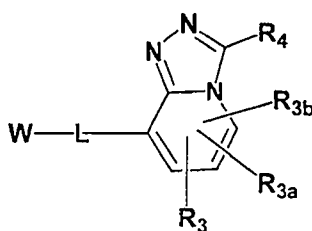
R<sub>4</sub> is heterocyclyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 10 -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>5</sub>, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, COR<sub>2a</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, or SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>;

15 R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; and

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, 20 heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, -NO<sub>2</sub>, -CN or thiol.

13. A method of inhibiting the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I which comprises administering to a mammalian patient in need 25 of treatment a therapeutically effective amount of a compound of the formula I



(I)

enantiomers, diastereomers, solvates, salts or prodrugs thereof wherein:

W is aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, all of which may be optionally substituted with R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,  
5 -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 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<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

or alternatively any two R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> and R<sub>1d</sub> can be taken together to form  
10 a fused aryl, heteroaryl, heterocyclyl ring or spiro heterocyclyl ring;

L is a bond, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, alkenyl, cycloalkyl, NR<sub>5</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, N(R<sub>5</sub>)CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>N(R<sub>5</sub>), SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>, SOCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>,  
15 COCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CO, CONR<sub>5</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO<sub>2</sub>, provided that L is not a bond when W is aryl;

R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> and R<sub>2c</sub> are independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl;

or alternatively any two R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, and R<sub>2c</sub> can be taken together to which the atom they are attached to form a cycloalkyl, halogen substituted cycloalkyl or  
20 heterocyclyl ring;

R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> and R<sub>3b</sub> are independently hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkenyl, haloalkoxy, alkylthio, arylthio, arylsulfonyl, alkylamino, aminoalkyl, arylamino, heteroarylamino, aryl, heteroaryl or  
25 heterocyclyl, wherein the aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>4</sub> is bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, both of which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino,  
30 heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

R<sub>4</sub> is cycloalkyl, other than bicyclo[2,2,2]octyl or bicyclo[2,2,1]heptyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, 5 heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; or

R<sub>4</sub> is heterocyclyl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, 10 -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, amino, heterocyclyl or heteroaryl, wherein the alkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl or heterocyclyl may be optionally substituted with with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>;

R<sub>5</sub>, at each occurrence, is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, COR<sub>2a</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, or SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>;

15 R<sub>6</sub>, at each occurrence, is independently alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, all of which may be optionally substituted with with R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>; and

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, and R<sub>7c</sub>, at each occurrence, are independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, arylaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, -OH, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, 20 heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, -NO<sub>2</sub>, -CN or thiol.

IMIDAZO- Y TRIAZOLOPIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE 11-BETA-  
HIDROXISTEROIDE-DESHIDROGENASA TIPO I

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La hormona esteroide cortisol es un regulador clave  
5 de muchos procesos fisiológicos. No obstante, un exceso de  
cortisol, como ocurre en la enfermedad de Cushing, provoca  
anormalidades metabólicas severas que incluyen: diabetes tipo  
2, enfermedad cardiovascular, obesidad y osteoporosis.  
Muchos pacientes con esas enfermedades, no obstante, no  
10 muestran incremento significativo en los niveles plasmáticos  
de cortisol. Además del cortisol plasmático, los tejidos  
individuales pueden regular su tono de glucocorticoide vía la  
conversión in situ de la cortisona inactiva a la hormona  
activa cortisol. Por supuesto, la concentración plasmática  
15 normalmente alta de la cortisona proporciona un suministro  
rápido del precursor para la conversión a cortisol vía la  
enzima intracelular 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa  
tipo I (11beta-HSD1).

La 11beta-HSD1 es un miembro de la superfamilia de  
20 enzimas deshidrogenadas de cadena corta. Al catalizar la  
conversión de la cortisona a cortisol, 11beta-HSD1 controla  
el tono de glucocorticoide intracelular de acuerdo a su  
expresión y niveles de actividad. De esta manera, 11beta-  
HSD1 puede determinar el estado metabólico completo del  
25 órgano. 11beta-HSD1 es expresado a altos niveles en el

hígado y a menos niveles en muchos tejidos metabólicamente activos que incluyen el tejido adiposo, el sistema nervioso central, el páncreas y la pituitaria. Tomado el ejemplo del hígado, se predice que los altos niveles de actividad de 11beta-HSD1 estimularán la gluconeogénesis y la producción general de glucosa. De manera contraria, la reducción de la actividad de 11beta-HSD1 subregulará la gluconeogénesis dando como resultado menores niveles plasmáticos de glucosa.

Diversos estudios han sido conducidos, los cuales apoyan esta hipótesis. Por ejemplo, los ratones transgénicos que expresan dos veces el nivel normal de 11beta-HSD1 únicamente en el tejido adiposo muestran obesidad abdominal, hiperglucemia, y resistencia a la insulina (H. Masuzaki, J. Paterson, H. Shinyama, N.M. Morton, J.J. Mullins, J.R. Seckl, J.S. Flier, A Transgenic Model of Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome, *Science* 294:2166-2170 (2001). De manera contraria, cuando el gen de la 11beta-HSD1 es suprimido por la recombinación homóloga, los ratones resultantes son resistentes a la obesidad inducida por la dieta y la desregulación acompañante del metabolismo de la glucosa (N.M. Morton, J.M. Paterson, H. Masuzaki, M.C. Holmes, B. Staels, C. Fievet, B.R. Walker, J.S. Flier, J.J. Mullings, J.R. Seckl, Novel Adipose Tissue-Mediated Resistance to Diet-induced Visceral Obesity in 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 -Deficient Mice. *Diabetes* 53: 931-938 (2004). Además,

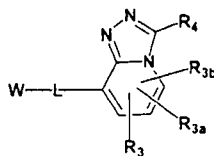
el tratamiento de los modelos genéticos en ratón de la  
obesidad y la diabetes (ratones ob/ob, db/db y KKAY) con un  
inhibidor específico de 11beta-HSD1, provoca una disminución  
en la producción de glucosa desde el hígado, y un incremento  
5 general en la sensibilidad a la insulina (P. Alberts, C.  
Nilsson, G. Selen, L.O.M. Engblom, N.H.M. Edling, S. Norling,  
G. Klingstrom, C. Larsson, M. Forsgren, M. Ashkzari, C.E.  
Nilsson, M. Fiedler, E. Bergqvist, B. Ohman, E. Bjorkstrand,  
L.B. Abrahmsen, Selective Inhibition of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid  
10 Dehydrogenase Type I Improves Hepatic Insuling Sensitivity in  
Hyperglycemic Mice Strains, *Endocrinology* 144: 4755-4762  
(2003)). Además, los inhibidores de 11beta-HSD1 han mostrado  
que son efectivos en el tratamiento del síndrome metabólico y  
la aterosclerosis en ratones alimentados con alta cantidad  
15 de grasa (Hermanowoki-Vosetka et. al., *J. Eg. Med.*, 2002,  
202(4), 517-527). Con base en parte en estos estudios, se  
cree que el control local de los niveles de cortisol es  
importante en las enfermedades metabólicas en estos sistemas  
modelo. Además, los resultados de esos estudios también  
20 sugieren que la inhibición de 11beta-HSD1 será una estrategia  
viable para el tratamiento de enfermedades metabólicas tales  
como diabetes tipo 2, obesidad y el síndrome metabólico.

Prestando apoyo adicional a esta idea, están los  
resultados de una serie de estudios clínicos preliminares.  
25 Por ejemplo, varios reportes han mostrado que el tejido

adiposo proveniente de individuos obesos tienen niveles elevados de actividad de 11beta-HSD1. Además, los estudios con carbenoxolona, un producto natural derivado del orozuz que inhibe la 11beta-HSD1 y la 11beta-HSD2 (convierte el  
5 cortisol en cortisona en el riñón) han mostrado resultados promisorios. Un estudio cruzado controlado por placebo, en doble ciego, de siete días, con carbenoxolona en individuos con leve sobrepeso con diabetes tipo 2, mostró que los pacientes tratados con el inhibidor, pero no el grupo  
10 placebo, mostraron una disminución en la producción hepática de glucosa (R.C. Andrews, O. Rooyackers, B.R. Walker, J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 285-291 (2003)). Esta observación es consistente con la inhibición de 11beta-HSD1 en el hígado. Los resultados de estos estudios preclínicos y  
15 clínicos tempranos, apoyan fuertemente el concepto de que el tratamiento con un inhibidor potente y selectivo de un 11beta-HSD1 será una terapia eficaz en pacientes afectados con diabetes tipo 2, obesidad y el síndrome metabólico.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

20 De acuerdo con la presente invención, son proporcionados los compuestos arílicos y heteroarílicos y compuestos relacionados, que tienen la estructura general de la fórmula I:



(I)

5 en donde W, L, R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen más adelante.

Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I. En consecuencia, los compuestos de la  
 10 presente invención pueden ser utilizados en el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con la 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I, tales como la diabetes y condiciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, complicaciones  
 15 macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus condiciones componentes, enfermedades inflamatorias y otros trastornos. Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide-  
 20 deshidrogenasa tipo I, que pueden ser prevenidas, inhibidos o tratados de acuerdo a la presente invención incluyen, pero no están limitados a, diabetes, hiperglucemia, tolerancia deteriorada hacia la glucosa; resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, sanado  
 25 retardado de heridas aterosclerosis y sus secuelas (síndrome

coronario agudo, infarto del miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente), función cardíaca anormal, isquemia miocárdica, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, 5 hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos de los lípidos, deterioro cognoscitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia 10 asociada a la proteasa del VIH, glaucoma y enfermedades inflamatorias, tales como, artritis reumatoide y osteoartritis.

Los inhibidores de la 11beta-HSD1 son también descritos en la Solicitud de Patente Estadounidense No. de 15 serie, todavía no asignado, titulada "Inhibidores bicíclicos de la 11beta-hidroxiesteroides-deshidrogenada tipo 1", que tiene la misma cesionaria que la presente invención y presentada concomitantemente con la presente.

La presente invención proporciona los compuestos de 20 la fórmula I, las composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos, y los métodos de uso de tales compuestos. En particular, la presente invención proporciona la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, 25 solo o en combinación con un portador farmacéuticamente

aceptable.

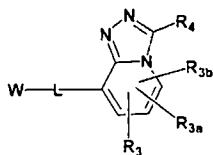
Además, de acuerdo con la presente invención, es proporcionado un método para la prevención, inhibición, o tratamiento de la progresión o el inicio  
5 de las enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I, tal como se define anteriormente y posteriormente en la presente, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula  
10 I es administrada a un mamífero, por ejemplo a un humano, un paciente humano en necesidad del tratamiento.

Los compuestos de la invención pueden ser utilizados solos, en combinación con otros compuestos  
15 de la presente invención, o en combinación con uno o más de otros agentes.

Además, la presente invención proporciona un método para prevenir, inhibir o tratar las enfermedades como son definidas anteriormente y posteriormente en la  
20 presente, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un compuesto de la fórmula I y otro compuesto más de la fórmula I y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, es administrado a un mamífero, por ejemplo, un paciente humano en  
25 necesidad de tal tratamiento.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención son proporcionados los compuestos de la fórmula I



(I)

los enantiómeros, los diastereoisómeros, solvatos, sales o profármacos de los mismos en donde:

10 W es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -  
 15 SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el grupo arilo, heteroarilo o  
 20 heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

o alternativamente cualesquiera dos de  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$  y  $R_{1c}$  pueden ser tomados conjuntamente para formar un arilo fusionado, heteroarilo, anillo de heterociclilo o anillo de  
 25 espiro-heterociclilo;

L es un enlace, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, alqueno, cicloalquilo, NR<sub>5</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, N(R<sub>5</sub>)CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>N(R<sub>5</sub>), SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>, SOCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>,  
 5 CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, COCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CO, CONR<sub>5</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO<sub>2</sub>, con la condición de que L no sea un enlace cuando W es fenilo,

R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> y R<sub>2c</sub> son independientemente hidrógeno,  
 10 halógeno, alquilo o haloalquilo;

o alternativamente cualesquiera dos de R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, y R<sub>2c</sub> pueden ser tomados conjuntamente con el átomo al cual están enlazados para formar un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con halógeno o anillo de heterociclilo;

15 R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alqueno, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo,  
 20 arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, el heteroarilo o el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

R<sub>4</sub> es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo,  
 25 los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o

más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>,  
 -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -  
 OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo,  
 amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos  
 5 alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden  
 estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; o

R<sub>4</sub> es cicloalquilo, diferente de  
 biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales  
 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más  
 10 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>,  
 -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H,  
 -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo,  
 amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos  
 alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden  
 15 estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; o

R<sub>4</sub> es heterociclilo, los cuales pueden estar  
 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  
 seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN,  
 -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>,  
 20 -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo  
 o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo,  
 heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
 sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

R<sub>5</sub>, en cada aparición, es independientemente  
 25 hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, COR<sub>2a</sub>,

$\text{CO}_2\text{R}_{2a}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_{2a}$ , o  $\text{SO}_2\text{R}_{2a}$ ;

$\text{R}_6$ , en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_{7a}$ ,  $\text{R}_{7b}$ , y  $\text{R}_{7c}$ ;

5 y

$\text{R}_7$ ,  $\text{R}_{7a}$ ,  $\text{R}_{7b}$ , y  $\text{R}_{7c}$ , en cada aparición, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, 10 amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$  o tiol.

15 En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula I son aquellos en los cuales W es arilo, el cual se puede opcionalmente sustituir con  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_{1a}$ ,  $\text{R}_{1b}$ ,  $\text{R}_{1c}$  y  $\text{R}_{1d}$ .

En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula I son aquellos en los cuales W es fenilo, el cual se puede 20 opcionalmente sustituir con  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_{1a}$ ,  $\text{R}_{1b}$ ,  $\text{R}_{1c}$  y  $\text{R}_{1d}$ .

En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula I son aquellos en los cuales:

W es arilo, cicloalquilo o heteroarilo todos los cuales pueden opcionalmente sustituirse con  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_{1a}$ ,  $\text{R}_{1b}$ ,  $\text{R}_{1c}$  y 25  $\text{R}_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

10 L es un enlace, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, SOCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub> o CONR<sub>5</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>;

$R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  y  $R_{2c}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, el heteroarilo o el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

25  $R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo,

los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; o

R<sub>4</sub> es cicloalquilo, diferente de biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; o

R<sub>4</sub> es heterociclilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; o

R<sub>5</sub>, en cada aparición, es independientemente

hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo,  $\text{COR}_{2a}$  o  $\text{CO}_2\text{R}_{2a}$ ;

$\text{R}_6$ , en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales  
5 pueden estar opcionalmente sustituidos con  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_{7a}$ ,  $\text{R}_{7b}$ , y  $\text{R}_{7c}$ ;  
y

$\text{R}_7$ ,  $\text{R}_{7a}$ ,  $\text{R}_{7b}$ , y  $\text{R}_{7c}$ , en cada aparición, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo,  
10 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$  o  
15 tiol.

En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula I son aquellos en los cuales:

W es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente  
20 sustituidos con  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_{1a}$ ,  $\text{R}_{1b}$ ,  $\text{R}_{1c}$  y  $\text{R}_{1d}$ ;

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_{1a}$ ,  $\text{R}_{1b}$ ,  $\text{R}_{1c}$  y  $\text{R}_{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_{2a}$ ,  $-\text{CONR}_2\text{R}_{2a}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_{2a}$ ,  $-\text{SOR}_{2a}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_{2a}$ , alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio,  
25 arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino,

heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde los grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$  y  $R_{7c}$ ;

L es un enlace, O, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR_2$ ,  $CR_2R_{2a}$ ,  
 5  $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}$ ,  $OCR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}O$ ,  $SCR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}S$ ,  $CR_2R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}$ ,  
 $CR_2R_{2a}SCR_{2b}R_{2c}$ ,  $CR_2R_{2a}SO_2CR_{2b}R_{2c}$  o  $SO_2NR_2CR_{2a}R_{2b}$ ;

$R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  y  $R_{2c}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son independientemente hidrógeno,  
 10 halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el arilo, heteroarilo o  
 15 heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituido con  $R_7$ ,  
 $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

$R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>,  
 20 -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,  
 alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;  
 o

25  $R_4$  es cicloalquilo, diferente de

biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,  
 5 alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;  
 o

R<sub>4</sub> es heterociclilo, los cuales pueden estar  
 10 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo puede  
 15 estar opcionalmente sustituido con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;  
 y

20 R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>, en cada aparición, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo,  
 25 heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi,

ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$  o tiol.

En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula  
5 I son aquellos en los cuales:

W es arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_{1a}$ ,  $\text{R}_{1b}$ ,  $\text{R}_{1c}$  y  $\text{R}_{1d}$ ;

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_{1a}$ ,  $\text{R}_{1b}$ ,  $\text{R}_{1c}$  y  $\text{R}_{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_{2a}$ ,  $-\text{CONR}_2\text{R}_{2a}$ ,  
10  $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_{2a}$ , alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $\text{R}_7$ ,  
15  $\text{R}_{7a}$ ,  $\text{R}_{7b}$ , y  $\text{R}_{7c}$ ;

L es un enlace, O, S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{CR}_2\text{R}_{2a}$ ,  $\text{OCR}_2\text{R}_{2a}$ ,  $\text{CR}_2\text{R}_{2a}\text{O}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_2\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}$  o  $\text{CR}_2\text{R}_{2a}\text{OCR}_{2b}\text{R}_{2c}$ ;

$\text{R}_2$ ,  $\text{R}_{2a}$ ,  $\text{R}_{2b}$  y  $\text{R}_{2c}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

20  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_{3a}$  y  $\text{R}_{3b}$  son independientemente hidrógeno, halógeno,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_{2a}$ ,  $-\text{CONR}_2\text{R}_{2a}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_{2a}$ , alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo  
25 o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo

pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

$R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo,

los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o

más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OH$ ,  $-OR_6$ ,  $-SR_6$ ,

5  $-OCOR_6$ ,  $-CN$ ,  $-COR_6$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-CO_2H$ ,  $-OCONR_2R_{2a}$ ,  $-CONR_2R_{2a}$ ,  $-SO_2R_6$ ,

alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo,

donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo

pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

o

10  $R_4$  es cicloalquilo, diferente de

biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales

pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OH$ ,  $-OR_6$ ,  $-SR_6$ ,

$-OCOR_6$ ,  $-CN$ ,  $-COR_6$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-CO_2H$ ,  $-OCONR_2R_{2a}$ ,  $-CONR_2R_{2a}$ ,  $-SO_2R_6$ ,

15 alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo,

donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo

pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

o

$R_4$  es heterociclilo, los cuales pueden estar

20 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

seleccionados de halógeno,  $-OH$ ,  $-OR_6$ ,  $-SR_6$ ,  $-OCOR_6$ ,  $-CN$ ,

$-COR_6$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-CO_2H$ ,  $-OCONR_2R_{2a}$ ,  $-CONR_2R_{2a}$ ,  $-SO_2R_6$ , alquilo,

alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el

alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden

25 estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

$R_6$ , en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; y

5  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ , en cada aparición, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, 10 heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO<sub>2</sub>, -CN o tiol.

En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula 15 I son aquellos en los cuales:

W es arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alquilo, 20 haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

25 L es un enlace, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>,

$CR_2R_{2a}O$ ,  $SO_2NR_2CR_{2a}R_{2b}$  o  $CR_2R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}$ ;

$R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{1b}$  y  $R_{2c}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
10 sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

$R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar  
15 opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; o

$R_4$  es cicloalquilo, diferente de biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales  
20 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
25 sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; o

$R_4$  es heterociclilo, los cuales pueden estar  
opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  
seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,  
-CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino,  
5 heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo,  
heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

$R_6$ , en cada aparición, es independientemente  
alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales  
10 pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;  
y

$R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ , en cada aparición, son  
independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo,  
ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo,  
15 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi,  
amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo,  
heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi,  
ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo,  
alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO<sub>2</sub>, -CN o  
20 tiol.

En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula  
I son aquellos en los cuales:

W es arilo, el cual está opcionalmente sustituido  
con  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$ ;

25  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  son independientemente

hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el  
 5 arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

L es un enlace, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub> o CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> y R<sub>2c</sub> son independientemente hidrógeno,  
 10 halógeno, alquilo o haloalquilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el  
 15 arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

R<sub>4</sub> es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o  
 20 más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; o

25 R<sub>4</sub> es cicloalquilo, diferente de

biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; y

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>, en cada aparición, 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<sub>2</sub>, -CN o tiol.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula I son aquellos en los cuales:

W es arilo, el cual está opcionalmente sustituido con R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> y R<sub>1d</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> y R<sub>1d</sub> son hidrógeno, halógeno, -OH,

-CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo  
 5 pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

L es un enlace, O, S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O o CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> y R<sub>2c</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

10 R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo  
 15 pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

R<sub>4</sub> es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
 20 sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub> y R<sub>7c</sub>; o

R<sub>4</sub> es cicloalquilo, diferente de biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales  
 25 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más

sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
5 sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub> y R<sub>7c</sub>;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>, en cada aparición, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo,  
10 ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo,  
15 alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO<sub>2</sub>, -CN o tiol.

En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula I son aquellos en los cuales:

W es fenilo, el cual está opcionalmente sustituido  
20 con R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> y R<sub>1d</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> y R<sub>1d</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo,  
25 heteroarilo o heterociclilo;

L es O, S, SCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O o CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>;

R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, 5 arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R<sub>4</sub> es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, 10 -SR<sub>6</sub>, -CN, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente 15 alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>, en cada aparición, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, amino, -OH, hidroxialquilo, heteroarilo, heteroariloxi, 20 heteroarilalquilo, alquiltio, arilalquiltio, -NO<sub>2</sub>, o -CN.

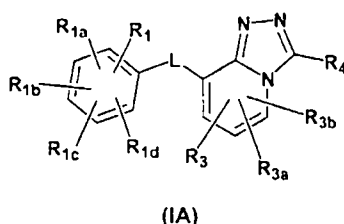
En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula I son aquellos en los cuales L es O.

En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula I son aquellos en los cuales R<sub>4</sub> es biciclo[2,2,2]octilo o 25 biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente

sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de  
 halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,  
 -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,  
 alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo,  
 5 donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o  
 heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>,  
 R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>.

En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula  
 I son aquellos compuestos que tienen la fórmula IA:

15



20 en donde:

L se selecciona de O, S, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>; y  
 R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> son independientemente seleccionados de  
 hidrógeno, halógeno, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo o alcoxi.

En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula  
 25 I son aquellos compuestos que tienen la fórmula IA en la  
 cual:

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> y R<sub>1d</sub> son independientemente  
 hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo,  
 alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo o  
 30 heterociclilo;

L es O;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o halógeno; y

$R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo,  
5 los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH,  $\text{OCOR}_6$ , haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heterociclilo; y

$R_6$  es alquilo, o cicloalquilo.

En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula  
10 I son aquellos compuestos que tienen la fórmula IA en la cual:

L se selecciona de O,  $\text{OCH}_2$  y  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ;

$R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo,  
los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o  
15 más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, - $\text{OR}_6$ , - $\text{SR}_6$ , - $\text{OCOR}_6$ , -CN, - $\text{NR}_5\text{COR}_6$ , - $\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_6$ , - $\text{COR}_6$ , - $\text{CO}_2\text{R}_6$ , - $\text{CO}_2\text{H}$ , - $\text{OCONR}_2\text{R}_{2a}$ , - $\text{CONR}_2\text{R}_{2a}$ , - $\text{NR}_5\text{CO}_2\text{R}_6$ , - $\text{SO}_2\text{R}_6$ , alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
20 sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; o

$R_4$  es cicloalquilo, diferente de biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, - $\text{OR}_6$ , - $\text{SR}_6$ ,  
25 - $\text{OCOR}_6$ , -CN, - $\text{NR}_5\text{COR}_6$ , - $\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_6$ , - $\text{COR}_6$ , - $\text{CO}_2\text{R}_6$ , - $\text{CO}_2\text{H}$ ,

-OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; y

5           R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo o cicloalquilo.

En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula I son aquellos compuestos que tienen la fórmula IA en la cual:

10           L se selecciona de O, OCH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> es un cicloalquilo fusionado o unido en puente, diferente de biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>,  
(           -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H,  
15           -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; y

20           R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo o cicloalquilo.

En otra modalidad más, los compuestos de la presente invención son seleccionados de los compuestos ejemplificados en los ejemplos, tales como los Ejemplos 9, 11  
25 y 100-113.

En otra modalidad más, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas comprendidas de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, solo o, opcionalmente en combinación con  
5 un portador farmacéuticamente aceptable y/o uno o más de otros agentes.

En otra modalidad más, la presente invención se refiere a los métodos de inhibición de la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I, que  
10 comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad de la misma, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de  
15 agente terapéutico.

En otra modalidad más, la presente invención se refiere al método para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide-  
20 deshidrogenasa tipo I, que comprende administrarle a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano en necesidad de prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención solo, u opcionalmente en combinación con  
25 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 ser prevenidas, inhibidas o

5 tratadas de acuerdo a la presente invención, incluyen, pero no están limitadas a, diabetes, hiperglucemia, tolerancia deteriorada hacia la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, sanado retardado de heridas, aterosclerosis, síndrome coronario

10 agudo, infarto del miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, función cardíaca normal, isquemia miocárdica, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia,

15 HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos de los lípidos, deterioro cognoscitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa del VIH, glaucoma, artritis reumatoide

20 y osteoartritis.

En otra modalidad más, la presente invención se refiere a un método para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de la diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión, deterioro cognoscitivo, artritis

25 reumatoide, osteoartritis, glaucoma y síndrome metabólico,

que comprende administrarle a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano en necesidad de prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, solo, u  
5 opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra modalidad más, la presente invención se refiere a un método para prevenir, inhibir o tratar la  
10 progresión o inicio de la diabetes, que comprende administrarle a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano en necesidad de prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente en  
15 combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra modalidad más, la presente invención se refiere a un método para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de la hiperglucemia, que comprende  
20 administrarle a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano en necesidad de prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o  
25 al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra modalidad más, la presente invención se refiere a un método para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de la obesidad, que comprende administrarle a un paciente mamífero, por ejemplo, un  
5 paciente humano en necesidad de prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

10 En otra modalidad más, la presente invención se refiere a un método para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de la dislipidemia, que comprende administrarle a un paciente mamífero, por ejemplo, un  
15 paciente humano en necesidad de prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra modalidad más, la presente invención se  
20 refiere a un método para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de la hipertensión, que comprende administrarle a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano en necesidad de prevención, inhibición o  
tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un  
25 compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente en

combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra modalidad más, la presente invención se refiere a un método para prevenir, inhibir o tratar la  
5 progresión o inicio del deterioro cognoscitivo, que comprende administrarle a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano en necesidad de prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente en  
10 combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra modalidad más, la presente invención se refiere a un método para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de la artritis reumatoide, que comprende  
15 administrarle a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano en necesidad de prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o  
20 al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra modalidad más, la presente invención se refiere a un método para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio de la osteoartritis, que comprende administrarle a un paciente mamífero, por ejemplo, un  
25 paciente humano en necesidad de prevención, inhibición o

tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

5           En otra modalidad más, la presente invención se refiere a un método para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio del síndrome metabólico, que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano en necesidad de prevención, inhibición o  
10 tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

          En otra modalidad más, la presente invención se  
15 refiere a un método para prevenir, inhibir o tratar la progresión o inicio del glaucoma, que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano en necesidad de prevención, inhibición o tratamiento, una cantidad  
20 terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

#### DEFINICIONES

25           Los compuestos en la presente pueden tener centros

asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido, pueden ser aislados en formas ópticamente activas racémicas. Es bien conocido en la técnica como preparar las formas ópticamente  
5 activas, tales como mediante resolución de las formas racémicas mediante síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares pueden también estar presentes en los compuestos descritos en la presente, y  
10 todos los isómeros estables tales son contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención son descritos y pueden ser aislados como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Todas las formas racémicas, quirales,  
15 diastereoisoméricas, y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura están incluidas, de no ser que la estereoquímica de forma isomérica específica sea específicamente indicada.

El término "sustituido" como se utiliza en la  
20 presente significa que uno o más hidrógenos sobre el átomo o anillo designado es reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condición de que no sea excedida la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución de cómo resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es  
25 ceto (por ejemplo, =O), entonces son reemplazados 2

hidrógenos sobre el átomo.

Cuando cualquier variable (por ejemplo,  $R^a$ ) aparece más de una vez en cualquier sustituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otra aparición. De este modo, por ejemplo, si se muestra que un grupo es sustituido con 0-2  $R^a$ , entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos  $R^a$  y  $R^a$  en cada aparición se selecciona independientemente de la selección de  $R^a$ . También, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles, únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

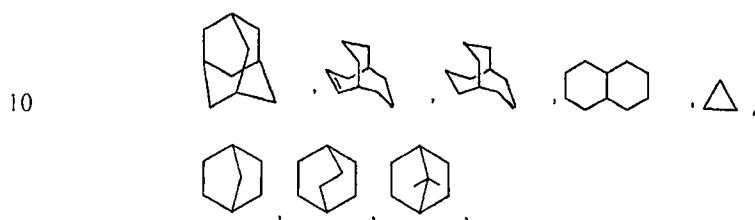
Cuando un enlace a un sustituyente es mostrado cruzando un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar unido a cualquier átomo sobre el anillo. Cuando un sustituyente es listado sin indicar el átomo por medio del cual está enlazado tal sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente está unido vía cualquier átomo en tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

De no ser que se indique de otro modo, el término "alquilo inferior", "alquilo", o "alk" es empleado en la presente solo o como parte de otro grupo más e incluye los

hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente 1 a 8 átomos de carbono, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, 5 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 tales grupos que pueden opcionalmente incluir 1 a 4 sustituyentes 10 tales como halo, por ejemplo flúor, bromo, cloro, o yodo o  $\text{CF}_3$ , alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, 15 heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo, y/o alquiltio.

De no ser que se indique de otro modo, el término 20 "cicloalquilo" como es empleado en la presente, solo o como parte de este grupo más incluye los grupos hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 dobles enlaces), que contienen 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o 25 bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contiene un total

de 3 a 20 átomos de carbono que forman el anillo, preferentemente de 3 a 10 átomos de carbono que forman el anillo, y los cuales pueden estar fusionados a 1 ó 2 anillos aromáticos como se describe para arilo, que incluyen  
 5 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno,  
 15 alquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo.

De no ser que se indique de otro modo, el término  
 20 "alquenilo inferior" o "alquenilo" como se utiliza en la presente, por si mismo o como parte de otro grupo más, se refiere a los radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono, y más preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono en  
 25 la cadena normal; los cuales incluyen 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, 5 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares, y los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, a saber, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, 10 alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo descritos en la presente.

De no ser que se indique de otro modo, el término "alquinilo inferior" o "alquinilo" como se utiliza en la 15 presente, por si mismo o como parte de otro grupo más, se refiere a los radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono, y más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono en la cadena normal, los cuales incluyen un triple enlace en la 20 cadena normal, tal 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 los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 25 sustituyentes, a saber, halógeno, haloalquilo, alquilo,

alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualquiera de los  
5 sustituyentes alquilo descritos en la presente.

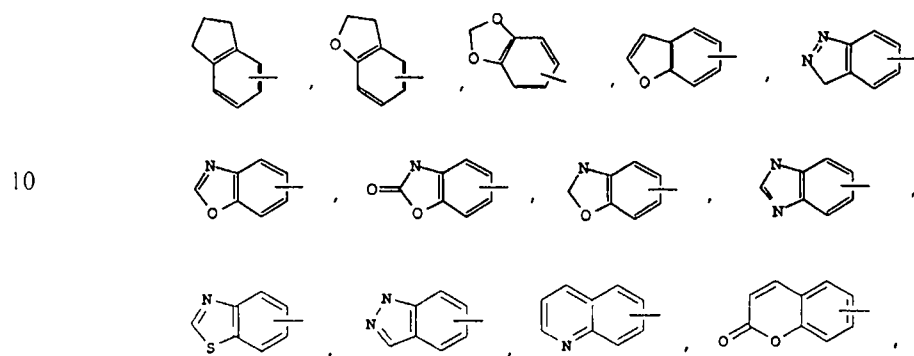
Donde los grupos alquilo como se definen anteriormente tienen enlaces simples para el enlace a otros grupos a dos diferentes átomos de carbono, éstos son denominados grupos "alquilenos" y pueden estar opcionalmente  
10 sustituidos como se definen anteriormente para "alquilo".

Donde los grupos alqueno como se definen anteriormente, y los grupos alquino como se definen anteriormente, tienen enlaces sencillos para el enlace en dos diferentes átomos de carbono, éstos denominados "grupos  
15 alquilenos" y "grupos alquilenos", respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente para "alqueno" y "alquino".

El término "halógeno" o "halo" como se utilizan en la presente, solos o como parte de otro grupo más, se refiere  
20 a cloro, bromo, flúor, y yodo así como  $\text{CF}_3$ , con cloro o flúor que son los preferidos.

De no ser que se indique de otro modo, el término "arilo" como se emplea en la presente, solo o como parte de otro grupo más, se refiere a los grupos aromáticos  
25 monocíclicos y bicíclicos que contienen 6 a 10 átomos de

carbono en la porción de anillo (tales como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente 1 a 3 anillos adicionales fusionados a un anillo carboxílico o un anillo heterocíclico (tales como arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o cicloheteroalquilo) por ejemplo



15 y pueden estar opcionalmente sustituidos a través de los átomos de carbono disponibles con 1, 2 ó 3 sustituyentes, por ejemplo, hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquilo-alquilo, 20 cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, en donde el 25 amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (los cuales son alquilo,

arilo, o cualquiera de otros grupos arilo ,mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquil-aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, 5 alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino, o arilsulfon-aminocarbonilo, y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo descritos en la presente.

10 De no ser que se indique de otro modo, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi" son empleados en la presente solos o como parte de otro grupo más, e incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo, o arilo, anteriormente mencionados, enlazados a un átomo de 15 oxígeno.

De no ser que se indique de otro modo, el término "amino", es empleado en la presente, solo o como parte de otro grupo más, se refiere al amino que puede ser sustituido con uno dos sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o 20 diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden ser además sustituidos con un 25 ácido carboxílico y/o cualquiera de los grupos  $R^1$  o

sustituyentes para  $R^1$  como se describen anteriormente. Además los sustituyentes amino pueden ser tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alkuil-1-piperazinilo, 4-arilalkuil-1-piperazinilo, 4-diarilalkuil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o 1-azepinilo, opcionalmente sustituidos con alkuido, alcoxi, alkuiltio, halo, trifluorometilo, o hidroxilo.

De no ser que se indique de otro modo, el término "alkuiltio inferior", "alkuiltio", "ariltio", o "aralkuiltio" como es empleado en la presente, solo o como parte de otro grupo más, incluye cualquiera de los grupos alkuido, aralkuido, o arilo, anteriores enlazados a un átomo de azufre.

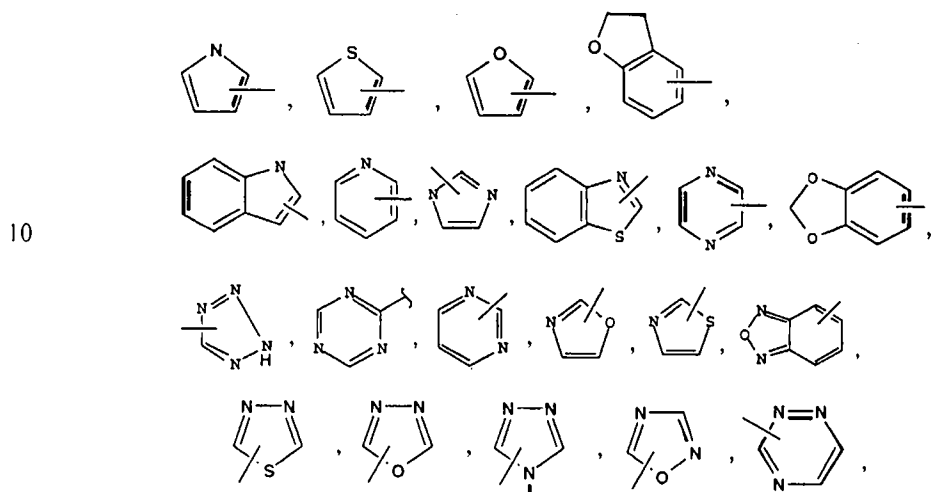
De no ser que se indique de otro modo, el término "alkuilamino inferior", "alkuilamino", "arilamino", o "arilalkuilamino" como es empleado en la presente solo o como parte de otro grupo más, incluye cualquiera de los grupos alkuido, arilo, o arilalkuido anteriormente mencionados, enlazados a un átomo de nitrógeno.

Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" o "sistema heterocíclico" está destinado a dar a entender un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros, estable, el cual está saturado, o

parcialmente insaturado, el cual consiste de átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de N, NH, O, y S, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los 5 anillos heterocíclicos anteriormente definidos está fusionado a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden ser opcionalmente oxidados. En anillo heterocíclico puede ser enlazado a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de cómo 10 resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente pueden estar sustituidos sobre el átomo de carbono o sobre un átomo de nitrógeno, si el compuesto resultante es estable. Si se nota específicamente, un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente 15 cuaternizado. Se prefiere que cuando el miembro total de átomos de azufre y oxígeno en el heterociclo exceda uno, entonces estos heteroátomos no están adyacentes uno al otro.

De no ser que se indique de otro modo, el término "heteroarilo" como se utiliza en la presente, solo o como 20 parte de otro grupo más, se refiere a un anillo aromático de 5 ó 12 miembros, preferentemente un anillo aromático de 5 ó de 6 miembros, el cual incluye 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, y tales anillos fusionados a un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o 25 cicloheteroalquilo (por ejemplo, benzotiofenilo, indolilo), e

incluye los posibles N-óxidos. El grupo heteroarilo puede incluir opcionalmente 1 a 4 sustituyentes tales como cualquiera de los sustituyentes descritos anteriormente para alquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes:



El término "heterociclilalquilo" o "heterociclilo" como se utilizan en la presente, solos o como parte de otro grupo más, se refieren a los grupos heterociclilo como se definen anteriormente, enlazados a través de un Átomo de carbono o un heteroátomo a una cadena de alquilo.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalqueno" como se utiliza en la presente, solo o como parte de otro grupo más, se refiere a grupos heteroarilo como se define anteriormente, enlazados a través de un átomo de carbono o un heteroátomo a una cadena de alquilo,

alquilenos, o alquenilenos como se define anteriormente.

El término "ciano" como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -CN.

El término "nitro" como se utiliza en la presente,  
5 se refiere a un grupo -NO<sub>2</sub>.

El término "hidroxilo" como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -OH.

La frase "farmacéuticamente aceptable" es empleada en la presente para referirse a aquellos compuestos,  
10 materiales, composiciones y/o formas de dosis las cuales son, dentro del alcance del sano juicio médico, adecuadas para el uso en el montaje con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, conmensurado con una proporción  
15 razonable de beneficios/riesgos.

Como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto progenitor es modificado mediante la elaboración de sales de ácido o de  
20 bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero no están limitados a, sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos tales como aminas; sales de alcali orgánica de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente  
25 aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las

sales de amonio cuaternarios del compuesto progenitor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de los ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, 5 sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de los ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, 10 pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etansulfónico, oxálico, isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del 15 compuesto progenitor que contiene una porción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En general, tales ácidos pueden ser preparados mediante la reacción de las formas de ácido base libre de dichos compuestos, en una 20 cantidad estequiométrica de la base ácida apropiada en agua en un solvente orgánico, en una mezcla de los dos; en general, medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, son preferidos. Las listas de sales adecuadas con encontradas en *Remington's* 25 *Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company,

Easton, PA, 1985, p. 1418, la descripción de la cual se incorpora por referencia en la presente.

Cualquier compuesto que pueda ser convertido in vivo para proporcionar el agente bioactivo (por ejemplo, el  
5 compuesto de la fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención.

El término "profármacos" como es empleado en la presente, incluye los fosfatos, ésteres y carbonatos formados mediante la reacción de uno o más hidroxilos de los  
10 compuestos de la fórmula I con agentes de acilación o fosforilación sustituidos con alquilo, alcoxi, o arilo, empleando procedimientos conocidos para aquellos expertos en la técnica, para generar fosfatos, acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos, y similares.

15 Diversas formas de profármacos son bien conocidas dentro de la técnica y son descritas en:

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

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

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

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

Dichas referencias son incorporadas por referencia en la presente.

Además, los compuestos de la formula I son, subsecuentemente a su preparación, preferentemente aisladas y purificadas para obtener una composición que contiene una  
5 cantidad en peso igual o mayor de 99% del compuesto de la fórmula I (compuesto I "sustancialmente puro") que es luego utilizado o formulado como se describe en la presente. Tales compuestos "sustancialmente puro" de la fórmula I son también  
10 contempladas en la presente como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención son contemplados, ya sea en mezclar o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la  
15 presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, incluyendo cualquiera de los sustituyentes R y/o muestran polimorfismo. En consecuencia, los compuestos de la fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoisoméricas, o en mezclas  
20 de los mismos. Los procesos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereoisómeros como materiales iniciales. Cuando son preparados productos diastereoisoméricos o enantioméricos, éstos pueden ser separados mediante métodos convencionales por ejemplo,  
25 cristalización fraccional o cromatografía.

"Compuesto estable" y "estructura estable" se entiende que indican compuestos suficientemente robustos para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de la mezcla de reacción, y la formulación en un agente  
5 terapéutico eficaz. La presente invención está destinada a ejemplificar los compuestos estables.

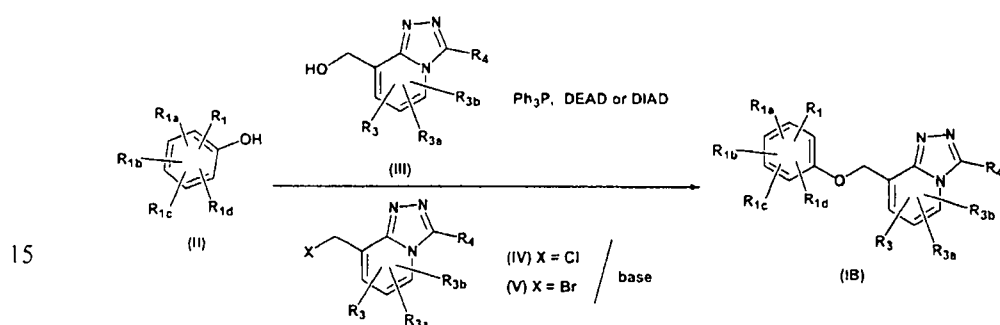
"Cantidad terapéuticamente efectiva" está destinada a incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo, o una cantidad de la combinación de  
10 compuestos reclamados, o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos, efectivos para inhibir 11beta-HSD1 o efectivos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con 11beta-HSD1.

15 Como se utiliza en la presente, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) la prevención para que no ocurra el estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está  
20 predispuesto al estado de enfermedad, pero no ha sido todavía diagnosticado como poseedor de él; (b) la inhibición del estado de enfermedad, por ejemplo, la detención de su desarrollo; y/o (c) el alivio del estado de enfermedad, por ejemplo, provocando la regresión del estado de enfermedad.

SÍNTESIS

Los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y en la descripción de los mismos, así como los procedimientos relevantes de la literatura que pueden ser utilizados por una persona de experiencia en la técnica. Los reactivos ejemplares y procedimientos para estas reacciones aparecen más adelante en la presente y en los ejemplos de trabajo.

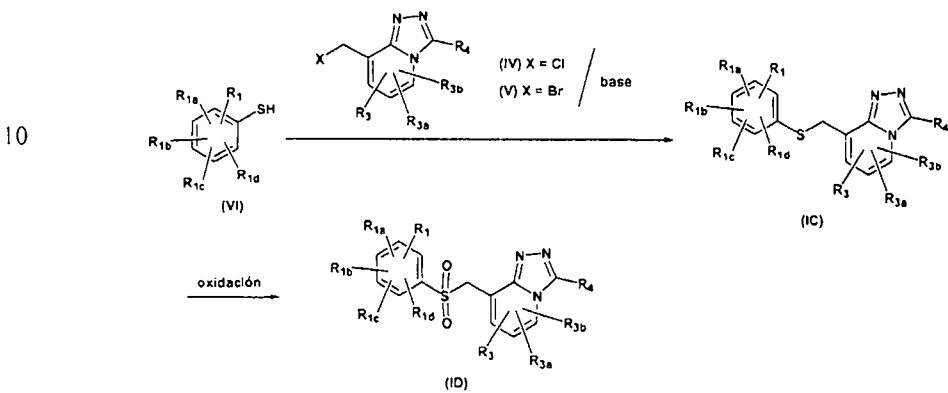
10

**Esquema de Reacción I**

El Esquema I describe un método para preparar los compuestos de la fórmula IB (un subgrupo de compuestos de la fórmula I). Un intermediario del fenol II puede ser obtenido comercialmente, preparado mediante métodos conocidos en la literatura, o mediante otros métodos conocidos por una persona de experiencia en la técnica. La formación de un compuesto IB puede ser llevada a cabo a partir de un fenol II o un alcohol III utilizando trifenilfosfina y DEAD o DIAD, comúnmente conocidos en la reacción de Mitsunobu.

Alternativamente, el compuesto 1B puede ser obtenido a partir de la alquilación de un fenol II con un cloruro IV o un bromuro V en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o DIEA.

Esquema de Reacción II



15 El Esquema II describe un método para preparar los compuestos de la fórmula IC y la fórmula ID (subgrupos de compuestos de la fórmula I). Un intermediario VI de tiofenol puede ser obtenido comercialmente, preparado mediante métodos conocidos en la literatura, o mediante otros métodos

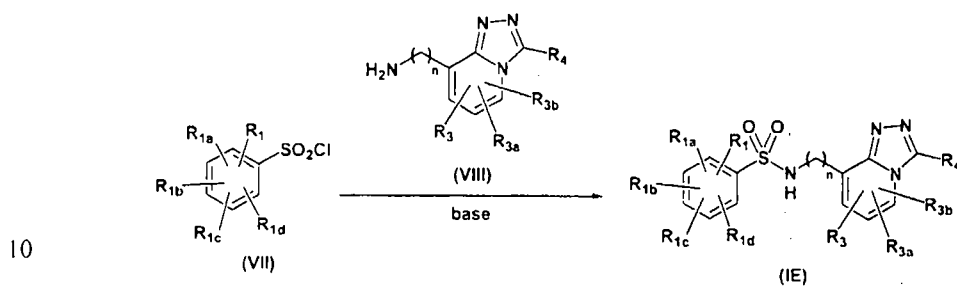
20 conocidos por una persona de experiencia en la técnica. La formación de un compuesto IC puede ser obtenida a partir de la alquilación de un tiofenol VI con un cloruro IV o un bromuro V en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de sodio DIEA. La oxidación subsecuente de un

25 compuesto IC con un reactivo oxidante apropiado tal como

mCPBA, Oxone®, perácido p-toluensulfónico generado in situ (*Tetrahedron*, 1996, 52, 5773-5787) o mediante otros reactivos conocidos por una persona experta en la técnica proporciona un compuesto ID.

5

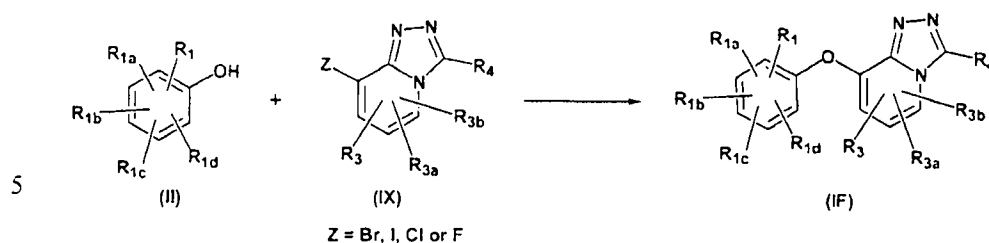
## Esquema de Reacción III



El Esquema III describe un método para preparar los compuestos de la fórmula IE (un subgrupo de los compuestos de la fórmula I). Un intermediario VII de cloruro de arilsulfonilo puede ser obtenido  
15 comercialmente, preparado mediante métodos conocidos en la literatura, o mediante otros métodos conocidos por una persona de experiencia en la técnica. La formación de un compuesto IE puede ser lograda a partir de la reacción de un compuesto de la fórmula  
20 VII con una amina VIII en presencia de una base apropiada, tal como piridina, DIEA u otros reactivos conocidos por una persona experta en la técnica para proporcionar un compuesto IE.

25

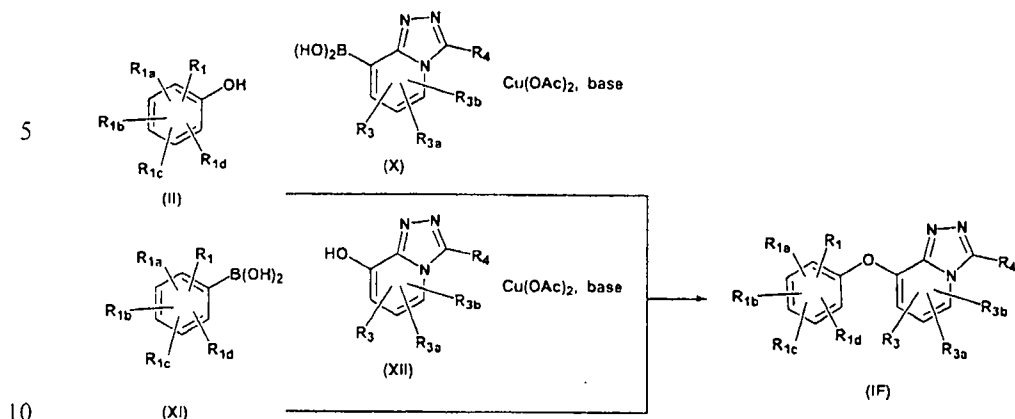
## Esquema de Reacción IV



El Esquema de Reacción IV describe un método para preparar los compuestos de la fórmula IF (un subgrupo de compuestos de la fórmula I). Un intermediario II de fenol  
 10 puede ser obtenido comercialmente, preparado mediante métodos conocidos en la literatura o mediante otros métodos conocidos por la persona de experiencia en la técnica. La formación de un compuesto IF puede ser lograda a partir del tratamiento de una sal de potasio de un fenol II y un intermediario IX  
 15 sustituido con bromo o con yodo (Z es Br o I) en presencia de polvo de cobre o sal a temperatura elevada, comúnmente conocida como Reacción de Acoplamiento de Ullmann (*Tetrahedron*, 1984, 40, 1433-1456). Alternativamente, un compuesto IF puede ser obtenido a partir de una reacción S<sub>N</sub>Ar  
 20 de un fenol II y un intermediario IX sustituido con bromo, con cloro o con flúor (Z es Br, Cl o F) en presencia de una base tal como hidruro de potasio, hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio a temperatura elevada. Las reacciones de Acoplamiento de Ullmann y S<sub>N</sub>Ar pueden ser  
 25 llevadas a cabo bajo un procedimiento convencional o

realizadas en un reactor de microondas.

Esquema de Reacción V

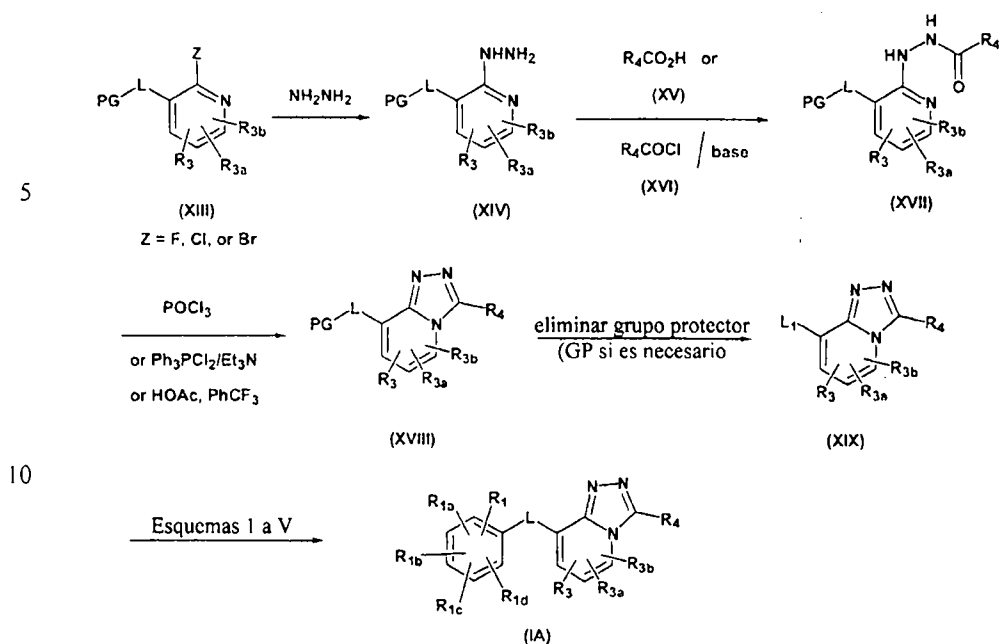


El Esquema de Reacción V describe un método alternativo para preparar los compuestos de la fórmula IF (un subgrupo de compuestos de la fórmula I). Un intermediario de fenol II o ácido arilborónico XI pueden ser obtenidos

15 comercialmente, preparados mediante métodos conocidos en la literatura o mediante otros métodos conocidos para una persona experta en la técnica. La formación de un compuesto IF puede ser obtenida a partir de una síntesis de éter de arilo promovida con acetato de cobre utilizando un fenol II y

20 ácido arilborónico X o un fenol XII y un ácido arilborónico XI (*Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2937-2940).

## Esquema de Reacción VI



El Esquema de Reacción VI describe un método para

15 preparar los compuestos de la fórmula IA (un subgrupo de compuestos de la fórmula I). Un intermediario XIII de fluoro-, cloro- o bromopiridina puede ser obtenido comercialmente, preparado mediante métodos conocidos en la literatura o mediante otros métodos conocidos por una persona

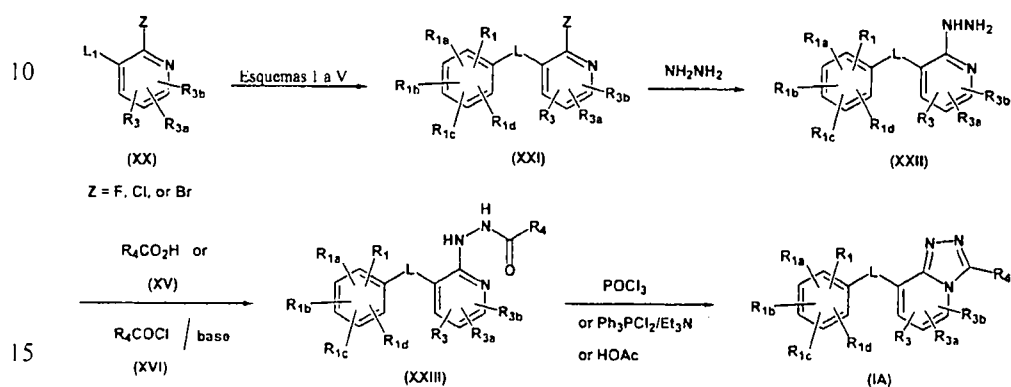
20 de experiencia en la técnica. Un grupo protector apropiado (PG) puede ser utilizado para el intermediario XIII (por ejemplo, un grupo TBS o éter como un grupo protector para un alcohol) para la mejor compatibilidad de la reacción. La reacción de un compuesto de la fórmula XIII con hidrazina fue

25 llevada a cabo a una temperatura elevada para proporcionar un

intermediario XIV. La acilación de un intermediario XIV con un ácido XV utilizando un grupo apropiado de reactivos de acoplamiento de amida tal como NMM/cloroformiato de isobutilo, EDAC/HOBT u otros reactivos descritos en "The Practice of Peptide Synthesis" (Spring-Verlag, 2a Ed., Bodanszy, Miklos, 1993) proporciona un intermediario de hidrazida XVII. Alternativamente, una hidrazida XVII puede ser preparada a partir de la reacción de un compuesto de la fórmula XIV y un cloruro de ácido XVI en presencia de una base apropiada tal como DIEA o TEA. La formación de la 1,2,4-triazolopiridina XVIII puede ser lograda a partir de la reacción de XVII con POCl<sub>3</sub> a una temperatura elevada. La formación de 1,2,4-triazolopiridina XVIII puede ser también lograda a partir de XVII en presencia de ácido acético a una temperatura elevada, ya sea bajo un procedimiento convencional o un reactor de microondas. Alternativamente, la formación de 1,2,4-triazolopiridina XVIII puede ser lograda a partir de la reacción de XVII con Ph<sub>3</sub>PCl<sub>2</sub> en presencia de una base tal como TEA o mediante otros métodos conocidos para una persona experta en la técnica. El grupo protector, si está presente, puede ser eliminado de un compuesto de la fórmula XVIII para proporcionar un intermediario XIX (para más ejemplos de grupos protectores y las condiciones para su eliminación, ver "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons

Inc., 1991). Alternativamente, los compuestos en donde L-PG es un grupo funcional adecuado, tal como Br, Cl, F y similares, puede también ser convertido a la fórmula 1A vía este Esquema de Reacción VI. La formación de un compuesto de la fórmula 1A puede ser lograda utilizando las reacciones descritas en los Esquemas I a V o mediante otros métodos conocidos para una persona experta en la técnica.

#### Esquema de Reacción VII



El Esquema de Reacción VII describe un método alternativo para preparar los compuestos de la fórmula 1A (un subgrupo de compuestos de la fórmula I). Un intermediario XX de fluoro-, cloro- o bromopiridina puede ser obtenido comercialmente, preparado mediante métodos conocidos en la literatura o mediante otros métodos conocidos para una persona experta en la técnica. El grupo L<sub>1</sub> en XX es un grupo funcional apropiado que puede formar el intermediario XXI a través de las reacciones descritas en los Esquemas de

Reacción I a V o mediante otros métodos conocidos para una persona experta en la técnica. La reacción de un compuesto de la fórmula XXI con hidrazina fue llevada a cabo a una temperatura elevada para proporcionar un intermediario XXII.

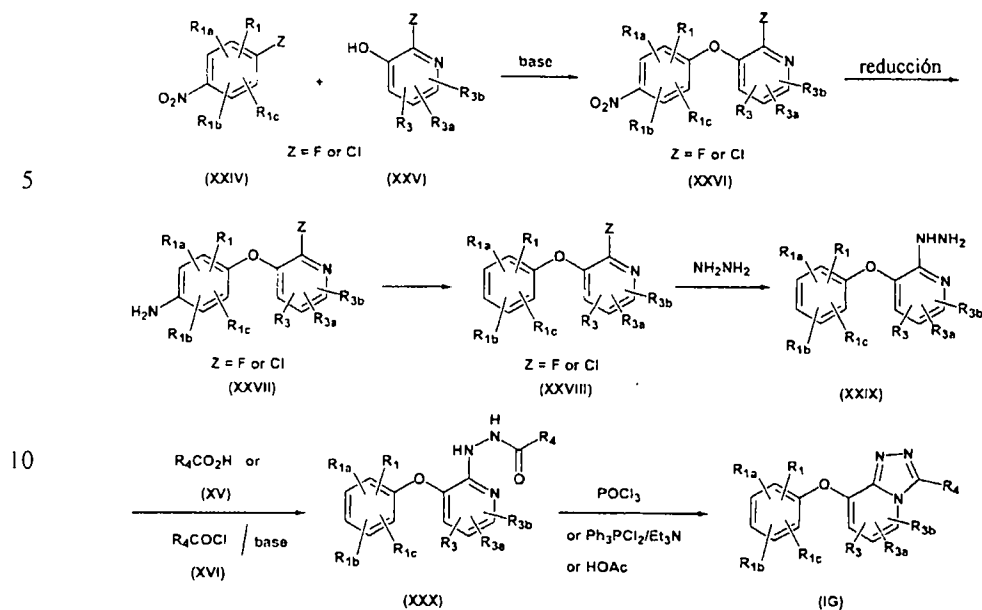
5 La acilación de un intermediario XXII con un ácido XV utilizando un grupo apropiado de reactivos de acoplamiento de amida tales como NMM/cloroformiato de isobutilo, EDAC/HOBT u otros reactivos descritos en "The Practice of Peptide Synthesis" (Spring-Verlag, 2a Ed., Bodanszy, Miklos, 1993)

10 proporciona un intermediario de hidrazida XXIII. Alternativamente, una hidrazida XXIII puede ser preparada a partir de la reacción de un compuesto de la fórmula XXII y un cloruro de ácido XVI en presencia de una base apropiada tal como DIEA o TEA. La formación de 1,2,4-triazolopiridina IA

15 puede ser lograda a partir de la reacción de XXIII con  $\text{POCl}_3$  a una temperatura elevada. La formación de 1,2,4-triazolopiridina IA puede también ser lograda a partir XXIII en presencia de ácido acético a una temperatura elevada, ya sea bajo un procedimiento convencional o un reactor de

20 microondas. Alternativamente, la formación de 1,2,4-triazolopiridina IA puede ser lograda a partir de la reacción de XXIII con  $\text{Ph}_3\text{PCl}_2$  en presencia de una base tal como TEA o mediante otros métodos conocidos para una persona experta en la técnica.

### Esquema de Reacción VIII



El Esquema de Reacción VIII describe un método para

15 la preparación de los compuestos de la fórmula IG (un subgrupo de compuestos de la fórmula I). Un 4-fluoro- o 4-cloronitrobenceno intermediario XXIV puede ser obtenido comercialmente, preparado mediante métodos conocidos en la literatura o mediante otros métodos conocidos por una persona

20 experta en la técnica. Una reacción  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  del compuesto XXIV con el compuesto de 2-fluoro- o 2-cloro-3-hidroxilpiridina XXV en presencia de una base tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio, proporciona el compuesto XXVI. La reducción del grupo nitro en el compuesto XXVI puede ser

25 lograda bajo condición de hidrogenación, polvo de hierro en

solución etanólica acuosa u otros métodos conocidos en la literatura, para proporcionar el intermediario XXVII de anilina. La eliminación del grupo amino en el compuesto XXVII puede ser lograda a partir del tratamiento del  
5 compuesto XXVII con ácido clorhídrico concentrado, y nitrito de sodio seguido por ácido hipofosforoso (N. Kornblum, *Org. Syn.* III 1955, 295-297). Alternativamente, el compuesto XXVIII puede ser obtenido a partir de la reacción del compuesto XXVII con nitrito de butilo en DMF (M. Doyle et al.  
10 *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3494-3497). La reacción del compuesto 2-fluoro- o 2-cloropiridina XXVIII con hidrazina puede ser llevada a cabo a una temperatura elevada, para proporcionar un intermediario XXIX. La acilación de un intermediario XXIX con un ácido XV utilizando un grupo  
15 apropiado de reactivos de amida tales como NMM/cloroformiato de isobutilo, EDAC/HOBT u otros reactivos descritos en "The Practice of Peptide Synthesis" (Spring-Verlag, 2a Ed., Bodanszy, Miklos, 1993) proporciona el intermediario de hidrazida XXX. Alternativamente, una hidrazida XXX puede ser  
20 preparada a partir de la reacción de un compuesto de la fórmula XXIX y un cloruro de ácido XVI en presencia de una base apropiada tal como DIEA o TEA. La formación de 1,2,4-triazolopiridina IG puede ser lograda a partir de la reacción de XXX con POCl<sub>3</sub> a una temperatura elevada. La formación de  
25 1,2,4-triazolopiridina IG puede ser también lograda a partir

de XXX en presencia de ácido acético a una temperatura elevada, ya sea bajo un procedimiento convencional o un reactor de microondas. Alternativamente, la formación de 1,2,4-triazolopiridina IG puede ser lograda a partir de la  
5 reacción de XXX con  $\text{Ph}_3\text{PCl}_2$  en presencia de una base tal como TEA o mediante otros métodos conocidos para una persona experta en la técnica.

Un grupo protector apropiado (PG) puede ser utilizado para los compuestos y/o grupos funcionales (por  
10 ejemplo  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$ ,  $R_{1d}$ ,  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{2c}$ ,  $R_{2d}$ ,  $R_3$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , L y  $L_1$ ) descritos en los esquemas anteriores para la mejor compatibilidad de reacción. El grupo protector, si está presente, puede ser eliminado para proporcionar el compuesto deseado. Para más ejemplos del grupo protector, y  
15 condiciones para su eliminación, ver "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene et al., John Wiley and Sons Inc., 1991.

#### UTILIDADES Y COMBINACIONES

##### A. Utilidades

20 Los compuestos de la presente invención poseen actividad como inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I, y, por lo tanto, pueden ser utilizados en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de 11-beta-hidroxiesteroide-  
25 deshidrogenasa tipo I. Vía la inhibición de la 11-beta-

hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I, los compuestos de la presente invención pueden ser preferentemente empleados para inhibir o modular la producción de glucocorticoides, con lo cual se interrumpe o se modula la cortisona o la producción  
5 de cortisol.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a mamíferos, preferentemente humanos, para el tratamiento de una variedad de condiciones y trastornos, incluyendo, pero no limitados a,  
10 el tratamiento, prevención o retardo de la progresión de la diabetes y condiciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico y sus condiciones  
15 componentes, enfermedades inflamatorias y otras enfermedades. En consecuencia, se cree que los compuestos de la presente invención pueden utilizados en la prevención, inhibición o tratamiento de la diabetes, hiperglucemia, tolerancia deteriorada hacia la glucosa, resistencia a la insulina,  
20 hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, sanado retardado de heridas, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto del miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente), función cardíaca anormal, isquemia miocárdica,  
25 apoplejía, Síndrome Metabólico, hipertensión, obesidad,

dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, alto LDL, isquemia no cardiaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos de los  
5 lípidos, deterioro cognoscitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa del VIH, glaucoma y enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide y osteoartritis.

El Síndrome Metabólico o "Síndrome X" se describe  
10 en Ford, et al., *J. Am. Med. Assoc.* 2002, 287, 356-359 y Arbeeny, et al., *Curr. Med. Chem. -Imm., Endoc. & Metab. Agents* 2001, 1, 1-24.

#### **B. Combinaciones**

La presente invención incluye dentro de su alcance  
15 las composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la fórmula I, solo o en combinación con un portador o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden  
20 ser utilizados solos, en combinación con otros compuestos de la invención, o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención pueden ser  
25 empleados en combinación con otros inhibidores de la 11-beta-

hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I, o uno o más de otros  
agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de  
los trastornos anteriormente mencionados que incluyen:  
agentes anti-diabéticos, agentes anti-hiperglucémicos,  
5 agentes anti-hiperinsulinémicos, agentes anti-retinopáticos,  
agentes anti-neuropáticos, agentes anti-nefropáticos, agentes  
anti-ateroescleróticos, agentes anti-isquémicos, agentes  
anti-hipertensores, agentes anti-obesidad, agentes anti-  
dislipidémicos, agentes anti-dislipidémicos, agentes anti-  
10 hiperlipidémicos, agentes anti-hipertrigliceridémicos,  
agentes anti-hipercolesterolémicos, agentes anti-restenoicos,  
agentes anti-pancreáticos, agentes que disminuyen los  
lípidos, supresores del apetito, agentes mejoradores de la  
memoria, agentes promotores de la cognición y agentes anti-  
15 inflamatorios.

Los ejemplos de agentes anti-diabéticos adecuados  
para el uso en combinación con los compuestos de la presente  
invención incluyen insulina y análogos de insulina: insulina  
LysPro, formulaciones inhaladas que comprenden insulina;  
20 péptidos similares al glucagón; sulfonilureas y análogos;  
cloropropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida,  
acetohexamida, glipizida, gliburida, glimepirida,  
repaglinida, meglitinida; biguanidas: metformina,  
fenformina, buformina; alfa2-antagonistas e imidazolinas:  
25 midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxan, efaroxan,

fluparoxan; otros secretagogos de insulina: linoglrída,  
insulinotropina, exendina-4, BTS-67582, A-4166;  
tiazolidindionas: ciglitazona, pioglitazona, troglitazona,  
rosiglitazona; agonistas de PPAR-gamma; agonistas de PPAR-  
5 alfa; agonistas dobles de PPAR-alfa/gamma; inhibidores de  
SGLT2; inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-IV (DPP4);  
agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón  
(GLP-1); inhibidores de la aldosa-reductasa; agonistas de  
RXR: JTT-501, MCC-555, MX-6054, DRF2593, GI-262570, KRP-297,  
10 LG100268; inhibidores de la oxidación de ácidos grasos:  
clomoxir, etomoxir; inhibidores de la  $\alpha$ -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,  
15 AZ40140; inhibidores de fosfodiesterasa, del tipo cAMP y  
cGMP: sildenafil, L686398: L-386,398; antagonistas de  
amilina: pramlintide, AC-137; inhibidores de lipoxigenasa:  
masoprocál; análogos de somatostatina: BM-23014, seglitida,  
octreotido; antagonistas de glucagón: BAY 276-9955;  
20 agonistas de la señalización de insulina, miméticos de  
insulina, inhibidores de PTP1B: L-783281, TER17411,  
TER17529; inhibidores de la gluconeogénesis: GP3034;  
análogos y antagonistas de somatostatina; agentes  
antilipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994;  
25 agentes estimuladores del transporte de glucosa: BM-130795;

inhibidores de la cinasa glucosa-sintasa: cloruro de litio, CT98014, CT98023; y agonistas del receptor de galanina.

Otras tiazolidindionas adecuadas incluyen MCC-555 de Mitsubishi (descrita en la Patente Estadounidense No. 5 5,594,016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP68722, 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).

10 Los agonistas dobles de PPAR-alfa/gamma incluyen AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin-Merck), así como aquellos descritos por Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR 15 alfa) and PPAR gamma; Effect of PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998), y WO 01/21602, la descripción de la cual se incorpora por referencia en la presente, empleando dosis como se describen en la presente, cuyos 20 compuestos designados como se prefiera, son preferidos para el uso en la presente.

Los antagonistas de alfa2 adecuados también incluyen aquellos descritos en WO 00/59506, empleando las dosis como se describe en la presente.

25 Los inhibidores adecuados de SGLT2 incluyen T-1095,

florizina, WAY-123783 y aquellos descritos en WO 01/27128.

Los inhibidores de DPP4 adecuados incluyen saxagliptan, sitagliptan, vildagliptan, y denagliptan.

Los inhibidores de aldosa-reductasa adecuados  
5 incluyen aquellos descritos en WO99/26659.

Las meglitinidas adecuadas incluyen nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei).

Los ejemplos de agonistas del receptor del péptido  
1 similar al glucagón (GLP-1) incluyen Exenatide (Byetta<sup>MR</sup>),  
10 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<sup>MR</sup>).

Otros agentes anti-diabéticos que pueden ser  
utilizados en combinación con los compuestos de la invención  
15 incluyen ergoset y D-quiroinositol.

Los agentes anti-isquémicos adecuados incluyen,  
pero no están limitados a, aquellos descritos en la  
Referencia de Escritorio de los Médicos y los inhibidores de  
NHE, incluyendo aquellos descritos en WO99/43663.

20 Los ejemplos de agentes adecuados que disminuyen  
los lípidos para el uso en combinación con los compuestos de  
la presente invención incluyen uno o más inhibidores de MTP,  
inhibidores de la HMG CoA-reductasa, inhibidores de la  
escualeno-sintetasa, derivados del ácido fíbrico, inhibidores  
25 de ACAT,, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la

absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador ileal de  $\text{Na}^+$ /ácido biliar, suprarreguladores de la actividad del receptor de LDL, secuestradores de ácido biliar, inhibidores de la proteína de transferencia de éster de  
5 colesterol (por ejemplo, CP-529414 (Pfizer)), y/o ácido nicotínico y derivados del mismo.

Los inhibidores de MTP que pueden ser empleados como se describe anteriormente incluyen aquellos descritos en la Patente Estadounidense No. 5,595,872, Patente  
10 Estadounidense No. 5,739,135, Patente Estadounidense No. 5,712,279, Patente Estadounidense No. 5,760,246, Patente Estadounidense No. 5,827,875, Patente Estadounidense No. 5,885,983 y Patente Estadounidense No. 5,962,440.

Los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa que pueden  
15 ser empleados en combinación con uno o más compuestos de la fórmula I incluyen mevastatina y compuestos relacionados, como se describe en la Patente Estadounidense No. 3,983,140, lovastatina, (mevinolina) y compuestos relacionados, como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,231,938,  
20 pravastatina, y compuestos relacionados, tales como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,346,227, simvastatina y compuestos relacionados, como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,448,784 y 4,450,171. Otros inhibidores de HMG-CoA-reductasa que pueden  
25 ser empleados en la presente incluyen, pero no están

limitados a, fluvastatina, descritos en la Patente Estadounidense No. 5,354,772; cerivastatina, como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,006,530 y 5,177,080; atorvastatina, como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 y 5,686,104; atavastatina (nisvastatina Nissan/Sankyo (NK-104)), como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,011,930; visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)) como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,260,440.

10 Los agentes hipolipidémicos preferidos son la pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

Los derivados de ácido fíbrico que pueden ser empleados en combinación con uno o más compuestos de la fórmula I incluyen fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados, como se describe en la Patente Estadounidense No. 3,674,836, fenofibrato y gemfibrozil que son los preferidos, secuestradores de ácido biliar, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex<sup>®</sup>, 15 Policexide<sup>®</sup>), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina 25 (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno),

melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082, y CL-283,546 (derivados disustituidos de urea), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de  
5 poli(dialilmetilamina), tales como se describen en la Patente Estadounidense No. 4,759,923, poli(cloruro de dialilmetilamonio) de amina cuaternaria e ionenos, tales como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,027,009, y otros agentes conocidos que disminuyen el colesterol en  
10 suero.

El inhibidor de ACAT que puede ser empleado en combinación con uno o más compuestos de la fórmula I incluye aquellos descritos en *Drugs of the Future* 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the  
15 prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al., *Atherosclerosis* (Shannon, Irel) (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677; a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic  
20 secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cariovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms  
25 for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in

experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al., Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "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)"2. 7. "Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al., Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.).

15 El agente hipolipidémico puede ser un suprarregulador de la actividad del receptor de LDL, tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

Los ejemplos de inhibidores adecuados de la absorción de colesterol para el uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen ezetimibe (Zetia®).

Los ejemplos de inhibidores adecuados del cotransportador ileal de Na<sup>+</sup>/biliar, para el uso en combinación con los compuestos de la invención, incluyen los compuestos como se describen en Drugs of the Future, 24, 425-

430 (1999).

Los inhibidores de lipoxigenasa que pueden ser empleados en combinación con uno o más compuestos de la fórmula I incluyen inhibidores de 15-lipoxigenasa (15-LO),  
5 tales como derivados de bencimidazol, como se describe en WO97/12615, inhibidores de 15-LO, como se describe en WO97/12613, isotiazolonas, como se describe en WO96/38144 e inhibidores de 15-LO como se describe por Sendobry et al. "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with  
10 a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206 y Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

15 Los ejemplos de agentes anti-hipertensores adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y  
20 mibefradil), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiazida, ácido etacrínico, tricrinafen, clortialidona, furosemida, musolimina, bumetanida,  
25 triamtreneno, amilorida, espironolactona), inhibidores de

renina (por ejemplo, aliskireno), inhibidores de ACE (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 de ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrsentan, y compuestos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,612,359 y 6,043,265), antagonista doble de ET/AII (por ejemplo, compuestos descritos en WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE), (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.

Los ejemplos de agentes anti-obesidad adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen un antagonista o agonista inverso del receptor 1 de cannabinoide, un agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un fármaco beta receptor de la tiroides, y/o un agente anoréxico.

Los antagonistas y agonistas del receptor 1 de cannabinoide que pueden ser opcionalmente empleados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen rimonabant, SLV 319, CP-945598 (Pfizer), SR-147778 (Sanofi-Aventis), MK0364 (Merck) y aquellos discutidos en D.L. Hertzog, Expert Opin. Ther. Patents 2004, 14, 1435-1452.

Los agonistas adrenérgicos beta-3 que pueden ser empleados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer), u otros agonistas de beta 3  
5 conocidos, como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983, y 5,488,064, con AJ9677, L750,355 y CP331648 que son los preferidos.

Los ejemplos de inhibidores de lipasa que pueden  
10 ser opcionalmente empleados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen orlistat o ATL-962 (Alizyme), con el orlistat que es el preferido.

El inhibidor y/o modulador de la recaptación de serotonina (y dopamina) que puede ser opcionalmente empleado  
15 en combinación con un compuesto de la fórmula I puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson), APD-356 (Arenas) o axokine (Regeneron), la sibutramina y APD-356 que son los preferidos.

Los ejemplos de compuestos beta receptores de la  
20 tiroide que pueden ser opcionalmente empleados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los ligandos del receptor de tiroides, tales como aquellos descritos en los documentos WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio), y WO 00/039077 (KaroBio), con los  
25 compuestos de las solicitudes de KaroBio que son los

preferidos.

El agente anoréxico que puede ser opcionalmente empleado en combinación con los compuestos de la presente invención incluye desanfetamina, fentermina, 5 fenilpropanolamina o mazindol, con las desanfetamina que es la preferida.

Otros compuestos que pueden ser utilizados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agonistas del receptor de CCK (por ejemplo, SR-10 27895B); antagonista de MCHR1 (por ejemplo, GSK 856464); antagonistas del receptor de galanina; antagonistas de MCR-4 (por ejemplo, HP-228); leptina o miméticos; miméticos de urocortina, antagonistas de CRF, y proteínas que se enlazan a CRF (por ejemplo, RU-486, urocortina).

15 Además, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en combinación con inhibidores de proteasa del VIH, incluyendo pero no limitados a Reyataz® y Kaletra®.

Los ejemplos de los agentes mejoradores de la 20 memoria, adecuados, agentes antidecencia, o agentes promotores de la cognición para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, metrifonato, muscarina, xanomelina, deprenil y 25 fysotigmina.

Los ejemplos de agentes anti-inflamatorios adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, prednisona, acetaminofen, aspirina, codeína, fentanil, 5 ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroide, sufentanilo, sunlindac, interferón-alfa, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, flucatisona, betametasona, hidrocortisona y beclometasona.

10 Las patentes y solicitudes de patente anteriormente mencionadas son incorporadas por referencia en la presente.

Otros agentes terapéuticos, cuando son empleados en combinación con los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados, por ejemplo, en aquellas cantidades 15 indicadas en la Referencia de Escritorio del Médico (Physician's Desk Reference), como en las patentes descritas anteriormente, o como sea determinado de otro modo por una persona de experiencia ordinaria en la técnica.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser 20 administrados mediante cualquiera de los usos descritos en la presente, mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, oralmente, tal como en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos o polvos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como mediante técnicas de inyección 25 subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intrasternal, o

infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas estériles, inyectables); nasalmente, incluyendo la administración a las membranas nasales, tales como mediante rocío de inhalación; tópicamente, tal como en la  
5 forma de una crema o ungüento; o rectalmente tal como en la forma de supositorios; en formulaciones de dosis unitaria que contienen vehículo o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

Al llevar a cabo el método de la invención para  
10 tratar la diabetes y las enfermedades relacionadas, una composición farmacéutica será empleada conteniendo los compuestos de la fórmula I, con o sin otros agentes antidiabéticos y/o agentes antihiperlipidémicos y/o otros tipos de agentes terapéuticos en asociación con un vehículo o  
15 diluyente farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado, tales como los portadores, excipientes, aglutinantes y  
20 similares, todos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden ser administrados a un paciente mamífero, incluyendo humanos, monos, perros, etc. mediante una ruta oral, por ejemplo, en la forma de tabletas, cápsulas, esferas, gránulos o polvos. La dosis para adultos está  
25 preferentemente entre 1 y 2,000 mg por día, que puede ser

administrada en una dosis simple o en la forma de dosis individuales de 1 a 4 veces al día.

Una cápsula típica para la administración oral contiene compuestos de la estructura I (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla es pasada a través de un tamiz de malla 60 y envasada en una cápsula de gelatina No. 1.

Una preparación inyectable típica es producida al colocar asépticamente 250 mg de los compuestos de la estructura I en un frasco, liofilizado asépticamente y sellado. Para el uso, los contenidos del frasco son mezclados con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

15                   **ENSAYO(S) PARA LA ACTIVIDAD DE LA 11-BETA-HIDROXISTEROIDE-  
DESHIDROGENASA**

La inhibición *in vitro* de la 11-beta-HSD1 humana recombinante, fue determinada como sigue.

La 11 beta-HSD1 humana recombinante fue expresada establemente en células HEK 293 EBNA. Las células fueron desarrolladas en medio DMEM (alta glucosa) que contenía aminoácidos no esenciales de MEM, L-glutamina, higromicina B (200 µg/ml), y G418 (200 µg/ml). Los botones celulares fueron homogeneizados, y la fracción microsomal fue obtenida mediante centrifugación diferencial. Los microsomas sobre  
25 expresados de 11beta-HSD1 fueron utilizados como la fuente de

enzima para el Ensayo de proximidad de Scintilación (SPA). Los compuestos de prueba a la concentración deseada fueron incubados a la temperatura ambiente con 12.5 µg de enzima microsomal, [<sup>3</sup>H]-cortisona 250 nM, NADPH 50 µM, MES 50 mM, pH 5 6.5, y EDTA 5 mM en placas OptiPlates de 96 pozos. La reacción fue terminada con la adición de ácido 18β-glicerrhéntico 1 mM. La mezcla del reactivo de SPA (IgG YSi anti-conejo, anticuerpo anti-cortisol en Tris 50 mM, pH 8.0 que contenía 1% de CHAPS y 1% de glicerol) se agregó y la 10 reacción fue adicionalmente incubada a temperatura ambiente toda la noche y contada en TopCount. La IC<sub>50</sub> (concentración del compuesto requerido para 50% de inhibición de la formación del cortisol) se determinó utilizando XLfit.

En general, los compuestos preferidos de la 15 presente invención, tales como los compuestos particulares descritos en los siguientes ejemplos, han sido identificados para inhibir la actividad catalítica de la 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I a concentraciones equivalentes a, o más potentes que 10 µM, preferentemente 5 20 µM, más preferentemente 3 µM, con lo cual se demuestra que los compuestos de la presente invención son inhibidores especialmente efectivos de la 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I. Las potencias pueden ser calculadas y expresada ya sea como las constantes de inhibición (valores 25 Ki) o como los valores de IC<sub>50</sub> (concentración inhibitoria al

50%), y se refieren a la actividad medida empleando el sistema de ensayo descrito anteriormente.

#### EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos de trabajo sirven para 5 ilustrar mejor, pero no para limitar algunas de las modalidades preferidas de la presente invención.

#### GENERAL

El término HPLC se refiere a una cromatografía líquida de alta resolución de Shimadzu con uno de los 10 siguientes métodos:

**Método A:** columna YMC o Phenomenex C18 de 5 micrómetros, de 4.6 x 50 mm utilizando un gradiente de 4 minutos de 0 a 100% de solvente B [90% de MeOH:10% de H<sub>2</sub>O:0.2% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>] y 100-0% de solvente A [10% de MeOH:90% de 15 H<sub>2</sub>O:0.2% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>] con una velocidad de flujo de 4 ml/minuto y una retención de 1 minuto, un detector de luz ultravioleta UV ajustado a 220 nm.

**Método B:** columna Phenomenex S5 ODS 4.6 x 30 mm, elución en gradiente de 0 a 100% B/A en 2 minutos (solvente A 20 = 10% de metanol/agua que contiene 0.1% de TFA, solvente B = 90% de metanol/agua que contiene 0.1% de TFA), velocidad de flujo de 5 ml/minuto, detección de UV a 220 nm.

**Método C:** columna YMC S7 ODS de 3.0 x 50 mm, elución en gradiente de 0 a 100% de B/A en 2 minutos 25 (solvente A = 10% de metanol/agua que contiene 0.1% de TFA,

solvente B = 90% de metanol/agua que contiene 0.1% de TFA),  
velocidad de flujo 5 ml/minuto, detección con UV a 220 nm.

El término HPLC preparativa se refiere a un sistema  
de HPLC Shimadzu automatizado utilizando una mezcla de  
5 solvente A (10% de metanol/90% de H<sub>2</sub>O/0.2% de TFA) y solvente  
B (90% de metanol/10% de H<sub>2</sub>O/0.2% de TFA). Las columnas  
preparativas fueron empaquetadas en YMC o la resina  
Phenomenex ODS C18 de 5 micrómetros, o equivalente.

#### ABREVIATURAS

10 Las siguientes abreviaturas son empleadas en los  
Ejemplos y en otros sitios en la presente:

Ph = fenilo

Bn = bencilo

i-Bu = iso-butilo

15 Me = metilo

Et = etilo

Pr = propilo

Bu = butilo

AIBN = 2,2'-azobisisobutironitrilo

20 Boc o BOC = ter-butoxicarbonilo

Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo

DCM = diclorometano

DEAD = azodicarboxilato de dietilo

DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo

25 DIEA = N,N-diisopropiletilamina

- DMA = N,N-dimetilacetilamida  
DMF = N,N-dimetilformamida  
DMSO = sulfóxido de dimetilo  
EtOAc = acetato de etilo
- 5 EDAC = clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1[(3-(dimetil)amino)propil])-3-etilcarbodiimida)  
Fmoc = fluorenilmetoxycarbonilo  
HOAc o AcOH = ácido acético
- 10 HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol  
HOBT = 1-hidroxibenzotriazol  
LAH = hidruro de litio-aluminio  
mCPBA = ácido 3-cloroperoxibenzoico  
NMM = N-metilmorfolina
- 15 NBS = N-bromosuccinimida  
n-BuLi = n-butil-litio  
Oxone® = monopersulfato  
Pd/C = paladio sobre carbono  
PtO<sub>2</sub> = óxido de platino
- 20 Reactivo PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfonio  
SOCl<sub>2</sub> = cloruro de tionilo  
TBAF = fluoruro de tetrabutylamonio  
TBS = ter-butildimetilsililo
- 25 TMS = trimetilsililo

00104

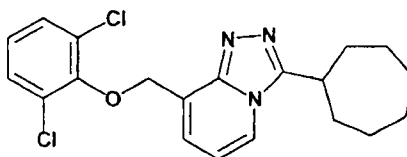
- TEA = trietilamina
- TFA = ácido trifluoroacético
- THF = tetrahidrofurano
- equiv = equivalente(s)
- 5 min = minuto(s)
- h o hr = hora(s)
- L = litro
- mL = mililitro
- μL = microlitro
- 10 g = gramo(s)
- mg = miligramo(s)
- mol = mol(es)
- mmol = milimol(es)
- meq = miliequivalente
- 15 ta = temperatura ambiente
- sat o sat'd = saturado
- aq. = acuoso
- TLC = cromatografía en capa delgada
- HPLC = cromatografía líquida de alta resolución
- 20 HPLC  $R_t$  = tiempo de retención HPLC
- LC/MS = cromatografía líquida de alta  
resolución/espectrometría de masa
- MS o Mass Spec = espectrometría de masa
- RMN = resonancia magnética nuclear
- 25 pf = punto de fusión

## EJEMPLO 1

3-cicloheptil-8-((2,6-diclorofenoxi)metil)-

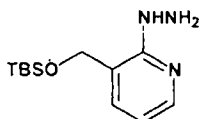
[1,2,4] triazolo[4,3- $\alpha$ ]piridina

5



Compuesto 1A. 1-(3-((ter-butildimetilsililoxi)metil)-  
piridin-2-il)hidrazina

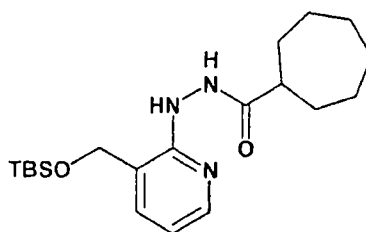
10



15 A una solución de (2-cloropiridin-3-il)metanol (3.4 g, 23.7 mmol) en 50 ml de diclorometano se agregó imidazol (2.4 g, 35.3 mmol) y cloruro de ter-butildimetilsililo (4.3 g, 28.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 60 minutos, y luego se diluyó con  
20 100 ml de hexanos. El sólido blanco se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido adicional se retiró mediante tritución con acetato de etilo al 5% en hexanos para proporcionar un aceite amarillo pálido. El aceite amarillo pálido fue disuelto en 40 ml de dioxano y  
25 luego se agregó hidrazina 7.5 ml, 238.7 mmol. La mezcla

resultante se calentó a reflujo por 36 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se eliminó a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4.7 g, 78%) como un aceite café. HPLC  $R_t$  (Método A): 2.42 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 254 ( $M+H$ ) $^+$ .

Compuesto 1B. N'-(3-((ter-butildimetilsililoxi)metil)  
10 piridin-2-il)cicloheptan-carbohidrazida

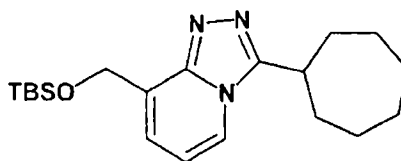


A una solución de ácido cicloheptancarboxílico (2.69 g, 18.9 mmol) en 20 ml de THF anhidro se agregó NMM (2.8 ml, 25.2 mmol) seguido por cloroformiato de iso-butilo (2.5 ml, 18.9 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. Se agregó una solución del compuesto 1A (1.6 g, 6.3 mmol) en 15 ml de THF, y la agitación se continuó a 0°C a temperatura ambiente por 3 horas. La reacción se apagó con agua, y el solvente se eliminó a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre

sulfato de sodio y se concentró para proporcionar un material  
crudo. El material crudo se purificó por medio de  
cromatografía sobre gel de sílice (10 a 30% de acetato de  
etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título  
5 (810 mg, 34%) como un aceite. HPLC  $R_t$  (Método A): 3.30  
minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 378 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Compuesto 1C. 8-((ter-butildimetilsililoxi)metil)-3-  
cicloheptil-[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]piridina**

10



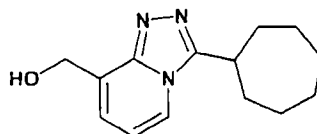
A una solución del compuesto 1B (810 mg, 2.15 mmol)  
en 15 ml de THF anhidro se agregó DIEA (3 ml, 17.2 mmol) a -  
15 78°C. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos. Se  
agregó luego diclorotrifenílfosforano (2.15 g, 6.45 mmol) a -  
78°C bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se  
agitó a temperatura ambiente toda la noche para proporcionar  
un sólido. El sólido se filtró, se lavó con THF, y el  
20 filtrado combinado se concentró a vacío para proporcionar un  
residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó  
con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para  
proporcionar el material crudo. El material crudo se  
purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (10 a  
25 30% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el

compuesto del título (601 mg, 78%) como un aceite amarillo.

HPLC  $R_t$  (Método A): 4.05 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 360 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Compuesto 1D.** (3-cicloheptil-[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]piridin-8-il)metanol

5



A una solución del compuesto 1C (601 mg, 1.67 mmol) en 5 ml de THF anhidro se agregó una solución de TBAF (3.4 ml, 3.4 mmol, 1 M en THF) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de este tiempo, el solvente se eliminó. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el material crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (5 a 10% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (389 mg, 95%) como una hojuela blanca. HPLC  $R_t$  (Método A): 1.80 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 246 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 1

A una solución del compuesto 1D (30 mg, 0.12 mmol) en 5 ml de THF anhidro se agregó 2,6-diclorofenol (30 mg, 0.18 mmol), trifenilfosfina (48 mg, 0.18 mmol) y DIAD (37 mg, 0.18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, y luego se concentró

25

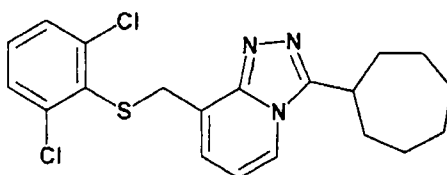
a vacío para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó vía cromatografía sobre gel de sílice (20 a 30% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el Ejemplo 1 como un sólido blanco (42 mg, 89%). HPLC  $R_t$  (Método A): 3.69 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 390 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  7.79 (dd,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 6.96-7.00 (m, 1H), 6.84 (t,  $J$  = 7 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.16-3.29 (m, 1H), 1.92-2.12 (m, 4H), 1.76-1.82 (m, 2H), 1.51-1.70 (m, 6H).

## EJEMPLO 2

3-cicloheptil-8-((2,6-diclorofeniltio)metil)-

[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]piridina

15



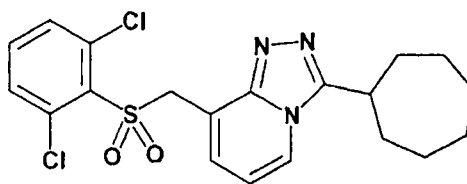
Una solución del compuesto 1D (140 mg, 0.57 mmol) en 15 ml de diclorometano se trató con  $SOCl_2$  (0.166 ml, 2.28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un polvo blanco. El polvo blanco se suspendió en 20 ml de diclorometano, se trató con DIEA (0.478 ml, 2.85

mmol) seguido por 2,6-diclorobencenotiol (0.206 g, 1.15 mmol) a temperatura ambiente, y luego se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y se purificó vía cromatografía sobre gel de sílice (20 a 50% de 5 acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el Ejemplo 2 como un aceite incoloro (212 mg, 91%). HPLC  $R_t$  (Método A): 3.44 minutos. LC/MS (m/z) = 406 (MH)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  7.69 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 10 3.12-3.24 (m, 1H), 1.92-2.10 (m, 4H), 1.72-1.89 (m, 2H), 1.48-1.72 (m, 6H).

### EJEMPLO 3

3-cicloheptil-8-((2,6-diclorofenilsulfonil)metil)-

15 [1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]piridina

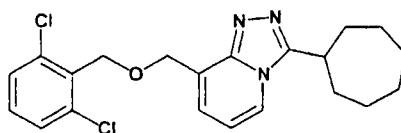


20 Una solución del Ejemplo 2 (110 mg, 0.271 mmol) en 20 ml de diclorometano se trató con mCPBA (390 mg, 1.35 mmol) a temperatura ambiente por 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se analizó mediante LCMS, que indicó la presencia de sulfóxido. Se agregó mCPBA adicional (156 mg, 25 0.542 mmol). Después de la terminación de la adición, la

mezcla de reacción se agitó por 2 horas adicionales. A la terminación de este periodo, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con hidróxido de sodio 1 N, con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se  
 5 concentró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (50% e acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el Ejemplo 3 como un aceite espeso café claro (57.5 mg, 48%).  
 HPLC  $R_t$  (Método A): 2.99 minutos. LC/MS (m/z) = 438 (M+H)<sup>+</sup>.  
 10 RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  7.78 (dd, J = 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 6.78 (t, J = 7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.07-3.17 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 4H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.42-1.72 (m, 6H).

#### EJEMPLO 4

15 8-((2,6-diclorobenciloxi)metil)-3-cicloheptil-[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]-piridina

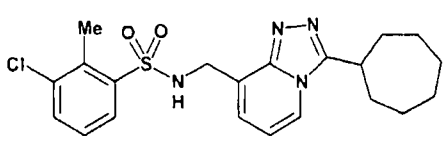


20 A una solución del compuesto 1D (50 mg, 0.204 mmol) en 1 ml de DMF se agregó hidruro de sodio (8.2 mg, 0.204 mmol, 60% en aceite mineral) a temperatura ambiente. Después de agitar por 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó bromuro de 2,6-  
 25 diclorobencilo (40 mg, 0.204 mmol). Después de la

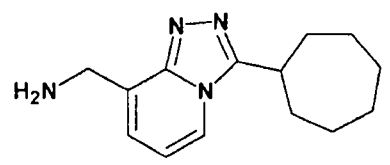
terminación de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C a temperatura ambiente por 1.5 horas, se apagó con agua, y luego se extrajo con acetato de etilo para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por medio de 5 cromatografía sobre gel de sílice (30-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el Ejemplo 4 como un aceite amarillo (46 mg, 56%). HPLC  $R_t$  (Método A): 3.53 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 404 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  7.81 (dd,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.25-7.21 10 (m, 1H), 6.83 (t,  $J$  = 7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.20-3.35 (m, 1H), 2.01-2.21 (m, 4H), 1.84-2.00 (m, 2H), 1.58-1.82 (m, 6H).

EJEMPLO 5

3-cloro-N-((3-cicloheptil-[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]piridin-8- 15 il)metil)-2-metilbencensulfonamida



Compuesto 5A. (3-cicloheptil-[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]piridin- 20 8-il)metanamina



A una solución del compuesto 1D (150 mg, 0.611 25 mmol) en 10 ml de diclorometano se agregó DIEA (0.425 ml,

- 3.055 mmol) y cloruro de metansulfonilo (140 mg, 1.22 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C a temperatura ambiente por 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se agitó a 0°C a temperatura ambiente por 2 horas.
- 5 Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en 5 ml de DMF, y luego se agregó azida de sodio (60 mg, 0.817 mmol).
- 10 La mezcla resultante se calentó a 50°C por 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el intermediario azido. El intermediario azido se disolvió en
- 15 15 ml de THF y 3 ml de agua. Se agregó PPh<sub>3</sub> unido a un polímero (3 mmol/g, 500 mg, 1.53 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50°C por 1 hora. El sólido resultante se filtró y el solvente se eliminó del filtrado para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 80%) como un aceite amarillo.
- 20 HPLC R<sub>t</sub> (Método A): 1.58 minutos. LC/MS (m/z) = 245 (M+H)<sup>+</sup>.

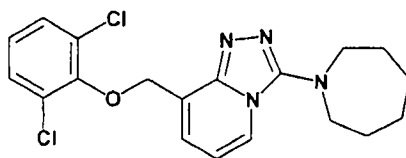
#### Ejemplo 5

- A una solución del compuesto 5A (35 mg, 0.143 mmol) 3 ml de diclorometano se agregó TEA (0.1 ml, 0.715 mmol) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencen-1-sulfonilo (96.8 mg, 0.430
- 25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó

por 2 horas a temperatura ambiente. A la terminación de este periodo, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidróxido de sodio 1 N, con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se  
 5 concentró para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice utilizando 20 a 100% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el Ejemplo 5 como un polvo amarillo claro (21.4 mg, 35%). HPLC  $R_t$  (Método A): 3.31 minutos. LC/MS  
 10 (m/z) = 433 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.51-6.72 (m, 2H), 4.54 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.1-3.3 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.52-2.22 (m, 12H).

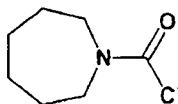
**EJEMPLO 6**

15 3-(azepan-1-il)-8-((2,6-diclorofenoxi)metil)-  
 [1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]-piridina



20

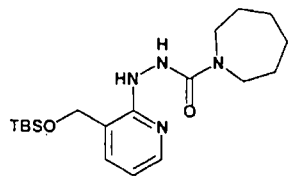
Compuesto 6A. cloruro de azepan-1-carbonilo



25

A una solución de azepan (2 g, 20.2 mmol) en 30 ml de tolueno anhidro se agregó DIEA (3.5 ml, 20.0 mmol) y piridina (1.63 ml, 20.2 mmol). La mezcla se enfrió a -10°C bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez a la temperatura  
5 prescrita, se burbujeó gas dióxido de carbono a través de la solución por 30 minutos, y luego se agregó una solución de cloruro de tionilo (1.74 ml, 24.0 mmol) en 10 ml de tolueno a -10°C. Después de la terminación de la adición, la mezcla de reacción se agitó por 1 hora mientras que la temperatura era  
10 mantenida bajo 10°C. La mezcla de reacción se diluyó luego con acetato de etilo, se lavó con solución de HCl 0.5 N fría y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título (2.76 g, 85%) como un aceite amarillo pálido.

15 **Compuesto 6B. N'-(3-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)azepan-1-carbohidrazida**



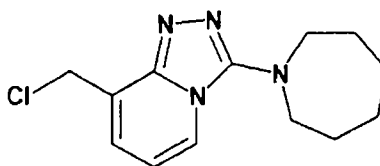
20

A una solución del compuesto 1A (1.7 g, 6.7 mmol) en 10 ml de diclorometano se agregó DIEA (2.33 ml, 13.4 mmol) y el compuesto 6A (1.3 g, 8.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 45°C por 6 horas, se  
25 enfrió a temperatura ambiente y se apagó con agua. Después

de que se eliminó el diclorometano con un evaporador rotatorio, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se  
5 trituró en acetato de etilo y hexanos para dar el compuesto del título (2.1 g, 83%) como un sólido blanco. HPLC  $R_t$  (Método A): 2.98 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 379 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Compuesto 6C. 3-(azepan-1-il)-8-(clorometil)-[1,2,4] triazolo[4,3- $\alpha$ ]piridina**

10



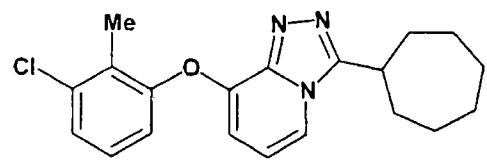
A una solución del compuesto 6B (1.5 g, 4.0 mmol)  
15 en 10 ml de tolueno anhidro se agregó POCl<sub>3</sub> (0.73 ml, 8.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C por 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se apagó con agua. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato  
20 de sodio y se concentró para proporcionar el material crudo. El material crudo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (50-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (307 mg, 29%) como un sólido amarillo pálido. HPLC  $R_t$  (Método A): 1.98 minutos.  
25 LC/MS ( $m/z$ ) = 265 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

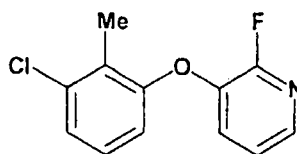
EJEMPLO 6

A una solución de 2,6-diclorofenol (107 mg, 0.66 mmol) en 3 ml de acetona anhidra se agregó carbonato de potasio (114 mg, 0.82 mmol) y el compuesto 6C (145 mg, 0.55 mmol) a temperatura ambiente. Después de la terminación de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 60°C por 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se apagó con agua. La acetona se eliminó a vacío, y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el Ejemplo 6 como un sólido blanco (185 mg, 86%). HPLC  $R_t$  (Método A): 3.35 minutos. LC/MS (m/z) = 391 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  7.77 (dd, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 7 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6 Hz, 4H), 1.83-1.91 (m, 4H), 1.71-1.78 (m, 4H).

EJEMPLO 7

8-(3-cloro-2-metilfenoxi)-3-cicloheptil-[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]piridina



**Compuesto 7A. 3-(3-cloro-2-metilfenoxi)-2-fluoropiridina**

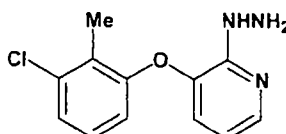
5 El ácido 3-cloro-2-metilfenilborónico (2 g, 11.74 mmol), 2-fluoro-3-hidroxipiridina (663 mg, 5.87 mmol), acetato de cobre (1.1 g, 5.87 mmol), piridina (2.4 ml, 29.35 mmol), y tamices moleculares de 4Å activados frescos (7 g) se combinaron en 100 ml de diclorometano en un matraz de fondo

10 redondo equipado con un tubo de secado (conectado al aire). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la terminación de este periodo, el sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un material crudo. El material crudo se

15 purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (5 a 10% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto 7A (1.08 g, 77%) como un polvo blanco. HPLC  $R_t$ : 3.61 minutos, LC/MS (m/z) = 238 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 7B. 1-(3-(3-cloro-2-metilfenoxi)piridin-2-il)hidrazina**

20

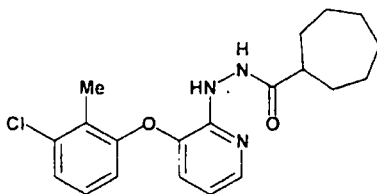


A una solución del compuesto 7A (500 mg, 2.1 mmol)

25 en 15 ml de dioxano se agregó hidrazina anhidra (0.529 ml,

16.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 3 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se analizó mediante LC/MS, que mostró que la reacción no era completa. Se agregó hidrazina adicional (0.529 ml, 16.8 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C toda la noche. A la terminación de este periodo, el solvente fue concentrado bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 7B (700 mg, 100%) como un sólido blanco. HPLC  $R_t$ : 1.89 minutos, LC/MS (m/z) = 250 (M+H)<sup>+</sup>.

10 **Compuesto 7C. N'-(3-(3-cloro-2-metilfenoxi)piridin-2-il)cicloheptan-carbohidrazida**



15

A una solución de ácido cicloheptilcarboxílico (896 mg, 6.3 mmol) en 40 ml de THF anhidro se agregó NMM (0.693 ml, 6.3 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0.83 ml, 6.3 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos, y la suspensión resultante se vació en una solución del compuesto 7B (524 mg, 2.1 mmol) en 20 ml de THF a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C por 1 hora, y el sólido resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el material crudo. El material  
25 crudo se purificó vía cromatografía sobre gel de sílice (5-

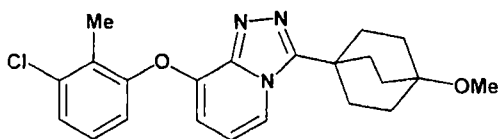
20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 92%) como un polvo blanco. HPLC  $R_t$  (Método A): 2.98 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 374 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 7

5 A una solución del compuesto 7C (700 mg, 1.87 mmol) en 20 ml de THF anhidro se agregó DIEA (2.6 ml, 15 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C por 30 minutos y luego se agregó diclorotrifenílfosforano (2.06 g, 6.18 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C a temperatura ambiente  
10 toda la noche. Después de este tiempo, el sólido blanco resultante se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (0 a 30% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó el Ejemplo 7 como un polvo blanco (630 mg, 94%). HPLC  $R_t$   
15 (Método A): 3.63 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 356 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 7.64 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 7 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.13-3.30 (m, 1H), 1.42-2.33 (m, 12H).

#### EJEMPLO 8

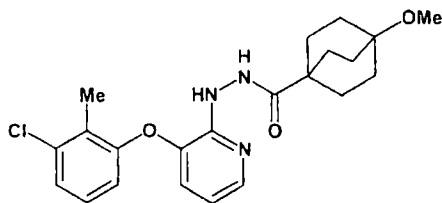
20 8-(3-cloro-2-metilfenoxi)-3-(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridina



25

Compuesto 8A. N'-(3-(3-cloro-2-metilfenoxi)piridin-2-il)-4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-carbohidrazida

5



A una solución agitada del ácido 4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (590 mg, 3.2 mmol; ver Adcock y Abeywickrema, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 2951-2957) en 8 ml de THF anhidro se agregaron NMM (0.423 ml, 3.8 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0.50 ml, 3.8 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C por 30 minutos, el compuesto 7B (800 mg, 3.2 mmol) se agregó a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C por 10 minutos seguido por 90 minutos a temperatura ambiente antes de que se apagara con agua. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (30 a 60% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto 8A como un sólido espumoso amarillo pálido (840 mg, 63%). HPLC  $R_t$  (Método A): 2.56 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 415 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 8

A una suspensión del compuesto 8A (420 mg, 1.0 mmol) en 5 ml de tolueno anhidro se agregó POCl<sub>3</sub> (0.275 ml,

25

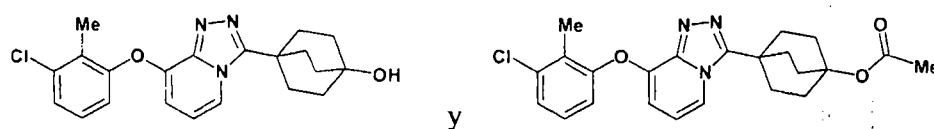
3.0 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 110°C por 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se apagó luego con agua. Después el pH se ajustó a alcalino con hidróxido de sodio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (20 a 50% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó el Ejemplo 8 como un sólido blanco (250 mg, 63%). HPLC  $R_t$  (Método A): 3.32 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 398 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.89 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.58 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.12 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.31 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.86 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 6H).

15

## EJEMPLOS 9 Y 10

4-(8-(3-cloro-2-metilfenoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]piridin-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-ol y acetato de 4-(8-(3-cloro-2-metilfenoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]piridin-3-il)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo, respectivamente

20



A una suspensión del Ejemplo 8 (290 mg, 0.73 mmol) en anhídrido acético anhidro (1 ml, 10.6 mmol) se agregó lentamente solución acuosa de HBr al 48% (0.7 ml, 6.2 mmol).

25

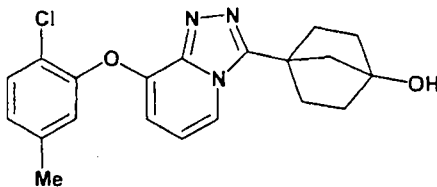
La reacción se calentó a 100°C por 20 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución NaOH 1 N, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante HPLC Preparativa dio el Ejemplo 9 (220 mg, 61%) y el Ejemplo 10 (9 mg, 3%), ambos como la sal de TFA.

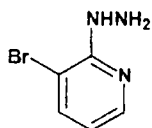
Ejemplo 9: HPLC  $R_t$  (Método A): 3.07 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 384 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.97 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 2.32 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.88 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 6H).

Ejemplo 10: HPLC  $R_t$  (Método A): 3.57 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 426 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.16 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 6.42 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 2.29-2.35 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 6H), 2.00 (s, 3H).

## EJEMPLO 11

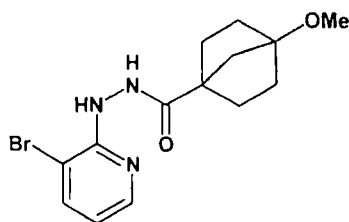
4-(8-(2-cloro-5-metilfenoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]piridin-3-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-ol



**Compuesto 11A. 3-bromo-2-hidrazinilpiridina**

5           A una solución de 2-cloro-3-bromopiridina (14.5 g, 75.1 mmol) en 100 ml de dioxano se agregó hidrazina anhidra (35.4 ml, 1127 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 15 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de que la mayor parte del  
10           solvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. La recristalización en acetato de etilo y hexanos dio el compuesto 11A (12.9 g, 91%) como un sólido. LC/MS (m/z) = 188 (M+H)<sup>+</sup>.

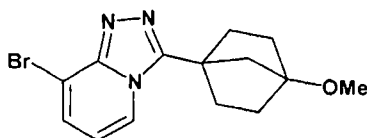
15   **Compuesto 11B. N'-(3-bromopiridin-2-il)-4-metoxibiciclo[2.2.1]heptan-1-carbohidrazida**



20           A una solución agitada del ácido 4-metoxibiciclo[2.2.1]heptan-1-carboxílico (4.7 g, 27.6 mmol; ver Adcock, Abeywickrema y Kok, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1387-  
25   1397) en 90 ml de THF anhidro se agregaron NMM (3.6 ml, 32.7

mmol) y cloroformiato de isobutilo (4.3 ml, 32.7 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C por 30 minutos, luego se agregó el compuesto 11A (5.2 g, 27.7 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C por 30 minutos, seguido por 5 horas a temperatura ambiente antes de que se apagara con agua. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (10-50% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto 11B como un sólido espumoso amarillo pálido (7.0 g, 75%). HPLC  $R_t$  (Método A): 1.25 minutos. LC/MS (m/z) = 340 (M+H)<sup>+</sup>.

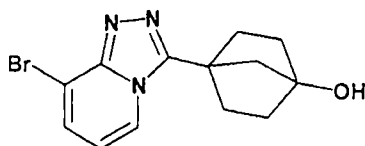
Compuesto 11C. 8-bromo-3-(4-metoxibiciclo[2.2.2]heptan-1-il)-[1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina



Al compuesto 11B (700 mg, 2.1 mmol) en 14 ml de  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotolueno anhidro se agregó ácido acético glacial (3 ml, 52.5 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry, Biotage) a 200°C por 30 minutos. Un total de 7 g del compuesto 11B fueron repetidos en 10 corridas. Las

mezclas de reacción fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con hidróxido de sodio 1N, con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (20 a 80% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto 11C como un sólido blanco (5.7 g, 86%). HPLC  $R_t$  (Método A): 2.07 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 323 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

10 **Compuesto 11D. 4-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-ol**



15 El compuesto 11C (500.0 mg, 1.55 mmol) se disolvió lentamente en solución acuosa de HBr al 48% (8 ml, 70.7 mmol), seguido por la adición de anhídrido acético (3.4 ml, 36 mmol). La reacción se calentó a 120°C por 14 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidróxido de sodio 1N, con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (100% de acetato de etilo hasta 20 5% de metanol en acetato de etilo) proporcionó el 25

compuesto 11D (445 mg, 93%) como un sólido blanco.  
HPLC  $R_t$  (Método A): 1.59 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 308  
( $m+H$ ).

### 5 Ejemplo 11

A una solución del compuesto 11D (30 mg, 0.097 mmol) en 0.5 ml de DMF anhidra se agregaron 2-cloro-5-metifenol (69 mg, 0.49 mmol) y polvo de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  anhidro (159 mg, 0.49 mmol). La reacción se llevó a  
10 cabo en un reactor de microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry, Biotage) a 180°C por 3.4 horas. Se agregaron 2-cloro-5-metilfenol (69 mg, 0.49 mmol) y polvo de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  anhidro (159 mg, 0.49 mmol) adicionales, y la reacción se corrió a 180°C por  
15 otras 3 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, se lavó con hidróxido de sodio 1N, con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el Ejemplo 11 como un sólido blanco (31  
20 mg, 66%) como la sal de TFA. HPLC  $R_t$  (método A): 2.90 minutos. LC/MS ( $m/z$ ) = 370 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  
 $\delta$  7.84 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H),  
25

1.86-2.03 (m, 4H).

EJEMPLOS 12 AL 183

Los Ejemplos 12 al 183 en la Tabla 1 fueron  
sintetizados de acuerdo a los procedimientos  
5 descritos en los Ejemplos 1 al 11, los esquemas, y  
mediante otros métodos similares conocidos por una  
persona experta en la técnica, con  
otros reactivos apropiados.

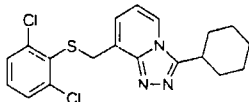
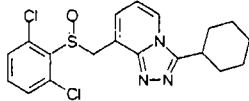
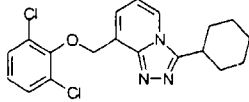
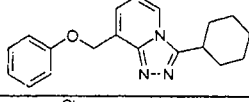
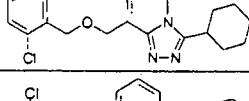
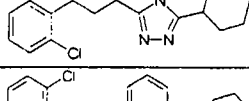
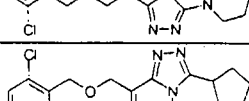
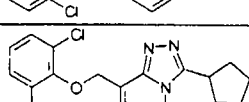
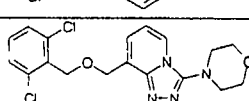
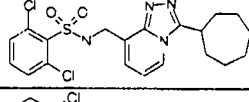
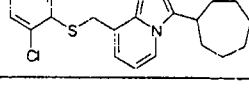
10

15

20

25

TABLA 1

| Ejemplo | Estructura                                                                          | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| 12      |    | 392              | 96              |
| 13      |    | 408              | 95              |
| 14      |    | 376              | 98              |
| 15      |    | 308              | 98              |
| 16      |    | 390              | 98              |
| 17      |   | 374              | 98              |
| 18      |  | 391              | 98              |
| 19      |  | 376              | 98              |
| 20      |  | 362              | 95              |
| 21      |  | 393              | 98              |
| 22      |  | 453              | 95              |
| 23      |  | 406              | 97              |

5

10

15

20

25

| Ejemplo | Estructura | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|------------|------------------|-----------------|
| 24      |            | 438              | 95              |
| 25      |            | 350              | 95              |
| 26      |            | 407              | 98              |
| 27      |            | 376              | 98              |
| 28      |            | 439              | 97              |
| 29      |            | 390              | 95              |
| 30      |            | 404              | 97              |
| 31      |            | 439              | 95              |
| 32      |            | 445              | 98              |
| 33      |            | 444              | 95              |
| 34      |            | 444              | 98              |
| 35      |            | 340              | 84.9            |

nn221

| Ejemplo | Estructura | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|------------|------------------|-----------------|
| 36      |            | 358              | 95.9            |
| 37      |            | 356              | 87.0            |
| 38      |            | 390              | 98.1            |
| 39      |            | 424              | 100.0           |
| 40      |            | 336              | 100.0           |
| 41      |            | 364              | 100.0           |
| 42      |            | 356              | 97.6            |
| 43      |            | 390              | 100.0           |
| 44      |            | 340              | 87.9            |
| 45      |            | 356              | 94.4            |

5

10

15

20

25

| Ejemplo | Estructura | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|------------|------------------|-----------------|
| 46      |            | 370              | 89.1            |
| 47      |            | 390              | 100.0           |
| 48      |            | 372              | 80.5            |
| 49      |            | 373              | 82.3            |
| 50      |            | 370              | 100.0           |
| 51      |            | 406              | 100.0           |
| 52      |            | 373              | 89.5            |
| 53      |            | 374              | 100.0           |
| 54      |            | 360              | 89.0            |
| 55      |            | 378              | 97.8            |

5

10

15

20

25

| Ejemplo | Estructura | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|------------|------------------|-----------------|
| 56      |            | 396              | 100.0           |
| 57      |            | 394              | 100.0           |
| 58      |            | 428              | 100.0           |
| 59      |            | 462              | 100.0           |
| 60      |            | 428              | 96.7            |
| 61      |            | 390              | 100.0           |
| 62      |            | 428              | 96.4            |
| 63      |            | 374              | 100.0           |
| 64      |            | 402              | 100.0           |
| 65      |            | 388              | 100.0           |

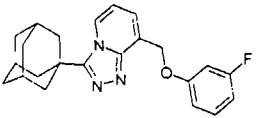
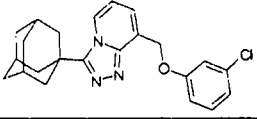
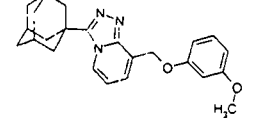
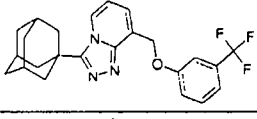
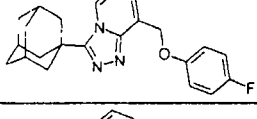
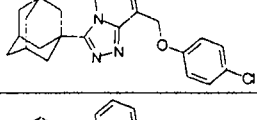
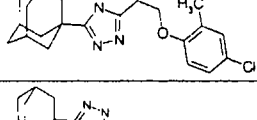
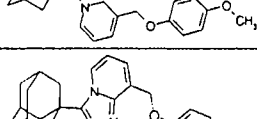
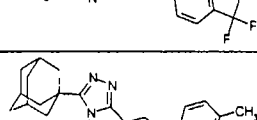
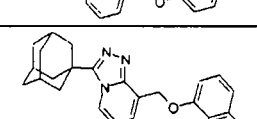
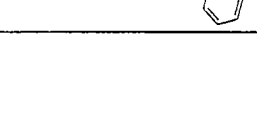
5

10

15

20

25

| Ejemplo | Estructura                                                                          | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| 66      |    | 378              | 97.2            |
| 67      |    | 394              | 100.0           |
| 68      |    | 390              | 100.0           |
| 69      |    | 428              | 100.0           |
| 70      |    | 378              | 100.0           |
| 71      |   | 394              | 100.0           |
| 72      |  | 408              | 97.4            |
| 73      |  | 390              | 100.0           |
| 74      |  | 428              | 100.0           |
| 75      |  | 374              | 100.0           |
| 76      |  | 410              | 100.0           |

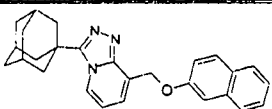
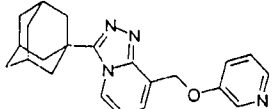
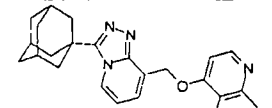
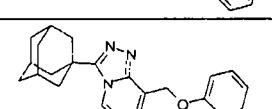
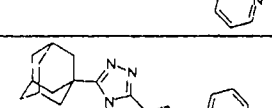
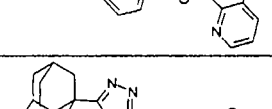
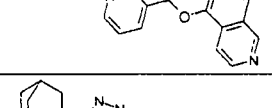
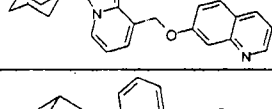
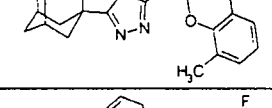
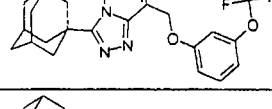
5

10

15

20

25

| Ejemplo | Estructura                                                                          | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| 77      |    | 410              | 93.7            |
| 78      |    | 361              | 93.2            |
| 79      |    | 412              | 100.0           |
| 80      |    | 412              | 100.0           |
| 81      |    | 412              | 100.0           |
| 82      |   | 412              | 100.0           |
| 83      |  | 412              | 100.0           |
| 84      |  | 408              | 100.0           |
| 85      |  | 444              | 100.0           |
| 86      |  | 411              | 100.0           |

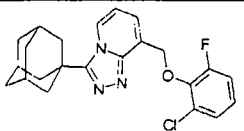
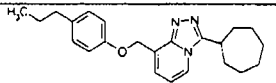
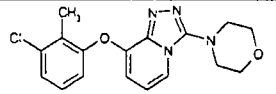
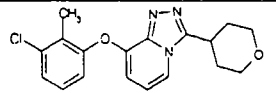
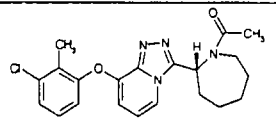
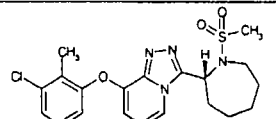
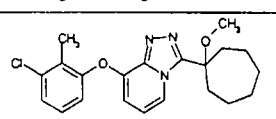
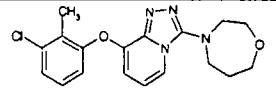
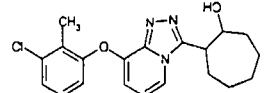
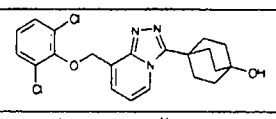
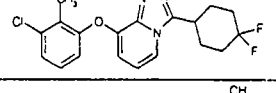
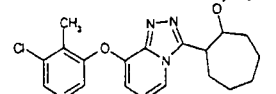
5

10

15

20

25

| Ejemplo | Estructura                                                                          | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| 87      |    | 412              | 100.0           |
| 88      |    | 364              | 98              |
| 89      |    | 345              | 96              |
| 90      |    | 344              | 96              |
| 91      |    | 399              | 97              |
| 92      |    | 435              | 97              |
| 93      |   | 386              | 98              |
| 94      |  | 359              | 96              |
| 95      |  | 372              | 95              |
| 96      |  | 418              | 98              |
| 97      |  | 378              | 98              |
| 98      |  | 386              | 96              |

5

10

15

20

25

| Ejemplo | Estructura | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|------------|------------------|-----------------|
| 99      |            | 341              | 96              |
| 100     |            | 350              | 99              |
| 101     |            | 370              | 99              |
| 102     |            | 322              | 96              |
| 103     |            | 350              | 99              |
| 104     |            | 358              | 94              |
| 105     |            | 370              | 99              |
| 106     |            | 336              | 99              |
| 107     |            | 350              | 98              |
| 108     |            | 370              | 95              |
| 109     |            | 370              | 99              |
| 110     |            | 340              | 96              |
| 111     |            | 336              | 96              |

5

10

15

20

25

| Ejemplo | Estructura | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|------------|------------------|-----------------|
| 112     |            | 404              | 98              |
| 113     |            | 356              | 97              |
| 114     |            | 400              | 96              |
| 115     |            | 396              | 95              |
| 116     |            | 396              | 97              |
| 117     |            | 377              | 95              |
| 118     |            | 380              | 97              |
| 119     |            | 378              | 97              |
| 120     |            | 408              | 97              |
| 121     |            | 446              | 95              |

5

10

15

20

25

| Ejemplo | Estructura | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|------------|------------------|-----------------|
| 122     |            | 402              | 95              |
| 123     |            | 447              | 95              |
| 124     |            | 370              | 100             |
| 125     |            | 404              | 100             |
| 126     |            | 390              | 95              |
| 127     |            | 384              | 90              |
| 128     |            | 384              | 97              |
| 129     |            | 354              | 97              |
| 130     |            | 370              | 97              |
| 131     |            | 398              | 95              |
| 132     |            | 368              | 95              |
| 133     |            | 384              | 95              |

5

10

15

20

25

| Ejemplo | Estructura | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|------------|------------------|-----------------|
| 134     |            | 370              | 94              |
| 135     |            | 406              | 97              |
| 136     |            | 340              | 96              |
| 137     |            | 356              | 97              |
| 138     |            | 350              | 97              |
| 139     |            | 350              | 98              |
| 140     |            | 370              | 95              |
| 141     |            | 386              | 96              |
| 142     |            | 420              | 95              |
| 143     |            | 434              | 96              |
| 144     |            | 384              | 99              |
| 145     |            | 390              | 95              |
| 146     |            | 428              | 96              |



5

10

15

20

25

| Ejemplo | Estructura | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|------------|------------------|-----------------|
| 161     |            | 337              | 97              |
| 162     |            | 354              | 97              |
| 163     |            | 364              | 98              |
| 164     |            | 440              | 90              |
| 165     |            | 438              | 95              |
| 166     |            | 396              | 95              |
| 167     |            | 412              | 96              |
| 168     |            | 384              | 95              |
| 169     |            | 398              | 95              |
| 170     |            | 412              | 96              |
| 171     |            | 412              | 95              |
| 172     |            | 412              | 95              |
| 173     |            | 398              | 96              |

5

10

15

20

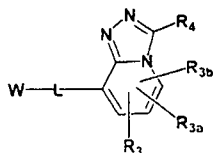
25

| Ejemplo | Estructura | LC/MS Masa (M+H) | (%) pureza HPLC |
|---------|------------|------------------|-----------------|
| 174     |            | 354              | 95              |
| 175     |            | 396              | 97              |
| 176     |            | 388              | 95              |
| 177     |            | 388              | 96              |
| 178     |            | 424              | 97              |
| 179     |            | 410              | 95              |
| 180     |            | 372              | 97              |
| 181     |            | 404              | 97              |
| 182     |            | 368              | 97              |
| 183     |            | 336              | 98              |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

5



(I)

los enantiómeros, los diastereoisómeros, solvatos,  
sales o profármacos de los mismos caracterizado  
10 porque:

W es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o  
heterociclilo, todos los cuales pueden estar  
opcionalmente sustituidos con  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  son independientemente  
15 hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -  
CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -  
NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi,  
ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, ariltio,  
arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino,  
20 heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo,  
en donde el grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo  
puede estar opcionalmente sustituido con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ ,  
y  $R_{7c}$ ;

o alternativamente cualesquiera dos de  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  
25  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  pueden ser tomados conjuntamente para formar un

arilo fusionado, heteroarilo, anillo de heterociclilo o anillo de espiro-heterociclilo;

L es un enlace, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, alquenido, cicloalquilo, NR<sub>5</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>,  
 5 OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, N(R<sub>5</sub>)CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>N(R<sub>5</sub>),  
 SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>, SOCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>,  
 CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>,  
 COCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CO, CONR<sub>5</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO,  
 CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO<sub>2</sub>, con la condición de que L no sea un enlace  
 10 cuando W es fenilo,

R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> y R<sub>2c</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

o alternativamente cualesquiera dos de R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, y R<sub>2c</sub> pueden ser tomados conjuntamente con el átomo al cual  
 15 están enlazados para formar un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con halógeno o anillo de heterociclilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, haloalquilo,  
 20 cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenido, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, el heteroarilo o el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>,  
 25 R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

$R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -

5 OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; o

$R_4$  es cicloalquilo, diferente de

10 biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo,

15 amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; o

$R_4$  es heterociclilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

20 seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente

25 sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

$R_5$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo,  $\text{COR}_{2a}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}_{2a}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_{2a}$ , o  $\text{SO}_2\text{R}_{2a}$ ;

$R_6$ , en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; y

$R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ , en cada aparición, 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,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$  o tiol.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

W es arilo, cicloalquilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_{2a}$ ,  $-\text{CONR}_2\text{R}_{2a}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_{2a}$ ,  $-\text{SOR}_{2a}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_{2a}$ ,  $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{NR}_2\text{CO}_2\text{R}_6$ , alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo,

haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con  $R_7$ ,

5  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

$L$  es un enlace,  $O$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $NR_2$ ,  $CR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}$ ,  $SO_2NR_2$ ,  $OCR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}O$ ,  $SCR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}S$ ,  $SOCR_2R_{2a}$ ,  $SO_2CR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}$ ,  $CR_2R_{2a}SCR_{2b}R_{2c}$ ,  $CR_2R_{2a}SO_2CR_{2b}R_{2c}$ ,  $SO_2NR_2CR_{2a}R_{2b}$  o  $CONR_5CR_{2a}R_{2b}$ ;

10  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  y  $R_{2c}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son independientemente hidrógeno, halógeno,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R_{2a}$ ,  $-CONR_2R_{2a}$ ,  $-SO_2NR_2R_{2a}$ ,  $-SOR_{2a}$ ,  $-SO_2R_{2a}$ ,  $-NR_2SO_2R_6$ ,  $-NR_2CO_2R_6$ , alquilo, haloalquilo, 15 cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, el heteroarilo o el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,

20  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

$R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OH$ ,  $-OR_6$ ,  $-SR_6$ ,  $-OCOR_6$ ,  $-CN$ ,  $-NR_5COR_6$ ,  $-NR_5SO_2R_6$ ,  $-COR_6$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-CO_2H$ , -

25  $ONR_2R_{2a}$ ,  $-CONR_2R_{2a}$ ,  $-NR_5CO_2R_6$ ,  $-SO_2R_6$ , alquilo, alcoxi, arilo,

amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; o

$R_4$  es cicloalquilo, diferente de  
 5 biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo,  
 10 amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; o

$R_4$  es heterociclilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  
 15 seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
 20 sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; o

$R_5$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, COR<sub>2a</sub> o CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>;

$R_6$ , en cada aparición, es independientemente  
 25 alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales

pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;  
y

$R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ , en cada aparición, son  
independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo,  
5 ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo,  
cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi,  
amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo,  
heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi,  
ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo,  
10 alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO<sub>2</sub>, -CN o  
tiol.

3. El compuesto de conformidad con la  
reivindicación 1, caracterizado porque:

W es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o  
15 heterociclilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente  
sustituidos con  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  son independientemente  
hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -  
SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo,  
20 alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio,  
arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino,  
heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde  
los grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar  
opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$  y  $R_{7c}$ ;

25 L es un enlace, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>,

$CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}$ ,  $OCR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}O$ ,  $SCR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}S$ ,  $CR_2R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}$ ,  
 $CR_2R_{2a}SCR_{2b}R_{2c}$ ,  $CR_2R_{2a}SO_2CR_{2b}R_{2c}$  o  $SO_2NR_2CR_{2a}R_{2b}$ ;

$R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  y  $R_{2c}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

5  $R_3$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo  
 10 o heterociclilo, en donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituido con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

$R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o  
 15 más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

20 o

$R_4$  es cicloalquilo, diferente de biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -  
 25 OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,

alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

o

5  $R_4$  es heterociclilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OH$ ,  $-OR_6$ ,  $-SR_6$ ,  $-OCOR_6$ ,  $-CN$ ,  $-COR_6$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-CO_2H$ ,  $-OCONR_2R_{2a}$ ,  $-CONR_2R_{2a}$ ,  $-SO_2R_6$ , alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o  
10 heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

$R_6$ , en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales  
15 pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;  
y

$R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ , en cada aparición, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo,  
20 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino,  $-OH$ , hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino,  $-NO_2$ ,  $-CN$  o  
25 tiol.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

W es arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$ ;

5  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

L es un enlace, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub> o CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>;

15  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  y  $R_{2c}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

$R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, 25 los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o

más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>,  
-OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,  
alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo,  
donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo  
5 pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;  
o

R<sub>4</sub> es cicloalquilo, diferente de  
biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales  
pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más  
10 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -  
OCOR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,  
alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo,  
donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo  
pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;  
15 o

R<sub>4</sub> es heterociclilo, los cuales pueden estar  
opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  
seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -  
COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo,  
20 alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el  
alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden  
estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente  
alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales  
25 pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

y

$R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ , en cada aparición, son  
independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo,  
ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo,  
5 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi,  
amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo,  
heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi,  
ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo,  
alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO<sub>2</sub>, -CN o  
10 tiol.

5. El compuesto de conformidad con la  
reivindicación 1, caracterizado porque:

W es arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar  
opcionalmente sustituidos con  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$ ;

15  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  son independientemente  
hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alquilo,  
haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi,  
alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo,  
arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o  
20 heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo  
pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

L es un enlace, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>,  
CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub> o CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>;

$R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  y  $R_{2c}$  son independientemente hidrógeno,  
25 halógeno, alquilo o haloalquilo;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

$R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; o

$R_4$  es cicloalquilo, diferente de biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; o

$R_4$  es heterociclilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,

-CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

5           R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;  
y

          R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>, en cada aparición, son  
10 independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi,  
15 ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO<sub>2</sub>, -CN o tiol.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

20           W es arilo, el cual está opcionalmente sustituido con R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> y R<sub>1d</sub>;

          R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> y R<sub>1d</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio,  
25 ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino,

heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

L es un enlace, O, S, SO,  $SO_2$ ,  $CR_2R_{2a}$ ,  $OCR_2R_{2a}$ ,  
 5  $CR_2R_{2a}O$ ,  $SO_2NR_2CR_{2a}R_{2b}$  o  $CR_2R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}$ ;

$R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  y  $R_{2c}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo,  
 10 alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulforilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

15  $R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo,  
 20 alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; o

$R_4$  es cicloalquilo, diferente de biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más  
 25 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN,

-COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

5           R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; y

          R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>, en cada aparición, son  
10 independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi,  
15 ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO<sub>2</sub>, -CN o tiol.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

20           W es arilo, el cual está opcionalmente sustituido con R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> y R<sub>1d</sub>;

          R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> y R<sub>1d</sub> son hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo,  
25 alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o

heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

L es un enlace, O, S,  $CR_2R_{2a}$ ,  $OCR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}O$  o  $CR_2R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}$ ;

5  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  y  $R_{2c}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, 10 arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

$R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales puede estar opcionalmente sustituidos con uno o 15 más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$  y  $R_{7c}$ ; o

20  $R_4$  es cicloalquilo, diferente de biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, alquilo, alcoxi, arilo, amino, 25 heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo,

heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$  y  $R_{7c}$ ;

$R_6$ , en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

5  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ , en cada aparición, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, 10 heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO<sub>2</sub>, -CN o tiol.

8. El compuesto de conformidad con la 15 reivindicación 1, caracterizado porque:

W es fenilo, el cual está opcionalmente sustituido con  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo, haloalquilo, 20 cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

L es O, S, SCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O o CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son independientemente hidrógeno, 25 halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo,

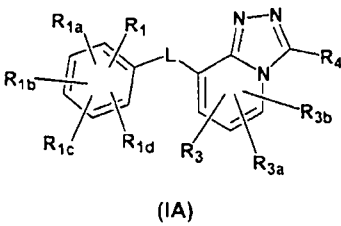
alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R<sub>4</sub> es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -CN, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>, en cada aparición, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, amino, -OH, hidroxialquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, alquiltio, arilalquiltio, -NO<sub>2</sub>, o -CN.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula IA:



25 en donde:

L se selecciona de O, S,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  y  $\text{SO}_2\text{NHCH}_2$ ; y

$\text{R}_3$ ,  $\text{R}_{3a}$  y  $\text{R}_{3b}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , alquilo o alcoxilo; o

en donde:

5  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_{1a}$ ,  $\text{R}_{1b}$ ,  $\text{R}_{1c}$  y  $\text{R}_{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

L es O;

10  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_{3a}$  y  $\text{R}_{3b}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o halógeno; y

$\text{R}_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH,  $\text{OCOR}_6$ ,

15 haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heterociclilo; y

$\text{R}_6$ , en cada aparición es independientemente alquilo, o cicloalquilo; o

en donde

L se selecciona de O,  $\text{OCH}_2$  y  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ;

20  $\text{R}_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, - $\text{OR}_6$ , - $\text{SR}_6$ , - $\text{OCOR}_6$ , -CN, - $\text{NR}_5\text{COR}_6$ , - $\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_6$ , - $\text{COR}_6$ , - $\text{CO}_2\text{R}_6$ , - $\text{CO}_2\text{H}$ , - $\text{OCONR}_2\text{R}_{2a}$ , - $\text{CONR}_2\text{R}_{2a}$ , - $\text{NR}_5\text{CO}_2\text{R}_6$ , - $\text{SO}_2\text{R}_6$ , alquilo, alcoxi, arilo, 25 amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi,

arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; o

$R_4$  es cicloalquilo, diferente de  
biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales  
5 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más  
sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OH$ ,  $-OR_6$ ,  $-SR_6$ ,  
 $-OCOR_6$ ,  $-CN$ ,  $-NR_5COR_6$ ,  $-NR_5SO_2R_6$ ,  $-COR_6$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-CO_2H$ ,  $-$   
 $CONR_2R_{2a}$ ,  $-CONR_2R_{2a}$ ,  $-NR_5CO_2R_6$ ,  $-SO_2R_6$ , alquilo, alcoxi, arilo,  
amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi,  
10 arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; y

$R_6$ , en cada aparición, es independientemente  
alquilo o cicloalquilo; o  
en donde:

15  $L$  se selecciona de  $O$ ,  $OCH_2$  y  $CH_2OCH_2$ ;

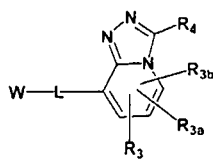
$R_4$  es un cicloalquilo fusionado o unido en puente,  
diferente de biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo,  
los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o  
más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OH$ ,  $-OR_6$ ,  $-SR_6$ ,  
20  $-OCOR_6$ ,  $-CN$ ,  $-NR_5COR_6$ ,  $-NR_5SO_2R_6$ ,  $-COR_6$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-CO_2H$ ,  $-$   
 $CONR_2R_{2a}$ ,  $-CONR_2R_{2a}$ ,  $-NR_5CO_2R_6$ ,  $-SO_2R_6$ , alquilo, alcoxi, arilo,  
amino, heterociclilo o heteroarilo, donde el alquilo, alcoxi,  
arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; y

25  $R_6$ , en cada aparición, es independientemente alquilo

o cicloalquilo.

10. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

5 11. Un método para el tratamiento, prevención o retraso de la progresión de una enfermedad que requiere terapia con el inhibidor de la 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I, que comprende administrar a un paciente mamífero en necesidad de tratamiento, una cantidad  
10 terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I



(I)

15 los enantiómeros, los diastereoisómeros, solvatos, sales o profármacos de los mismos caracterizado porque:

W es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$ ;

20  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino,  
25 aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo

o heterociclilo, en donde el grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

o alternativamente cualesquiera dos de  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$  y  $R_{1c}$  pueden ser tomados conjuntamente para formar un arilo fusionado, heteroarilo, anillo de heterociclilo o anillo de espiro-heterociclilo;

$L$  es un enlace,  $O$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ , alqueno, cicloalquilo,  $NR_5$ ,  $CR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}$ ,  $SO_2NR_2$ ,  $OCR_2R_{2a}$ ,  $OCR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}$ ,  $CR_2R_{2a}O$ ,  $CR_{2b}R_{2c}CR_2R_{2a}O$ ,  $N(R_5)CR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}N(R_5)$ ,  $SCR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}S$ ,  $CR_2R_{2a}SO$ ,  $CR_2R_{2a}SO_2$ ,  $SOCR_2R_{2a}$ ,  $SO_2CR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}$ ,  $CR_2R_{2a}SCR_{2b}R_{2c}$ ,  $CR_2R_{2a}SO_2CR_{2b}R_{2c}$ ,  $SO_2NR_2CR_{2a}R_{2b}$ ,  $COCR_2R_{2a}$ ,  $CR_2R_{2a}CO$ ,  $CONR_5CR_{2a}R_{2b}$ ,  $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}S$ ,  $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}SO$ ,  $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}SO_2$ , con la condición de que  $L$  no sea un enlace cuando  $W$  es fenilo,

$R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  y  $R_{2c}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

o alternativamente cualesquiera dos de  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ , y  $R_{2c}$  pueden ser tomados conjuntamente con el átomo al cual están enlazados para formar un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con halógeno o anillo de heterociclilo;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son independientemente hidrógeno, halógeno,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R_{2a}$ ,  $-CONR_2R_{2a}$ ,  $-SO_2NR_2R_{2a}$ ,  $-SOR_{2a}$ ,  $-SO_2R_{2a}$ ,  $-NR_2SO_2R_6$ ,  $-NR_2CO_2R_6$ , alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alqueno, haloalcoxi,

alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, el heteroarilo o el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,

5  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

$R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OH$ ,  $-OR_6$ ,  $-SR_6$ ,  $-OCOR_6$ ,  $-CN$ ,  $-NR_5COR_6$ ,  $-NR_5SO_2R_6$ ,  $-COR_6$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-CO_2H$ , -

10  $CONR_2R_{2a}$ ,  $-CONR_2R_{2a}$ ,  $-NR_5CO_2R_6$ ,  $-SO_2R_6$ , alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; o

$R_4$  es cicloalquilo, diferente de  
15 biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OH$ ,  $-OR_6$ ,  $-SR_6$ ,  $-OCOR_6$ ,  $-CN$ ,  $-NR_5COR_6$ ,  $-NR_5SO_2R_6$ ,  $-COR_6$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CONR_2R_{2a}$ ,  $-CONR_2R_{2a}$ ,  $-NR_5CO_2R_6$ ,  $-SO_2R_6$ , alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos  
20 alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; o

$R_4$  es heterociclilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  
25 seleccionados de halógeno,  $-OH$ ,  $-OR_6$ ,  $-SR_6$ ,  $-OCOR_6$ ,  $-CN$ , -

NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -  
 NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo  
 o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo,  
 heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
 5 sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

R<sub>5</sub>, en cada aparición, es independientemente  
 hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, COR<sub>2a</sub>,  
 CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, o SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>;

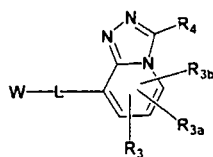
R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente  
 10 alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales  
 pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;  
 y

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>, en cada aparición, son  
 independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo,  
 15 ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo,  
 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi,  
 amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo,  
 heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi,  
 ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo,  
 20 alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO<sub>2</sub>, -CN o  
 tiol.

12. Un método para el tratamiento, prevención o  
 retraso de la progresión de la diabetes, hiperglucemia,  
 obesidad, dislipidemia, hipertensión, deterioro cognoscitivo,  
 25 artritis reumatoide, osteoartritis, glaucoma y síndrome

metabólico, que comprende administrar a un paciente mamífero en necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I

5



(I)

los enantiómeros, los diastereoisómeros, solvatos, sales o profármacos de los mismos caracterizado porque:

10 W es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -  
 15 SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el grupo arilo, heteroarilo o  
 20 heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

o alternativamente cualesquiera dos de  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$  y  $R_{1c}$  pueden ser tomados conjuntamente para formar un arilo fusionado, heteroarilo, anillo de heterociclilo o anillo de  
 25 espiro-heterociclilo;

L es un enlace, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, alqueno, cicloalquilo, NR<sub>5</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, N(R<sub>5</sub>)CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>N(R<sub>5</sub>), SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>, SOCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>,  
 5 CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, COCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CO, CONR<sub>5</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO<sub>2</sub>, con la condición de que L no sea un enlace cuando W es fenilo,

R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub> y R<sub>2c</sub> son independientemente hidrógeno,  
 10 halógeno, alquilo o haloalquilo;

o alternativamente cualesquiera dos de R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, y R<sub>2c</sub> pueden ser tomados conjuntamente con el átomo al cual están enlazados para formar un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con halógeno o anillo de heterociclilo;

15 R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alqueno, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo,  
 20 arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el arilo, el heteroarilo o el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

R<sub>4</sub> es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo,  
 25 los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o

más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>,  
 -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -  
 OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo,  
 amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos  
 5 alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden  
 estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; o

R<sub>4</sub> es cicloalquilo, diferente de  
 biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales  
 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más  
 10 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -  
 OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -  
 OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo,  
 amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos  
 alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden  
 15 estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; o

R<sub>4</sub> es heterociclilo, los cuales pueden estar  
 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  
 seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -  
 NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -  
 20 NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo  
 o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo,  
 heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
 sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

R<sub>5</sub>, en cada aparición, es independientemente  
 25 hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, COR<sub>2a</sub>,

CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, o SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>;

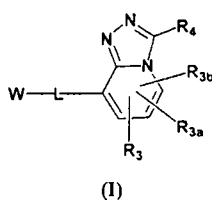
R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

5 y

R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>, en cada aparición, 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<sub>2</sub>, -CN o tiol.

15 13. Un método para inhibir la enzima 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I, que comprende administrar a un paciente mamífero en necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I

20



(I)

los enantiómeros, los diastereoisómeros, solvatos, sales o  
25 profármacos de los mismos caracterizado porque:

W es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$ ;

$R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  son independientemente  
 5 hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo  
 10 o heterociclilo, en donde el grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

o alternativamente cualesquiera dos de  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$  y  $R_{1d}$  pueden ser tomados conjuntamente para formar un  
 15 arilo fusionado, heteroarilo, anillo de heterociclilo o anillo de espiro-heterociclilo;

L es un enlace, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, alquenilo, cicloalquilo, NR<sub>5</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, OCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>O, N(R<sub>5</sub>)CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>N(R<sub>5</sub>),  
 20 SCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>, SOCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>OCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SCR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>SO<sub>2</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, COCR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CO, CONR<sub>5</sub>CR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>S, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO, CR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>CR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>SO<sub>2</sub>, con la condición de que L no sea un enlace cuando W es fenilo,

25  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  y  $R_{2c}$  son independientemente hidrógeno,

halógeno, alquilo o haloalquilo;

o alternativamente cualesquiera dos de  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  
y  $R_{2c}$  pueden ser tomados conjuntamente con el átomo al cual  
están enlazados para formar un cicloalquilo, cicloalquilo

5 sustituido con halógeno o anillo de heterociclilo;

$R_3$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son independientemente hidrógeno,  
halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -SOR<sub>2a</sub>,  
-SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, haloalquilo,  
cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi,  
10 alquiltio, ariltio, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo,  
arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o  
heterociclilo, donde el arilo, el heteroarilo o el  
heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  
 $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ;

15  $R_4$  es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo,  
los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o  
más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>,  
-OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -  
OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo,  
20 amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos  
alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden  
estar opcionalmente sustituidos con  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_{7b}$ , y  $R_{7c}$ ; o

$R_4$  es cicloalquilo, diferente de  
biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales  
25 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más

sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -  
 OCOR<sub>6</sub>, -CN, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -  
 OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo,  
 amino, heterociclilo o heteroarilo, en donde los grupos  
 5 alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden  
 estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>; o

R<sub>4</sub> es heterociclilo, los cuales pueden estar  
 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  
 seleccionados de halógeno, -OH, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -OCOR<sub>6</sub>, -CN, -  
 10 NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -OCONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, -  
 NR<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo  
 o heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi, arilo,  
 heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente  
 sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;

15 R<sub>5</sub>, en cada aparición, es independientemente  
 hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, COR<sub>2a</sub>,  
 CO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>, o SO<sub>2</sub>R<sub>2a</sub>;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente  
 alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales  
 20 pueden estar opcionalmente sustituidos con R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>;  
 y

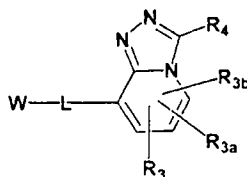
R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, y R<sub>7c</sub>, en cada aparición, son independientemente  
 halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi,  
 arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo,  
 25 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi,

amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo,  
heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi,  
ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo,  
alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO<sub>2</sub>, -CN o  
5 tiol.

## RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan los nuevos compuestos que son inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I. Los inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I son útiles en el tratamiento, prevención o retardo de la progresión de enfermedades que requieren terapia con inhibidor de la 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I. Estos nuevos compuestos tienen la estructura:

10



(I)

15 o los estereoisómeros o profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde W, L, R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen en la presente.

00268

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>05 February 2007 (05.02.2007)                | <b>RECEIVED</b><br><b>BMS PATENT LAW</b><br>BOGIE, Terence, J.<br>Bristol-Myers Squibb Company<br>P.O. Box 4000<br>Princeton, New Jersey 08543-4000<br>ETATS-UNIS<br><b>Due Date</b><br><b>Attorney</b> <i>TB</i> |
| Applicant's or agent's file reference<br>10834 PCT                               |                                                                                                                                                                                                                   |
| International application No.<br>PCT/US2006/022576                               |                                                                                                                                                                                                                   |
| International publication date (day/month/year)<br>21 December 2006 (21.12.2006) |                                                                                                                                                                                                                   |
| Applicant<br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al                                  |                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                         |                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| IMPORTANT NOTIFICATION                                                  |                                                             |
| International filing date (day/month/year)<br>08 June 2006 (08.06.2006) | Priority date (day/month/year)<br>09 June 2005 (09.06.2005) |

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

| Priority date               | Priority application No. | Country or regional Office<br>or PCT receiving Office | Date of receipt<br>of priority document |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 09 June 2005 (09.06.2005) ✓ | 60/688,993 ✓             | US                                                    | 15 September 2006 (15.09.2006)          |
| 07 June 2006 (07.06.2006) ✓ | 11/448,947 ✓             | US                                                    | 03 October 2006 (03.10.2006)            |

|                                                                                                                                                                   |                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br>Facsimile No. +41 22 338 82 70<br>Form PCT/IB/304 (October 2005) | Authorized officer<br><br>Agnes Wittmann-Regis<br>Facsimile No. +41 22 338 90 84<br>Telephone No. +41 22 338 90 33 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

1/C43K6HXE0

## PATENT COOPERATION TREA

00229

10834-wo-PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY  
Attn. Bogie, Terence  
P.O. Box 4000  
Princeton, NJ 08543-4000  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

OCT 13 2006

Docketed Item

Due Date

Attorney

Claims Amended 12/10/06  
Int'l Exam 4/8/08  
Bogie

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND  
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL  
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing  
(day/month/year)

12/10/2006

Applicant's or agent's file reference

10834 PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2006/022576

International filing date  
(day/month/year)

08/06/2006

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

**Filing of amendments and statement under Article 19:**

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

**When?** The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

**Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

**4. Reminders**

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Jens Ambrosch

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

### INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

#### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

#### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

#### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

#### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

**The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.**

#### What documents must/may accompany the amendments?

##### Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

**The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.**

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                    |                                                                                                  |                                                         |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>10834 PCT | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, Item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/US2006/022576 | International filing date (day/month/year)<br>08/06/2006                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>09/06/2005 |
| Applicant<br><br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY      |                                                                                                  |                                                         |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

## 1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed  
☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant  
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

IMIDAZO- AND TRIAZOLOPYRIDINES AS INHIBITORS OF 11-BETA HYDROXYSTEROID  
DEHYDROGENASE TYPE I

5. With regard to the **abstract**,

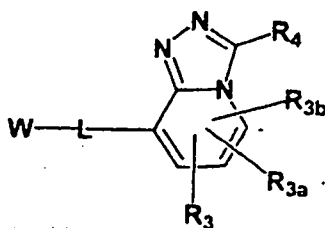
- ☐ the text is approved as submitted by the applicant  
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
☐ as suggested by the applicant  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention  
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

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 have the structure:



(I)

or stereoisomers or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein W, L, R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub> and R<sub>4</sub> are defined herein

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/022576

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/435 A61P3/00

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 03/104207 A (MERCK & CO., INC; OLSON, STEVEN, H; BALKOVEC, JAMES, M; ZHU, YUPING) 18 December 2003 (2003-12-18)<br>the whole document   | 1-13                  |
| A         | WO 2004/056744 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LINDERS JOANNES THEODORUS MARI [NL]; WI) 8 July 2004 (2004-07-08)<br>the whole document   | 1-13                  |
| A         | WO 2004/065351 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; COPPOLA, GARY, MARK; DAMON, ROBERT,) 5 August 2004 (2004-08-05)<br>the whole document | 1-13                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 October 2006

Date of mailing of the international search report

12/10/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Fritz, Martin

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/022576

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 11-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/022576

00275

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 03104207                               | A | 18-12-2003          | AU 2003243420 A1           | 22-12-2003          |
|                                           |   |                     | AU 2003251410 A1           | 22-12-2003          |
|                                           |   |                     | BR 0311137 A               | 22-02-2005          |
|                                           |   |                     | CA 2488592 A1              | 18-12-2003          |
|                                           |   |                     | CN 1659151 A               | 24-08-2005          |
|                                           |   |                     | EP 1532122 A1              | 25-05-2005          |
|                                           |   |                     | HR 20041180 A2             | 31-08-2005          |
|                                           |   |                     | JP 2005532357 T            | 27-10-2005          |
|                                           |   |                     | MA 27317 A1                | 02-05-2005          |
|                                           |   |                     | MX PA04012381 A            | 19-04-2005          |
|                                           |   |                     | WO 03104208 A1             | 18-12-2003          |
|                                           |   |                     | ZA 200408772 A             | 18-11-2005          |
| WO 2004056744                             | A | 08-07-2004          | AU 2003299243 A1           | 14-07-2004          |
|                                           |   |                     | BR 0317716 A               | 22-11-2005          |
|                                           |   |                     | CA 2508621 A1              | 08-07-2004          |
|                                           |   |                     | CN 1729158 A               | 01-02-2006          |
|                                           |   |                     | WO 2004056745 A2           | 08-07-2004          |
|                                           |   |                     | HR 20050555 A2             | 30-06-2006          |
|                                           |   |                     | JP 2006511570 T            | 06-04-2006          |
|                                           |   |                     | MX PA05006852 A            | 16-08-2005          |
| WO 2004065351                             | A | 05-08-2004          | BR PI0406938 A             | 03-01-2006          |
|                                           |   |                     | CA 2513349 A1              | 05-08-2004          |
|                                           |   |                     | CN 1741986 A               | 01-03-2006          |
|                                           |   |                     | EP 1590319 A1              | 02-11-2005          |
|                                           |   |                     | JP 2006517199 T            | 20-07-2006          |

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY  
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/US2006/022576

International filing date (day/month/year)  
08.06.2006

Priority date (day/month/year)  
09.06.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
INV. C07D471/04 A61K31/435 A61P3/00

Applicant  
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion  
☐ Box No. II Priority  
☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability  
☐ Box No. IV Lack of unity of invention  
☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement  
☐ Box No. VI Certain documents cited  
☐ Box No. VII Certain defects in the international application  
☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of  
this opinion

see form  
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Fritz, Martin

Telephone No. +31 70 340-3024



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.  
PCT/US2006/022576**Box No. I Basis of the opinion**

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
  - ☒ the international application in the language in which it was filed
  - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material:
    - ☐ a sequence listing
    - ☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material:
    - ☐ on paper
    - ☐ in electronic form
  - c. time of filing/furnishing:
    - ☐ contained in the international application as filed.
    - ☐ filed together with the international application in electronic form.
    - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

00278

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/US2006/022576

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

|                               |             |      |
|-------------------------------|-------------|------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-13 |
|                               | No: Claims  |      |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-13 |
|                               | No: Claims  |      |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-10 |
|                               | No: Claims  |      |

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/022576

**Re Item III**

**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

Claims 11-13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of their subject-matter (Art. 34(4)(a)(i) PCT).

**Re Item V**

**Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

- D1: WO 03/104207 A (MERCK & CO., INC; OLSON, STEVEN, H; BALKOVEC, JAMES, M; ZHU, YUPING) 18 December 2003 (2003-12-18)  
D2: WO 2004/056744 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LINDERS JOANNES THEODORUS MARI [NL]; WI) 8 July 2004 (2004-07-08)  
D3: WO 2004/065351 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; COPPOLA, GARY, MARK; DAMON, ROBERT,) 5 August 2004 (2004-08-05)

For the assessment of the present claims 11-13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Representatives of the compounds (I) are not known in the art.

The subject-matter of claims 1-13 therefore fulfils the requirements of Art. 33(2) PCT.

Other substances which are, as the compounds (I), suitable as antagonists of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I are disclosed in D1-D3.

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/022576

Closest prior art is D1.

The problem underlying the present application was to provide further heterocyclic compounds which are 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I antagonists and thus suitable for the treatment of certain metabolic diseases such like diabetes.

This problem has been solved by representatives of the compounds (I), as was shown in the description.

The compounds (I) cannot be considered obvious for the man skilled in the art, as they are structurally remote from the compounds disclosed in D1 and thus representatives of a class of substances that has never been suggested as 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I antagonists

An inventive step in the sense of Article 33(3) PCT is therefore acknowledged for the subject-matter of claims 1-13.

Further objections:

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

The term "prodrugs" used in claims 1 and 11-13 is a functional definition and does not provide the skilled person with the necessary teaching for assessing what subject-matter is actually comprised in this definition, i.e. a definition of this kind does not let this skilled man immediately be aware of which compounds are specifically meant.

By using the term "prodrugs" it is also attempted to define the invention by a result to be achieved which is not allowable.

The terms "disease requiring 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I inhibitor therapy" as well as "inhibiting the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I" used in claims 11 and 13, respectively, is a functional definition and does not provide the skilled person with the necessary teaching for assessing what subject-matter is actually

00281

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/022576

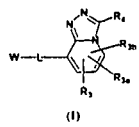
comprised in this definition, i.e. a definition of this kind does not let this skilled man immediately be aware of which diseases can be treated by applying a medicament having this specific activity.

The subject-matter of claims 1 and 11-13 does, by consequence, not fulfil the requirements of Article 6 PCT.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA                                                                                                                                                          | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN<br>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT                                                                                                                                                                                                                        | 282 |
| (21) N° de solicitud:<br><br>(22) Fecha de solicitud:<br><br>(30) Prioridad    (31) No.                      32) Fecha                      (33) País<br>60/688,993                      09/06/05                      US<br>11/448,947                      07/06/06                      US | (51) Int Cl:                      C07D 471/04, A61K 31/435, A61P 3/00<br><br>(71) Solicitante(s)                      BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY<br><br>(72) Inventor(es)                      LI, James J.; HAMANN, Lawrence G.; WANG, Haixia; RUAN, Zheming COOPER, Christopher B.; LI, Jun y ROBL, Jeffrey A.<br><br>(74) Apoderado:                      ALVARO CORREA ORDOÑEZ |     |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional:    09/01/08<br>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud:    08/06/06<br>No. de solicitud    PCT/US2006/022576                                                                              | (87) Publicación internacional<br>Fecha:                      21/12/06<br>N° publicación:                      WO/2006/135795                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
| (54) Titulo:    IMIDAZO- Y TRIAZOLOPIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXIESTEROIDE-DESHIDROGENASA TIPO I                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |

Reivindicación(es):

Se proporcionan los nuevos compuestos que son inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I. Los inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I son útiles en el tratamiento, prevención o retardo de la progresión de enfermedades que requieren terapia con inhibidor de la 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo I. Estos nuevos compuestos tienen la estructura:



o los estereoisómeros o profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde W, L, R3, R3a, R3b y R4 son como se definen en la presente.



No. 07-129839- -00000-0000

Fecha: 2007-12-07 16:05:35  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 284



# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

### REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

|                                                                                                             | USUARIO                                 | RADICADOR |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------|
| PATENTE DE INVENCION <input checked="" type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD ( )                             | ( )                                     | ( )       |
| -Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                                                 | ( <input checked="" type="checkbox"/> ) | ( )       |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( <input checked="" type="checkbox"/> ) | ( )       |
| -Descripción de la invención.                                                                               | ( <input checked="" type="checkbox"/> ) | ( )       |
| -Dibujos de ser estos pertinentes.                                                                          | ( <input checked="" type="checkbox"/> ) | ( )       |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( <input checked="" type="checkbox"/> ) | ( )       |
| COMPLETA <input checked="" type="checkbox"/> INCOMPLETA                                                     | ( )                                     | ( )       |
| DISEÑO INDUSTRIAL ( )                                                                                       |                                         |           |
| -Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.                                            | ( )                                     | ( )       |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )                                     | ( )       |
| -Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | ( )                                     | ( )       |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )                                     | ( )       |
| COMPLETA ( ) INCOMPLETA                                                                                     | ( )                                     | ( )       |
| ESQUEMA DE TRAZADO ( )                                                                                      |                                         |           |
| -Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.                                            | ( )                                     | ( )       |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )                                     | ( )       |
| -Representación gráfica del Esquema Trazado.                                                                | ( )                                     | ( )       |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )                                     | ( )       |
| COMPLETA ( ) INCOMPLETA                                                                                     | ( )                                     | ( )       |

Firma Responsable:

Fecha:

Diciembre 7, 2007