

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 656**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06772525 .9**

96 Fecha de presentación: **08.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1912986**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2008**

54

Título: **Imidiazopiridinas y triazolopiridinas como inhibidores de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo I**

30

Prioridad:

09.06.2005 US 688993 P

07.06.2006 US 448946

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

12.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

12.12.2012

73

Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72

Inventor/es:

LI, JAMES, J.;
HAMANN, LAWRENCE, G. y
WANG, HAIXIA

74

Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 656 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidiazopiridinas y triazolpiridinas como inhibidores de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo I

Antecedentes de la invención

5 La hormona esteroide cortisol es un regulador clave de muchos procesos fisiológicos. Sin embargo, un exceso de cortisol, como ocurre en la enfermedad de Cushing, provoca anomalías metabólicas graves incluyendo: diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, obesidad y osteoporosis. Muchos pacientes con estas enfermedades, sin embargo, no muestran aumentos significativos en los niveles de cortisol en plasma. Además del cortisol plasmático, los diferentes tejidos pueden regular su tono de glucocorticoides a través de la conversión in situ de cortisona inactiva en la hormona activa cortisol. De hecho, la concentración plasmática normalmente alta de cortisona proporciona un suministro de precursor listo para la conversión en cortisol mediante la enzima intracelular 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I (11beta-HSD1).

15 La 11beta-HSD1 es un miembro de la superfamilia de enzimas de la deshidrogenasa de cadena corta. Al catalizar la conversión de cortisona a cortisol, la 11beta-HSD1 controla el tono intracelular de glucocorticoides de acuerdo con su expresión y niveles de actividad. De esta manera, la 11beta-HSD1 puede determinar el estado metabólico global del órgano. La 11beta-HSD1 se expresa en altos niveles en el hígado y en niveles más bajos en los tejidos con actividad principalmente metabólica como el adiposo, el SNC, el páncreas y la hipófisis. Tomando el ejemplo del hígado, se predice que altos niveles altos de actividad de la 11beta-HSD1 estimularán la gluconeogénesis y la producción de glucosa. A la inversa, la reducción de la actividad de la 11beta-HSD1 regulará a la baja la gluconeogénesis dando como resultado niveles más bajos de glucosa en plasma.

20 Se han realizado diversos estudios que apoyan esta hipótesis. Por ejemplo, los ratones transgénicos que expresan 2X el nivel normal de 11beta-HSD1 en el tejido adiposo sólo 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). A la inversa, cuando el gen de la 11beta-HSD1 se elimina por recombinación homóloga, los ratones resultantes son resistentes a la obesidad inducida por dieta y a 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 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1-deficient Mice. Diabetes 53: 931-938 (2004). Además, el tratamiento de ratones en modelos genéticos de obesidad y diabetes (ratones ob/ob, db/db y KKAY) con un inhibidor específico de la 11beta-HSD1 provoca una disminución de la producción hepática de glucosa y un aumento 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 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type I Improves Hepatic Insuling Sensitivity in Hyperglycemic Mice Strains, Endocrinology 144: 4755-4762 (2003)). Además, los inhibidores de la 11beta-HSD1 se ha demostrado que son eficaces en el tratamiento del síndrome metabólico y la aterosclerosis en ratones alimentados con un alto contenido de grasa (Hermanowoki-Vosetka et. al., J. Eng. Med., 2002, 202(4), 517-527). Basándose en parte en estos estudios, se cree que el control local de los niveles de cortisol es importante en enfermedades metabólicas en estos sistemas modelo. Además, los resultados de estos estudios también sugieren que la inhibición de la 11beta-HSD1 será una estrategia viable para tratar enfermedades metabólicas, tales como diabetes tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico

45 Como respaldo adicional a esta idea hay que mencionar los resultados de una serie de estudios clínicos preliminares. Por ejemplo, en varias publicaciones se describe que el tejido adiposo de individuos obesos tiene niveles elevados de actividad de la 11beta-HSD1. Además, los estudios con carbenoxolona, un producto natural derivado del regaliz que inhibe tanto la 11beta-HSD1 como la 11beta-HSD2 (convierte el cortisol en cortisona en el riñón) han mostrado resultados prometedores. Un estudio transversal, doble ciego, controlado con placebo de siete días con carbenoxolona en individuos con diabetes tipo 2 y con un leve sobrepeso mostró que los pacientes tratados con el inhibidor, pero no el grupo placebo, presentaban una producción de glucosa hepática reducida (RC Andrews, O. Rooyackers, BR Walker, J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 285-291 (2003)). Esta observación es consistente con la inhibición de la 11beta-HSD1 en el hígado. Los resultados de estos estudios preclínicos y clínicos iniciales apoyan fuertemente el concepto de que el tratamiento con un inhibidor potente y selectivo de la 11beta-HSD1 será una terapia eficaz en pacientes que sufren diabetes tipo 2, obesidad y síndrome metabólico. El documento WO03/104207 describe derivados 1,2,4-triazol que son inhibidores selectivos de la enzima 11beta-HSD1.

Sumario de la invención

55 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos arilo y heteroarilo que tienen la estructura general de fórmula I:



en la que W, L y Z son lo definido más adelante.

Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados a la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I, como la diabetes y trastornos relacionados, complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, las complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico y sus trastornos asociados, enfermedades inflamatorias y otras dolencias. Ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que pueden prevenirse, inhibirse o tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización tardía, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente), función cardíaca anómala, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, deterioro cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa del VIH, glaucoma y enfermedades inflamatorias, tales como, artritis reumatoide y osteoartritis.

Los inhibidores de la 11beta-HSD1 también se describen en la solicitud de patente de EE.UU. titulada "Triazolopyridine 11-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Type I Inhibitors" que tiene el mismo cesionario de la presente invención y presentada de forma concomitante a la misma.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos, y tales compuestos para su uso en terapia. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de la progresión o aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I, tal como se ha definido anteriormente y se define en lo sucesivo.

Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más otro agente(s).

Además, la presente invención proporciona compuestos para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de las enfermedades como se define anteriormente y en lo sucesivo, usando una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I y otro compuesto de fórmula I y/o al menos un otro tipo de agente terapéutico.

Divulgación de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula I

W-L-Z (I)

enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales de los mismos, en la que:

W es fenilo opcionalmente sustituido con R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d};

R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a},

-SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo,

haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo

o

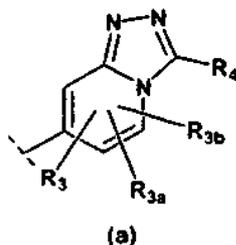
heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b}

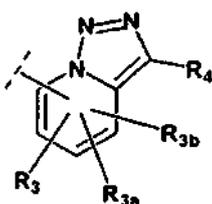
y R_{7c};

L es O, S, OCR₂R_{2a} o SCR₂R_{2a};

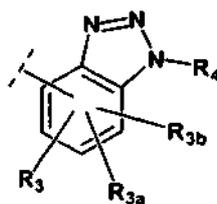
R₂ y R_{2b}, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:

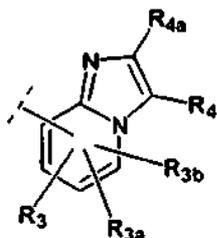




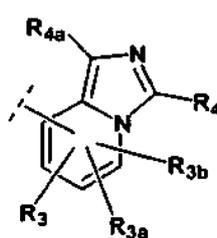
(d)



(e)



(g)



(h)

;

R₃, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

R₄ 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, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} o

R₄ es cicloalquilo, distinto a biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₆SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} o

R₄ es heterociclilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

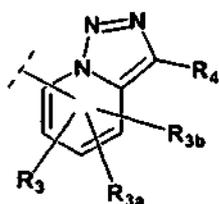
R_{4a} es hidrógeno, CN, alquilo, haloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R₅, en cada ocasión, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, COR_{2a}, CO₂R_{2a}, SO₂NR₂R_{2a}, o SO₂R_{2a};

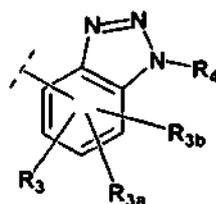
R₆, en cada ocasión, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} y

R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}, en cada ocasión, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, tioalquilo, tioarilalquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN o tiol.

En otra realización, los compuestos de fórmula I son aquellos en los cuales Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:



(d)



(e)

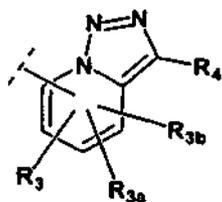
-SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo

o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

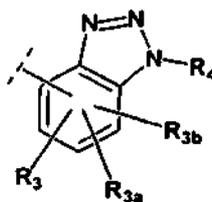
L es O, S, OCR₂R_{2a} o SCR₂R_{2a};

R₂ y R_{2a} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

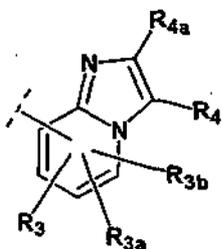
Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:



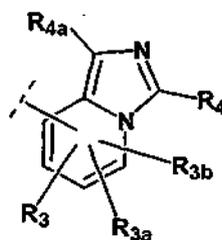
(d)



(e)



(g)



(h)

R₃, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

R₄ 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, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₄, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} o

R₄ es cicloalquilo, distinto a biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} o

R₄ es heterociclilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,

-OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₅, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R_b, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}; R_{4a} es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R₅, en cada ocasión, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, COR_{2a} o CO₂R_{2a}; R₆, en cada ocasión, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} y

R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}, en cada ocasión, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, tioalquilo, tioarilalquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN o tiol.

En otra realización, los compuestos de fórmula I son aquellos en los cuales:

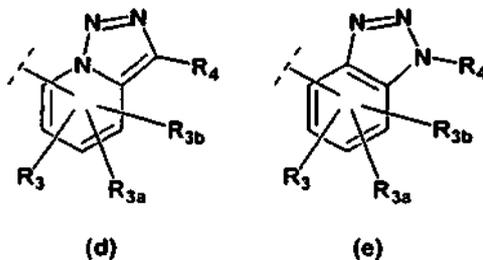
W es fenilo opcionalmente sustituido con R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d}; R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a},

-SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

L es O, S, OCR₂R_{2a} o SCR₂R_{2a};

5 R₂ y R_{2a}, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o aloalquilo;

Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:



10 R₃, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

15 R₄ es bicyclo[2,2,2]octilo o bicyclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} o

20 R₄ es cicloalquilo, distinto a bicyclo[2,2,2]octilo o bicyclo[2,2,1]heptilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} o

25 R₄ es heterociclilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

30 R₆, en cada ocasión, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} y

R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}, en cada ocasión, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, tioalquilo, tioarilalquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN o tiol.

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

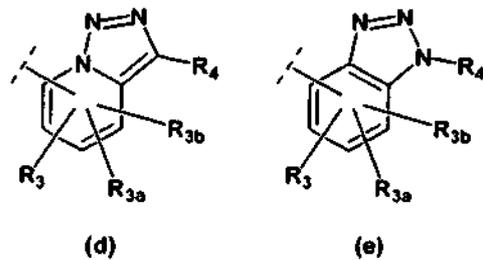
W es fenilo opcionalmente sustituido con R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d};

35 R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

L es O, S o OCR₂R_{2a};

R₂ y R_{2a} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:



40 R₃, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

R₄ 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, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} o

R₄ es cicloalquilo, distinto a biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} o

R₄ es heterociclilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

R₆, en cada ocasión, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} y

R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}, en cada ocasión, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, tialquilo, tioarilalquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN o tiol.

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

W es fenilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d};

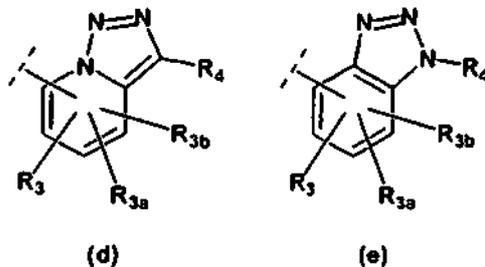
R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tialquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a},

R_{7b} y R_{7c};

L es O, S o OCR₂R_{2a};

R₂ y R_{2a} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:



R₃, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tialquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

R₄ 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, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} o

R₄ es cicloalquilo, distinto a biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} o

R₄ es heterociclilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

R₆, en cada ocasión, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} y

R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}, en cada ocasión, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, tialquilo, tioarilalquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN o tiol.

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

W es fenilo, el cual está opcionalmente sustituido con R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d};

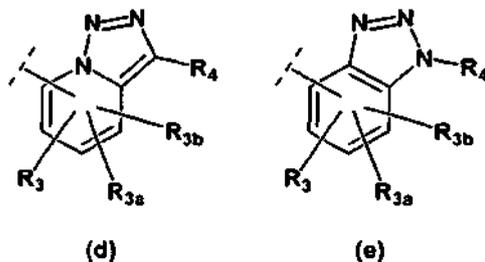
R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar

5 opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

L es O, S o OCR₂R_{2a};

R₂ y R_{2a}, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:



10 R₃, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar

15 opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};
R₄ 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, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -CONR₂R_{2a}, -SO₂N₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} o

20 R₄ es cicloalquilo, distinto a biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

R₆, en cada ocasión, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} y

25 R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}, en cada ocasión, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, tioalquilo, tioarilalquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN o tiol.

En otra realización, los compuestos de fórmula I son aquellos en los cuales:

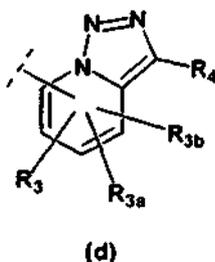
W es fenilo, el cual está opcionalmente sustituido con R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d};

30 R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d} son hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

L es O, S o OCR₂R_{2a};

35 R₂ y R_{2a}, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es el siguiente grupo heteroarilo bicíclico:



40 R₃, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

R₄ 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, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo puede

estar opcionalmente sustituido con R_7 , R_{7a} , R_{7b} y R_{7c} o

R_4 es cicloalquilo, distinto a biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que 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 ocasión, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo y

R_7 , R_{7a} , R_{7b} y R_{7c} , en cada ocasión, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, tioalquilo, tioarilalquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN o tiol.

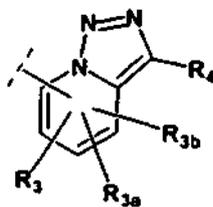
En otra realización, los compuestos de fórmula I son aquellos en los cuales:

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, -NO₂, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

L es O, S, SCH₂ o OCH₂;

Z es el siguiente grupo heteroarilo bicíclico:



(d)

R_3 , R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R_4 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, -OR₆, -SR₆, -CN, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que 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 ocasión, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo y

R_7 , R_{7a} , R_{7b} y R_{7c} , en cada ocasión, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, amino, -OH, hidroxialquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, tioalquilo, tioarilalquilo -NO₂ o -CN.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se seleccionan de los compuestos ilustrados en los ejemplos.

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable [0026] y/o uno o más otro agente(s).

Los compuestos de la invención se pueden usar en procedimientos de inhibición de la actividad de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo I que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz 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 realización, la presente invención se refiere a 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 para uso en la prevención, inhibición o tratamiento de la progresión o aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I.

Ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que pueden prevenirse, inhibirse o tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización tardía, aterosclerosis, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, función cardíaca anómala, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, reestenosis

vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, deterioro cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa del VIH, glaucoma, artritis reumatoide, artritis y osteoartritis.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a 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 para uso en la prevención, inhibición o tratamiento de la progresión o aparición de diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión, deterioro cognitivo, artritis reumatoide, osteoartritis, glaucoma y síndrome metabólico.

En otra realización más, la presente invención se refiere a 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 para uso en la prevención, inhibición o tratamiento de la progresión o la aparición de diabetes.

10 En otra realización más, la presente invención se refiere a 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 para uso en la prevención, inhibición o tratamiento de la progresión o aparición de hiperglucemia.

15 En otra realización, la presente invención se refiere a 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 para uso en la prevención, inhibición, o tratamiento de la progresión o la aparición de la obesidad.

En una realización, la presente invención se refiere a 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 para uso en la prevención, inhibición, o tratamiento de la progresión o aparición de dislipidemia.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a 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 para uso en la prevención, inhibición, o tratamiento de la progresión o aparición de hipertensión.

En otra realización, la presente invención se refiere a 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 para uso en la prevención, inhibición, o tratamiento de la progresión o la aparición de deterioro cognitivo.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a 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 para uso en la prevención, inhibición, o tratamiento de la progresión o la aparición de la artritis reumatoide.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a 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 para uso en la prevención, inhibición, o tratamiento de la progresión o la aparición de la osteoartritis.

En otra realización, la presente invención se refiere a 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 para uso en la prevención, inhibición, o tratamiento de la progresión o la aparición de síndrome metabólico.

35 En otra realización más, la presente invención se refiere a 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 para uso en la prevención, inhibición, o tratamiento de la progresión o la aparición del glaucoma.

Definiciones

40 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocida en la técnica la preparación de formas ópticamente activas, tales como la resolución de formas racémicas o la síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente memoria y todos los isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se consideran todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique la estereoquímica o la forma isómera específica.

50 El término "sustituido", como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado o anillo está sustituido con una selección del grupo indicado, a condición de que la valencia normal del átomo designado no se exceda y que la sustitución de lugar a un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, = O), entonces están sustituidos 2 hidrógenos en el átomo.

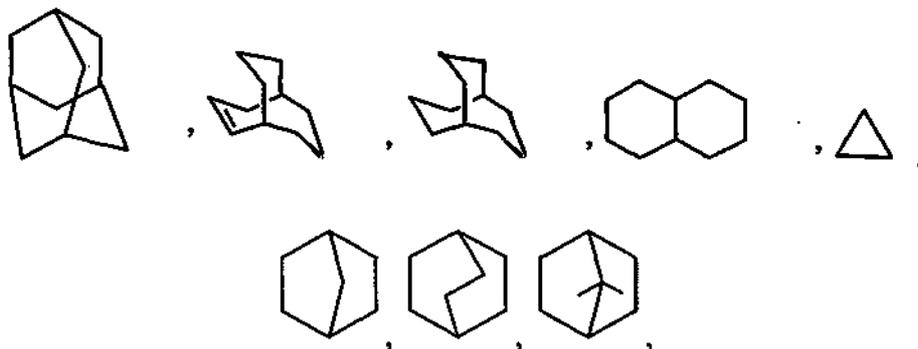
Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^a) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra un grupo que está sustituido con 0-2 R^a, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente

sustituido con hasta dos grupos R^a y R^a en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R^a. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

5 Cuando se muestra un enlace con un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual está unido dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo de dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

10 A menos que se indique otra cosa, el término "alquilo inferior", "alquilo" o "alquil" como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo incluye hidrocarburos de cadena tanto lineal como ramificada, que contienen de 1 a 20 carbonos, preferiblemente de 1 a 10 carbonos, más preferiblemente de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos y similares, así como tales grupos que pueden incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes, tales como halo, por ejemplo F, Br, Cl, o I o CF₃, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, tialquilo, tioarilalquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o tialquilo.

20 A menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo", tal como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo incluye grupos hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 enlaces dobles) que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contiene un total de 3 a 20 carbonos que forman el anillo, preferiblemente de 3 a 10 carbonos, formando el anillo y que pueden fusionarse con 1 ó 2 anillos aromáticos como se describe para arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



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

30 A menos que se indique otra cosa, el término "alqueno inferior" o "alqueno" tal como se usa en la presente memoria por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferiblemente de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que 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, 3-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo y similares y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, a saber, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol, tialquilo y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo especificados en la presente memoria.

40 A menos que se indique otra cosa, el término "alquino inferior" o "alquino", como se usa en la presente memoria por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferiblemente de 2 a 12 carbonos y más preferiblemente 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la 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 que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, a saber, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o tialquilo y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo especificados en la presente memoria.

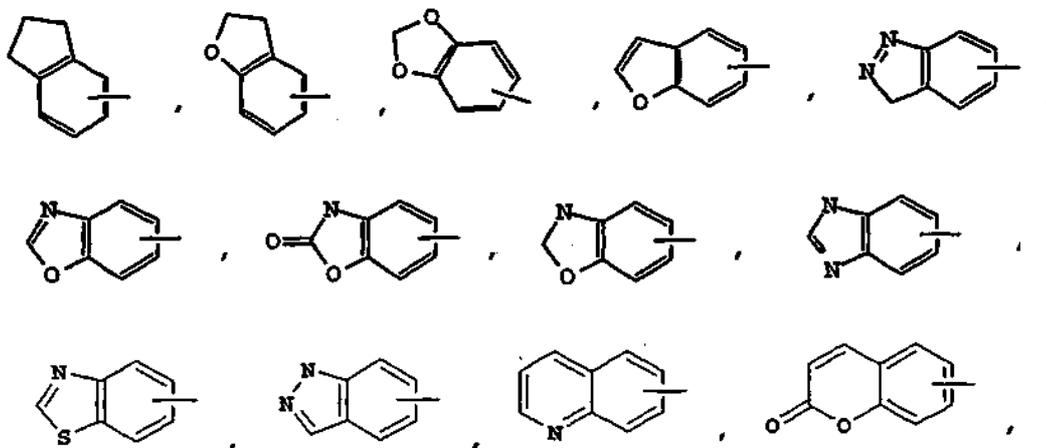
45 Cuando los grupos alquilo como los definidos anteriormente tienen enlaces sencillos para unión a otros grupos en

dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alquileo" y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquilo".

- 5 Cuando los grupos alquenoilo como se ha definido más arriba y los grupos alquinoilo como se ha definido más arriba, respectivamente, tienen enlaces sencillos para la unión a dos átomos de carbono diferentes, se denominan "grupos alquenoileno" y "grupos alquinoileno", respectivamente y pueden estar opcionalmente sustituidos como se define anteriormente para los "alquenoilo" y "alquinoilo".

El término "halógeno" o "halo" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, así como CF_3 , prefiriéndose cloro o flúor.

- 10 A menos que se indique otra cosa, el término "arilo" tal como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tal como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente 1 a 3 anillos adicionales condensados con un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tal como arilo, cicloalquilo, heteroarilo o anillos cicloheteroalquilo, por ejemplo



- 15 y pueden estar opcionalmente sustituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2, o 3 sustituyentes, por ejemplo, hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloarilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinoilo, cicloalquilo-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, tioarilo, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenoilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido en el que el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo, o cualquiera de los otros compuestos arilo mencionados en las definiciones), tiol, tioalquilo, tioarilo, tioheteroarilo, tioarilalquilo, alcoxioarilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinoilo, arilsulfinoilalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo especificados en la presente memoria.

A menos que se indique otra cosa, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los anteriores grupos alquilo, aralquilo o arilo unido a un átomo de oxígeno.

- 30 A menos que se indique otra cosa, el término "amino", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo se refiere a amino que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalilo. Estos sustituyentes pueden estar adicionalmente sustituidos con un ácido carboxílico y/o cualquiera de los grupos R^1 o sustituyentes de R^1 en los términos indicados. Además, los sustituyentes amino se pueden tomar juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, tioalquilo, halo, trifluorometilo hidroxilo.

- 40 A menos que se indique otra cosa, el término "tioalquilo inferior", "tioalquilo", "tioarilo" o "tioaralquilo", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los anteriores grupos alquilo, aralquilo o arilo unido a un átomo de azufre.

A menos que se indique otra cosa, el término "alquilamino inferior", "alquilamino", "arilamino" o "arilalquilamino", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los anteriores grupos alquilo, arilo o arilalquilo unidos a un átomo de nitrógeno.

Como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables", se refieren a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica haciendo sales de ácido o base del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido libre o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418.

Además, los compuestos de la fórmula I, después de su preparación, se aíslan y purifican preferiblemente para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99 % del compuesto de fórmula I (compuesto I "sustancialmente puro"), que es luego usado o se formula como se describe en la presente memoria. Tales compuestos "sustancialmente puros" de la fórmula I también se contemplan en la presente memoria como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan, bien en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono incluyendo uno cualquiera de los sustituyentes R y/o presentar polimorfismo. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o en mezclas de los mismos. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros, o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan los productos diastereoméricos o enantioméricos, estos se pueden separar por procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatográficos o de cristalización fraccionada.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención está destinada a incorporar compuestos estables.

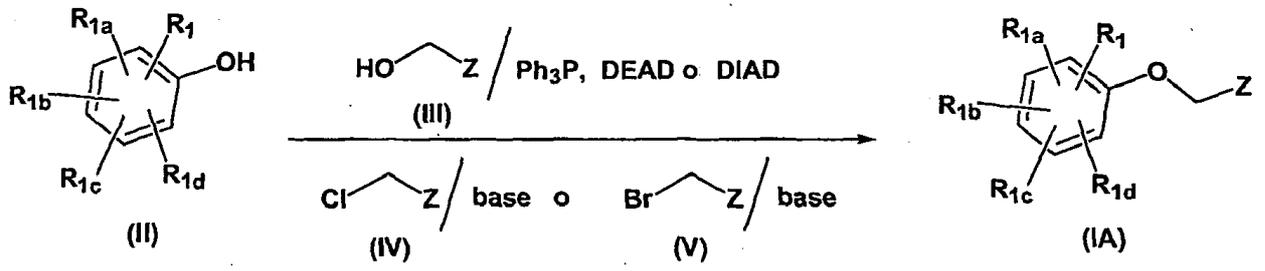
"Cantidad terapéuticamente eficaz" se pretende que incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para inhibir la 11beta-HSD1 o eficaces para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con la 11beta-HSD1.

Como se usa en la presente memoria, "tratar" o "tratamiento" abarca el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un humano, e incluyen: (a) prevenir que se produzca el estado patológico en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado patológico, pero aún no se ha diagnosticado que lo tenga; (b) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo y/o (c) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión del estado patológico.

Síntesis

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y descripción de los mismos, así como los procedimientos pertinentes de la literatura que pueden ser usados por un experto en la técnica. Los ejemplos de reactivos y procedimientos para estas reacciones aparecen en lo sucesivo y en los Ejemplos de trabajo.

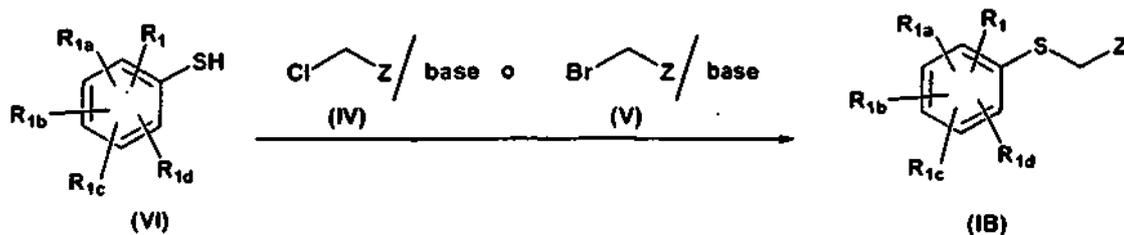
ESQUEMA I



Preparación de compuestos de fórmula **IA** (un subgrupo de compuestos de fórmula **I**). Un fenol intermedio **II** se puede obtener comercialmente, prepararse mediante procedimientos conocidos en la literatura o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. La formación de un compuesto **IA** puede llevarse a cabo a partir de un fenol **II** y un alcohol **III** usando trifenilfosfina y DEAD o DIAD, comúnmente conocida como reacción de Mitsunobu. Alternativamente, un compuesto **IA** puede obtenerse 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 sodio o DIEA.

5

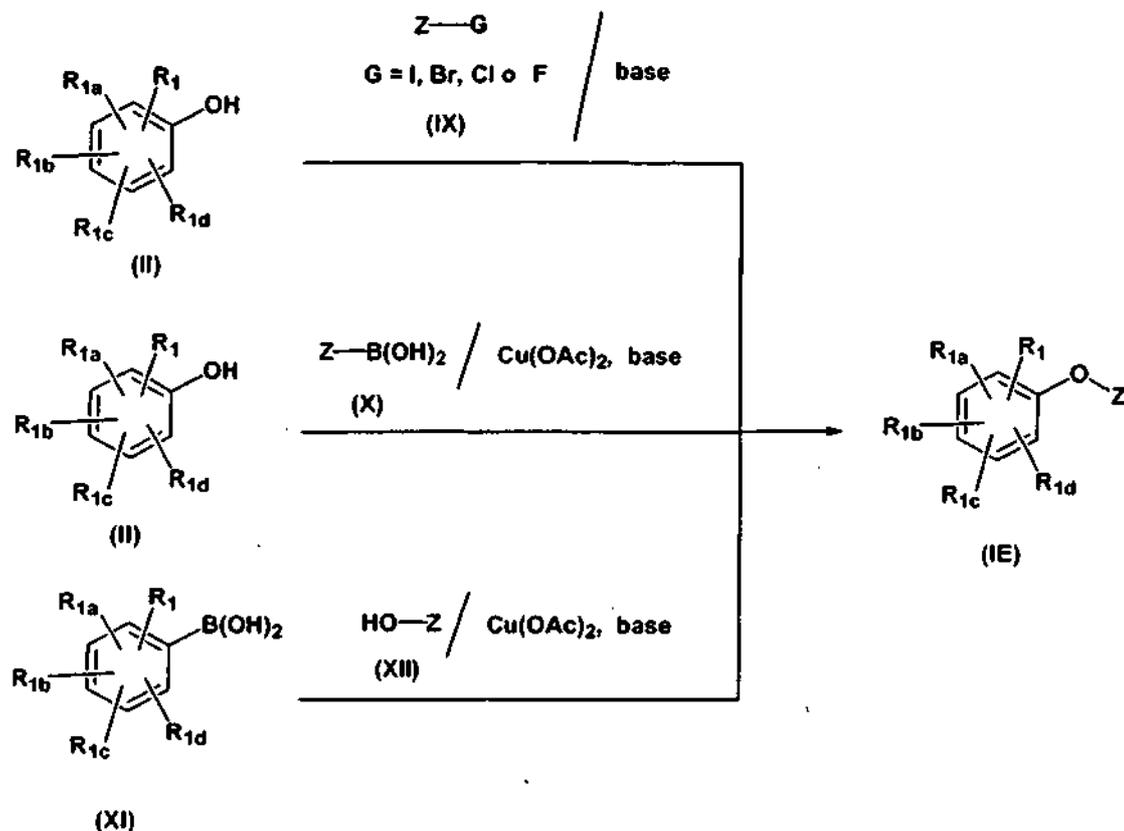
ESQUEMA II



10

El Esquema II describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula **IB** (subgrupo de compuestos de fórmula **I**). Un intermedio tiofenol **VI** se puede obtener comercialmente, prepararse mediante procedimientos conocidos en la literatura o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. La formación de un compuesto **IB** puede obtenerse 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 o DIEA.

ESQUEMA IV



15

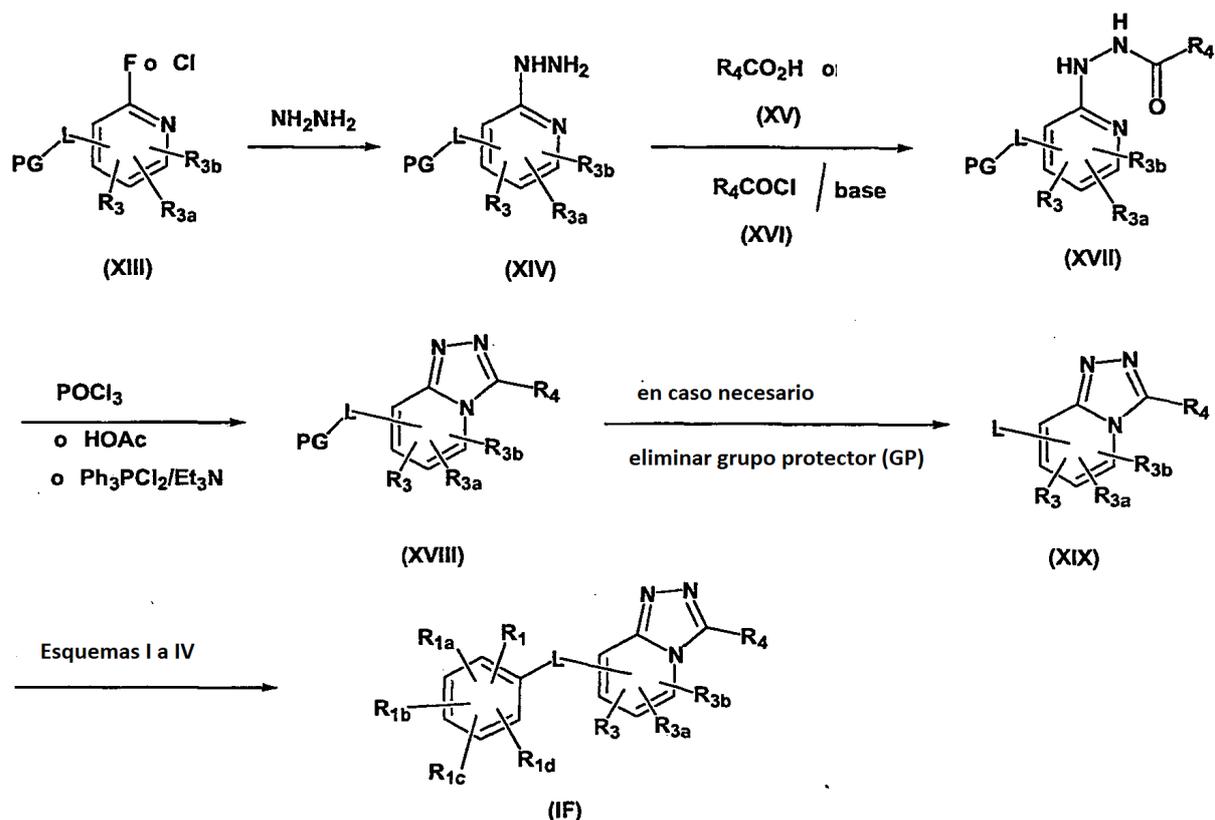
El Esquema IV describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula **IE** (un subgrupo de compuestos de fórmula **I**). Un fenol intermedio **II** se puede obtener comercialmente, prepararse mediante procedimientos conocidos en la literatura o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. La formación de un compuesto **IE** se puede lograr mediante el tratamiento de una sal de potasio de un fenol **II** y un intermedio **IX** sustituido con bromo o yodo (G es Br o I) en presencia de polvo de cobre o de sal, a temperatura elevada, comúnmente conocida como reacción de acoplamiento de Ullmann (Tetrahedron, 1984, 40, 1433-1456). Alternativamente, un compuesto **IE** se puede obtener de una reacción S_NAr de un fenol **II** y un intermedio **IX** sustituido con bromo, cloro o fluro (G es Br,

20

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. Tanto las reacciones de acoplamiento de Ullmann como de S_NAr pueden llevarse a cabo mediante un procedimiento convencional o en un reactor de microondas. Además, un compuesto **IE** puede obtenerse a partir de síntesis de éter de arilo mediada por acetato de cobre usando un fenol **II** y un ácido arilborónico **X** un fenol **XII** y un ácido arilborónico **XI** (Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2937-2940).

5

ESQUEMA V



El Esquema V describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula **IF** (un subgrupo de compuestos de fórmula **I** donde **Z** es un grupo 1,2,4-triazolopiridina). Un intermedio cloropiridina o fluoropiridina **XIII** se puede obtener comercialmente, prepararse mediante procedimientos conocidos en la literatura o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. Un grupo protector (GP) apropiado puede ser usado para un intermedio **XIII** (por ejemplo, un grupo TBS o éter como grupo protector para un alcohol) para mejorar la compatibilidad del grupo funcional en la reacción posterior. La reacción de un compuesto de fórmula **XIII** con hidrazina se lleva a cabo a temperatura elevada para proporcionar un intermedio **XIV**. La acilación de un compuesto intermedio **XIV** con un ácido **XV** usando un conjunto 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., Bodanszky, Miklos, 1993) proporciona un intermedio hidrazida **XVII**. Como alternativa, una hidrazida **XVII** se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula **XIV** y un cloruro de ácido **XVI** en presencia de una base apropiada, tal como DIEA o TEA. La formación de 1,2,4-triazolopiridina **XVIII** se puede lograr a partir de la reacción de **XVII** con $POCl_3$ a una temperatura elevada. La formación de 1,2,4-triazolopiridina **XVIII** también se puede lograr a partir de **XVII** en presencia de ácido acético a una temperatura elevada, ya sea en virtud de un procedimiento convencional o un reactor de microondas. Alternativamente, la formación de 1,2,4-triazolopiridina **XVIII** se puede lograr a partir de la reacción de **XVII** con Ph_3PCl_2 en presencia de una base, tal como TEA o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. El grupo protector, si está presente, puede ser eliminado de un compuesto de fórmula **XVIII** para proporcionar un intermedio **XIX** (para más ejemplos de grupos protectores y las condiciones para su eliminación, consulte "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc., 1991). La formación de un compuesto de fórmula **1F** se puede lograr usando las reacciones descritas en los Esquemas I a IV o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica.

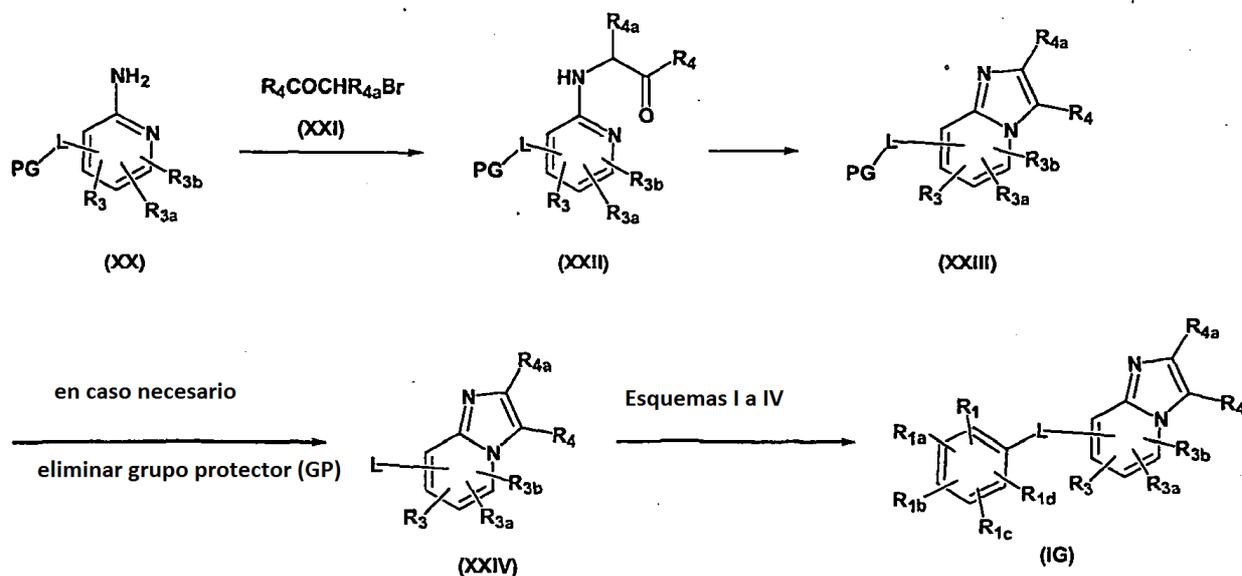
10

15

20

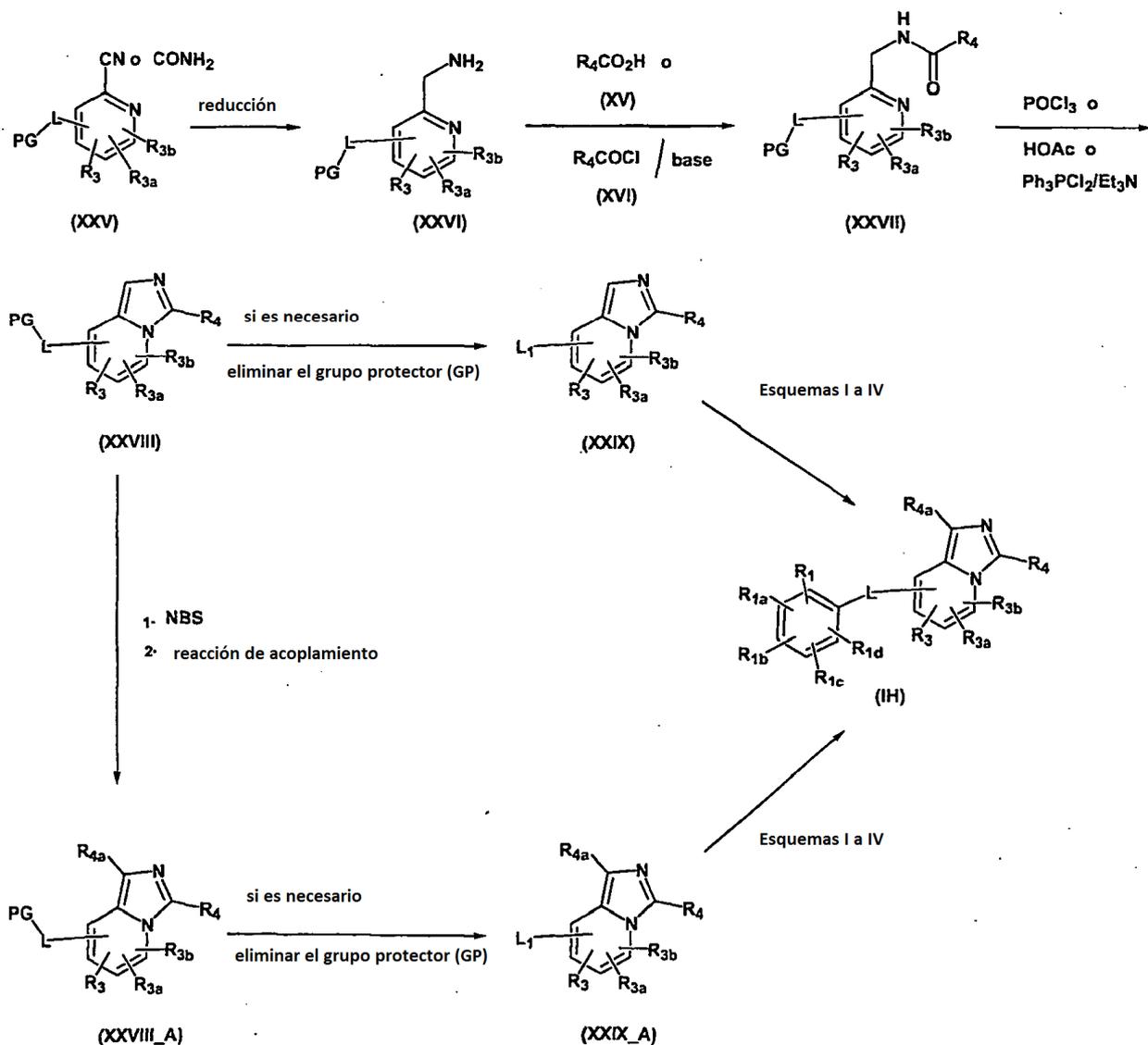
25

ESQUEMA VI



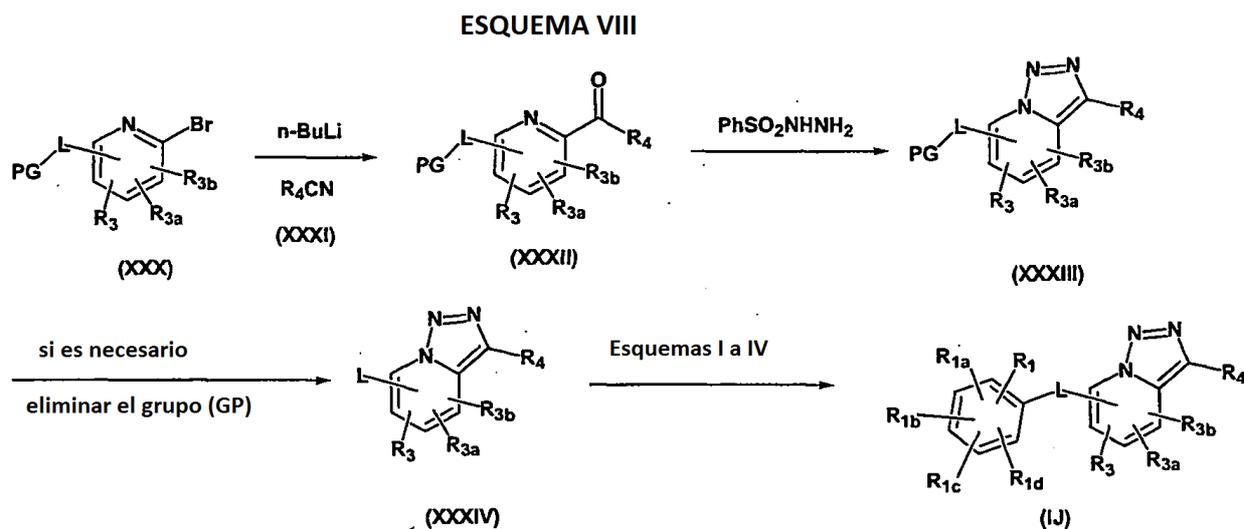
El Esquema VI describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula **IG** (un subgrupo de compuestos de fórmula **I** donde **Z** es un grupo imidazo[1,2-a]piridina). Un intermedio aminopiridina **XX** se puede obtener comercialmente, prepararse mediante procedimientos conocidos en la bibliografía o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. Un grupo protector (GP) apropiado puede ser usado para un intermedio **XX** (por ejemplo, un grupo TBS o éter como grupo protector para un alcohol) para mejorar la compatibilidad del grupo funcional en las reacciones subsiguientes. La reacción de un compuesto de fórmula **XX** con un bromuro **XXI** proporciona un intermedio **XXII**, que al calentarse, produce un intermedio imidazopiridina **XXIII** (Heterocycles, 2003, 59, 359-368). El grupo protector, si está presente, puede ser eliminado de un compuesto de fórmula **XXIII** para proporcionar un intermedio **XXIV** (para más ejemplos de grupos protectores y las condiciones para su eliminación, consulte el "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc., 1991). La formación de un compuesto **1G** se puede lograr usando las reacciones descritas en los Esquemas I a IV o mediante otros procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

ESQUEMA VII



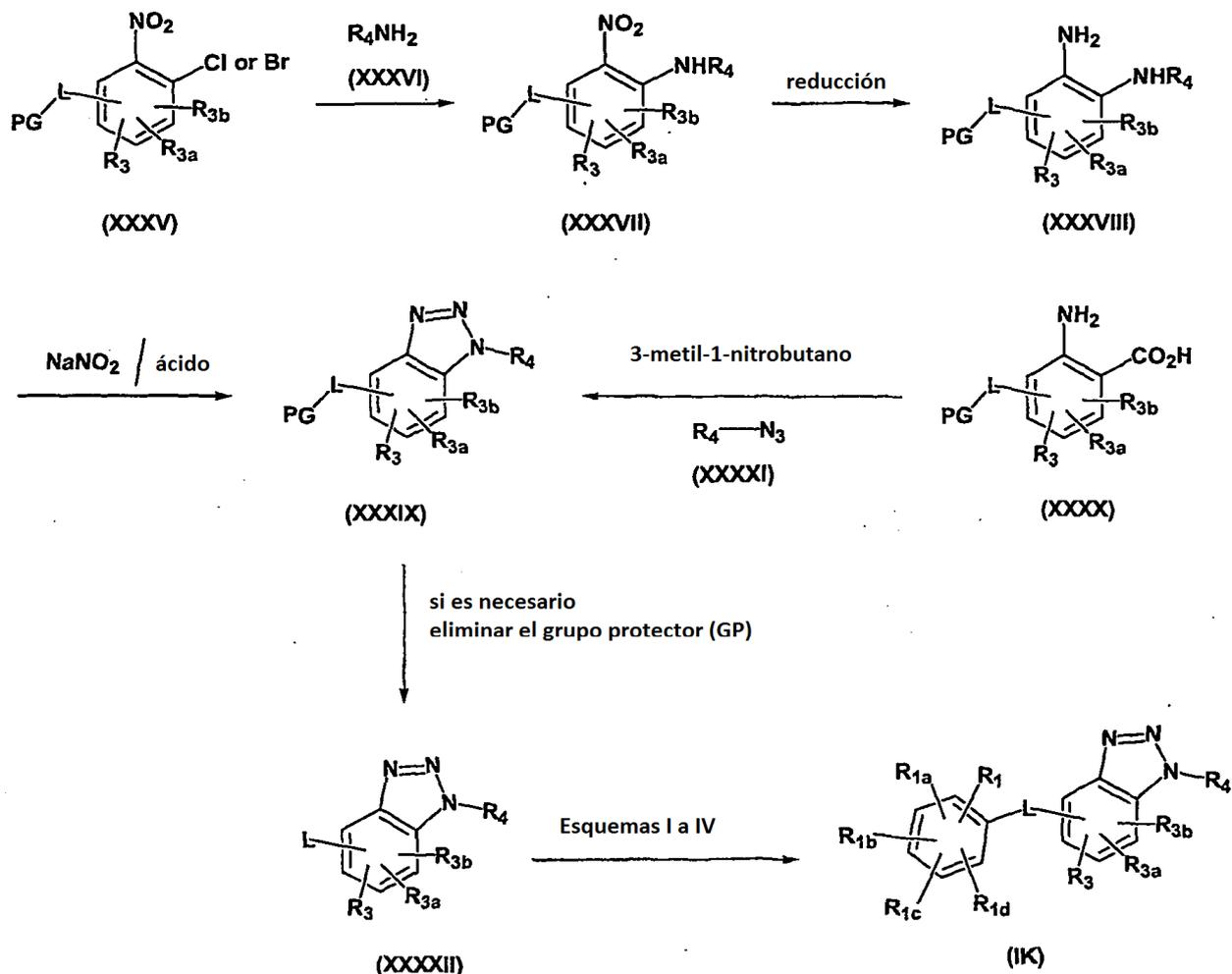
El Esquema VII describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula **IH** (un subgrupo de compuestos de fórmula **I** donde Z es un grupo imidazo[1,5-a]piridina). Un intermedio cianopiridina o amidopiridina **XXV** se puede obtener comercialmente, prepararse mediante procedimientos conocidos en la literatura o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. Un grupo protector (GP) apropiado puede ser usado para un intermedio **XXV** (por ejemplo, un grupo TBS o éter como grupo protector para un alcohol) para mejorar la compatibilidad del grupo funcional en la reacción posterior. La reducción del resto ciano o amida en un compuesto de fórmula **XXV** puede llevarse a cabo usando un reactivo reductor apropiado, tal como LAH u otros reactivos conocidos para un experto en la técnica. La acilación del intermedio amina **XXVI** resultante se puede realizar por reacción del mismo con un ácido **XV** en presencia de un conjunto de reactivos de acoplamiento de amida, tales como NMM/cloroforniato de isobutilo, EDAC/HOBT u otros reactivos descritos en "The Practice of Peptide Synthesis" (Spring-Verlag, 2ª ed., Bodanszy, Miklos, 1993), produciendo un intermedio de amida **XXVII**. Alternativamente, una amida **XXVII** se puede preparar por la reacción de un compuesto de fórmula **XXVI** y un cloruro de ácido **XVI** en presencia de una base apropiada, tal como DIEA o TEA. La formación de la imidazopiridina **XXVIII** se puede lograr a partir de la reacción de **XXVII** con POCl_3 a una temperatura elevada. Alternativamente, la formación de la imidazopiridina **XXVIII** también se puede lograr a partir de **XXVII** en presencia de ácido acético a una temperatura elevada, ya sea mediante un procedimiento convencional o en un reactor de microondas. Además, la formación de la imidazopiridina **XXVIII** se puede lograr a partir de la reacción de **XXVII** con Ph_3PCl_2 en presencia de una base, tal como TEA o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. El grupo protector, si está presente, puede ser eliminado del compuesto **XXVIII** para proporcionar un compuesto de fórmula **XXIX** (para más ejemplos de grupos protectores y las condiciones para su eliminación, consulte "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc., 1991). La formación de un compuesto **1H** se puede lograr usando las reacciones descritas en los Esquemas I a IV, o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En los casos

en que R_{4a} es un grupo funcional, tal como un grupo ciano o arilo, los compuestos se pueden preparar mediante el tratamiento del compuesto **XXVIII** para dar un compuesto intermedio bromo (D. Davey, et al. J. Med. Chem. 1987, 30, 1337-1342) seguido de reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd (H. G. Selnick, et al. Syn. Commun. 1995, 25, 3255-3261 y Suzuki, et al. Syn. Common. 1981, 11, 513-519) para dar el compuesto **XXVIII_A**, o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. El grupo protector, si está presente, puede ser eliminado del compuesto **XXVIII_A** para proporcionar un compuesto de fórmula **XXIX_A** (para más ejemplos de grupos protectores y las condiciones para su eliminación, consulte "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc., 1991). La formación de un compuesto **1H** se puede lograr usando las reacciones descritas en los Esquemas I a IV, o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica.



El Esquema VIII describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula **IJ** (un subgrupo de compuestos de fórmula **I** donde **Z** es el grupo 1,2,3-triazolopiridina). Un intermedio bromopiridina **XXX** se puede obtener comercialmente, prepararse mediante los procedimientos conocidos en la literatura o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. Un grupo protector (GP) apropiado puede ser usado para un intermedio **XXX** (por ejemplo, un grupo TBS o éter como grupo protector para un alcohol) para mejorar la compatibilidad del grupo funcional en la reacción posterior. El tratamiento de un compuesto de fórmula **XXX** con *n*-BuLi seguido de la adición de un compuesto **XXXI** proporciona un intermedio cetona **XXXII**. La formación de una 1,2,3-triazolopiridina **XXXIII** se puede lograr mediante la reacción de un compuesto **XXXII** y bencenosulfonohidrazida en presencia de morfolina (Tetrahedron, 1997, 53, 8257-8268) o mediante otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. El grupo protector, si está presente, puede ser eliminado del compuesto **XXXIII** para proporcionar un compuesto de fórmula **XXXIV** (para más ejemplos de grupos protectores y las condiciones de su eliminación, consulte "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc., 1991). La formación de un compuesto **1J** se puede lograr usando las reacciones descritas en los Esquemas I a IV o mediante otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica.

ESQUEMA IX



El Esquema IX describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula **1K** (un subgrupo de compuestos de fórmula I en la que Z es un grupo benzotriazol). Un intermedio **XXXV** se puede obtener comercialmente, se puede preparar mediante procedimientos conocidos en la literatura o mediante otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. Un grupo protector (GP) apropiado puede ser usado para un intermedio **XXXV** (por ejemplo, un grupo TBS o éter como grupo protector para un alcohol) para mejorar la compatibilidad del grupo funcional en las reacciones subsiguientes. Un intermedio **XXXVII** se puede obtener a partir de una reacción de sustitución aromática nucleófila de un compuesto **XXXV** con una amina **XXXVI** a temperatura elevada o por N-arilación mediada por paladio (J. Org. Chem., 2000, 65, 1144-1157) o mediante otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica. La reducción del grupo nitro en un compuesto **XXXVII** puede llevarse a cabo con reactivos reductores apropiados, tales como hidrógeno en presencia de un catalizador de Pd-C o polvo de Zn en HCl para proporcionar un intermedio **XXXVIII**. El tratamiento de un compuesto **XXXVIII** con nitrito de sodio en presencia de un ácido proporciona un intermedio benzotriazol de fórmula **XXXIX** (J. Med. Chem., 1990, 33, 2343-2357). Alternativamente, un intermedio benzotriazol **XXXIX** se puede obtener a partir de la reacción de una anilina **XXXX** y una azida **XXXXI** en la presencia de 3-metil-1-nitrobutano (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1985, 2733-2739). El grupo protector, si está presente, puede ser retirado de un compuesto **XXXIX** para proporcionar un compuesto de fórmula **XXXXII** (para más ejemplos de grupos protectores y las condiciones para su eliminación, consulte "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc., 1991). La formación de un compuesto **1K** se puede lograr usando reacciones descritas en los Esquemas I a IV, o por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica.

Un grupo protector (GP) apropiado se puede usar para los compuestos intermedios y/o grupos funcionales (por ejemplo R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R₂, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d}, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R_a y L) se describe en los Esquemas I a IX para una mejor compatibilidad de la reacción. El grupo protector, si está presente, se puede eliminar para proporcionar el compuesto deseado. Para más ejemplos de grupos protectores y las condiciones para su eliminación, consulte "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene et al., John Wiley and Sons Inc., 1991.

Utilidades y combinaciones**A. Utilidades**

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I, y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I. Mediante la inhibición de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I, los compuestos de la presente invención se pueden usar preferiblemente para inhibir o modular la producción de glucocorticoides, interrumpiendo o modulando la producción de cortisona o cortisol.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento de diversas afecciones y trastornos, incluyendo, pero no limitado a, tratar, prevenir, o retrasar la progresión de diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus trastornos asociados, enfermedades inflamatorias y otras dolencias. Por consiguiente, se cree que los compuestos de la presente invención pueden usarse en la prevención, la inhibición o el tratamiento de la diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización tardía, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente), función cardíaca anómala, isquemia de miocardio, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, deterioro cognitivo 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 en Ford, et al., J. Am. Med. Assoc. 2002, 287, 356-359 y Arbeen, et al., Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents 2001,1, 1-24.

B. Combinaciones

La presente invención incluye dentro de su ámbito composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otro agente(s) terapéutico(s), por ej., un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con otros inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I o uno o más de otros agentes terapéuticos apropiados útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados incluyendo: agentes anti-diabéticos, agentes anti-hiperglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes anti-retinopáticos, agentes anti-neuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes anti-ateroscleróticos, agentes anti-isquémicos, agentes anti-hipertensivos, agentes anti-obesidad, agentes anti-dislipidémicos, agentes anti-hiperlipidémicos, agentes anti-hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes anti-reestenóticos, agentes anti-pancreáticos, agentes reductores de lípidos, agentes supresores del apetito, agentes de mejoramiento de la memoria, agentes de promoción de la cognición y agentes anti-inflamatorios.

Ejemplos de agentes anti-diabéticos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen insulina y análogos de insulina: insulina LysPro, formulaciones inhaladas que comprenden insulina; péptidos similares al glucagón; sulfonilureas y análogos: clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, glipizida, gliburida, glimepirida, repaglinida, meglitinida; biguanidas: metformina, fenformina, buformina; antagonistas alfa2 e imidazolininas: midaglizol, isaglidol, derigidol, idazoxan, efaroxan, fluparoxan; otros secretagogos de insulina: linaglirida, insulintropina, exendina-4, BTS-67582, A-4166; tiazolidindionas: ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona; agonistas de PPAR-gamma; agonistas de PPAR-alfa, agonistas dobles PPAR alfa/gamma; inhibidores de SGLT2; inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4); agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1); inhibidores de la aldosa reductasa; agonistas RXR: JTT-501, MCC-555, MX-6054, DRF2593, GI-262570, KRP-297, LG100268; inhibidores de la oxidación de ácidos grasos: clomoxir, etomoxir; inhibidores de la α -glucosidasa: precosa, acarbose, miglitol, emiglitato, voglibosa, MDL-25, 637, camiglibosa, MDL-73,945, beta-agonistas: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316.243, TAK-667, AZ40140; inhibidores de la fosfodiesterasa, tanto de tipo cAMP como cGMP: sildenafil, L686398: L-386,398; antagonistas de amilina: pramlintide, AC-137, inhibidores de la lipoxigenasa: masoprocinal; análogos de la somatostatina: BM-23014, seglitide, octreotida, antagonistas de glucagón: BAY 276-9955; agonistas de señalización de la insulina, insulino miméticos, inhibidores de la PTP1B: L-783281, TER17411, TER17529, inhibidores de la gluconeogénesis: GP3034, análogos y antagonistas de la somatostatina, agentes antilipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994; agentes estimuladores del transporte de glucosa: BM-130795; inhibidores de la glucosa sintasa quinasa: cloruro de litio, CT98014, CT98023, y agonistas de los receptores de galanina.

Otros tiazolidindionas adecuadas incluyen MCC-555 de Mitsubishi (divulgada en la patente US-5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J & J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) o YM-440 (Yamanouchi).

- 5 Agonistas dobles de PPAR alfa/gamma adecuados incluyen agonistas dobles AR-H039242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), así como los descritos por 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) y en el documento WO 01/21602, cuya descripción se incorpora aquí por referencia, empleando las dosis descritas en el mismo, cuyos compuestos designados como preferidos son preferidos para su uso aquí.

Antagonistas alfa2 adecuados incluyen también los divulgados en el documento WO 00/59506, empleando las dosis descritas en este documento.

Inhibidores de SGLT2 adecuados incluyen T-1095, florizina, WAY-123783 y los divulgados en el documento WO 01/27128.

- 15 Inhibidores de DPP4 adecuados incluyen saxagliptan, sitagliptan, vildagliptan y denagliptan.

Inhibidores de la aldosa reductasa adecuados incluyen los descritos en los WO 99/26659.

Meglitinidas adecuadas incluyen nateglinida (Novartis) o KAD 1229 (PF/Kissei).

- 20 Ejemplos de agonistas del receptor GLP-1 incluyen exenatida (Byetta™), NN2211 (liraglutida, Novo Nordisk), AVE0010 (Sanofi-Aventis), R1583 (Roche/Ipsen), SUN E7001 (Daiichi/Santory), GSK-716155 (GSK/Human Genome Sciences) y exendina-4 (PC-CAD™).

Otros agentes anti-diabéticos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen ergoset y D-quirositol.

Agentes anti-isquémicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la Guía de Referencia Médica y los inhibidores de NHE, incluyendo los divulgados en el documento WO 99/43663.

- 25 Ejemplos de agentes reductores de lípidos adecuados para su 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 fibríco, inhibidores de ACAT, inhibidores de la lipoxigenasa, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores del cotransportador Na+/ácido biliar ileal, reguladores positivos de la actividad del receptor LDL, secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (por ejemplo, CP-529414 (Pfizer)) y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos.

Los inhibidores de MTP que se pueden emplear como se ha descrito anteriormente incluyen los descritos en las patentes US-5.595.872, US- 5.739.135, US-5.712.279, US-5.760.246, US-5.827.875, US-5.885.983 y US-5.962.440.

- 35 Los inhibidores de la HMG CoA reductasa que se pueden emplear en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen mevastatina y compuestos relacionados, como se divulga en la patente US-3.983.140, lovastatina, (mevinolina) y compuestos relacionados, como se divulga en la patente US-4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados, como se divulga en la patente US-4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados, como se divulga en las patentes US-4.448.784 y US-4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que se pueden emplear en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, divulgada en la patente US-5.354.772; cerivastatina, como se divulga en las patentes US-5.006.530 y US-5.177.080; atorvastatina, como se divulga en las patentes US-4.681.893, US-5.273.995, US-5.385.929 y US-5.686.104; atavastatina (nivastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), como se divulga en la patente US-5.011.930; visastatina (Shionogi-AstraZeneca (ZD-4522)) como se divulga en la patente US-5.260.440.

Agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD 4522.

- 45 Los derivados del ácido fibríco que pueden emplearse en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados, como se divulga en la patente US-3.674.836, prefiriéndose fenofibrato y gemfibrozilo, secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Sechalex®, Policexide®), así como lipostabil (Rhône-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixilo (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastaniifosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, CL-277.082 y CL 283.546 de American Cyanamid (derivados disustituidos de urea), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados poli (dialilmetilamina), tales como se divulga en la patente US-4.759.923, poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e ionenos, tales como se divulga en la patente US-4.027.009 y otros agentes reductores del colesterol

sérico conocidos.

El inhibidor de ACAT que puede emplearse en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen los divulgados en *Drugs of the Future* 24, 9-15 (1999), (avasimibe); "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the 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 secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-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, *Chem-tracts: Org. Chem.* (1995), 8(6), 359-62 or TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.).

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

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

Ejemplos de inhibidores del cotransportador de Na⁺/ácido biliar ileal adecuados para uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen compuestos como los divulgados en *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).

Los inhibidores de la lipoxigenasa que pueden emplearse en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen inhibidores de la 15-lipoxigenasa (15-LO), tales como los derivados de bencimidazol, como se divulga en el documento WO 97/12615, inhibidores de la 15-LO, como se divulga en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, como se divulga en el documento WO 96/38144 y los inhibidores de la 15-LO, como se divulga en Sendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with 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.

Ejemplos de agentes anti-hipertensivos adecuados para 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, verapamilo, nifedipino, amlodipino y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina (por ejemplo, aliskireno), inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentán y los compuestos divulgados en las patentes US-5.612.359 y US-6.043.265), antagonistas dobles de ET/All (por ejemplo, los compuestos divulgados en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de la vasopepsidasa (inhibidores dobles NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat) y nitratos.

Ejemplos de agentes anti-obesidad adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen un antagonista o agonista inverso del receptor cannabinoide 1, un agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un fármaco dirigido al receptor tiroideo beta y/o un agente anorexígeno

Antagonistas y agonistas inversos del receptor cannabinoide 1 que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen el rimonabant, SLV 319, CP-945598 (Pfizer), SR-147778 (Sanofi-Aventis), MK0364 (Merck) y los analizados en D. L. Hertzog, *Expert Opin. Ther. Patents* 2004, 14, 1435-1452.

Los agonistas adrenérgicos beta 3 que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos, como se divulga en las patentes US-5.541.204, US-5.770.615, US-5.491.134, US-5.776.983 y US-5.488.064, refiriéndose AJ9677, L750.355 y CP331648.

Ejemplos de inhibidores de la lipasa que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen orlistat o ATL-962 (Alizyme), siendo preferido orlistat.

El inhibidor y/o modulador de la recaptación de serotonina (y dopamina) que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson), APD 356

(Arena) o axokina (Regeneron), siendo sibutramina y APD-356 los preferidos.

5 Ejemplos de compuestos dirigidos al receptor tiroideo beta que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen ligandos del receptor tiroideo, tales como los divulgados en los documentos WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) y WO00/039077 (KaroBio), siendo preferidos los compuestos de las solicitudes de KaroBio.

El agente anorexígeno que se puede emplear opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluye dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, prefiriéndose dexanfetamina.

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

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo, pero no limitado a Reyataz[®] y Kaletra[®].

15 Ejemplos de agentes mejoradores de la memoria, agentes anti-demencia o agentes promotores de la cognición adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, metrifonato, muscarina, xanomelina, deprenilo y fisostigmina.

20 Ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, prednisona, acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, interferón alfa, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, flucatisona, betametasona, hidrocortisona y beclometasona.

Las patentes anteriormente mencionadas y solicitudes de patentes se incorporan aquí por referencia.

25 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención pueden ser usados, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Guía de Referencia Médica, como en las patentes anteriormente expuestas, o de otra forma determinada por un experto en la técnica.

30 Los compuestos de fórmula I se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en esta memoria mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de perfusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones inyectables estériles acuosas o no acuosas); por vía nasal, incluyendo la administración a las membranas nasales, tales como por pulverización por inhalación; por vía tópica, tal como en la forma de una crema o pomada, o por vía rectal, tal como en la forma de supositorios, en formas farmacéuticas unitarias que contienen, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

35 En la realización del procedimiento para el tratamiento de la diabetes y enfermedades relacionadas, se usará una composición farmacéutica que contiene los compuestos de fórmula I, con o sin otro agente(s) antidiabético y/o agente(s) antihiperlipidémico y/u otros agentes terapéuticos tipo en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica se puede formular empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseada, tales como vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes, aglutinantes y similares. Los compuestos se pueden administrar a un paciente mamífero, incluyendo seres humanos, monos, perros, etc., por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, perlas, gránulos o polvos. La dosis para adultos es preferiblemente de entre 1 y 2.000 mg por día, que puede administrarse en una sola dosis o en forma de dosis individuales de 1-4 veces al día.

45 Una cápsula típica para administración oral contiene compuestos de estructura I (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N^o 1.

Una preparación inyectable típica se produce colocando asépticamente 250 mg de compuestos de estructura I en un vial, liofilizando asépticamente y sellando. Para el uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

50 **Ensayo(s) de la actividad de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa**

La inhibición in vitro de la 11beta-HSD1 recombinante humana se determinó como sigue.

La 11beta-HSD1 humana recombinante se expresó establemente en células HEK 293 EBNA. Las células fueron cultivadas en DMEM (glucosa alta) que contiene aminoácidos no esenciales MEM, L-glutamina, higromicina B (200 µg/ml) y G418 (200 µg/ml). Los sedimentos celulares se homogeneizaron y la fracción microsomal se obtuvo por

centrifugación diferencial. Los microsomas con 11beta-HSD1 sobreexpresada se usaron como la fuente enzimática para el ensayo de proximidad de centelleo (SPA). Los compuestos de ensayo a la concentración deseada se incubaron a temperatura ambiente con 12,5 µg de enzima microsomal, [³H]-cortisona 250 nM, NADPH 500 µM, MES 50 mM, pH 6,5 y EDTA 5 mM en OptiPlates de 96 pocillos. La reacción se terminó con la adición de ácido 18β-glicerréntico 1 mM. Se añadió la mezcla de reactivos de SPA (YSi anti-IgG de conejo, anticuerpo anti-cortisol en Tris 50 mM, pH 8,0 que contenía CHAPS al 1 % y glicerol al 1 %) y la reacción se incubó adicionalmente a temperatura ambiente durante una noche y se contó en TopCount. Se determinó la CI₅₀ (concentración de compuesto requerida para el 50 % de la inhibición de formación de cortisol) usando XLfit.

En general, se ha identificado que los compuestos preferidos de la presente invención, tales como compuestos particulares desvelados en los siguientes ejemplos, inhiben la actividad catalítica de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I a concentraciones equivalentes a, o más potentes que, 10 µM, preferentemente 5 µM, más preferentemente 3 µM, demostrando por lo tanto compuestos de la presente invención como inhibidores especialmente eficaces de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I. Las potencias se pueden calcular y expresar como constantes de inhibición (valores Ki) o como valores de CI₅₀ (50 % de concentración inhibitoria) y se refieren a la actividad medida usando el sistema de ensayo descrito anteriormente.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos de trabajo sirven para ilustrar mejor, pero sin limitación, algunas de las realizaciones preferidas de la presente invención.

General

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

Procedimiento A: columna YMC o Phenomenex C18 de 5 micrómetros y 4,6 x 50 mm usando un gradiente de 4 minutos de 0-100 % de disolvente B [90 % de MeOH:10 % de H₂O:0,2 % de H₃PO₄] y 100-0 % de disolvente A [10 % de MeOH:90 % de H₂O:0,2 % de H₃PO₄] con un caudal de 4 ml/min y una pausa de 1 min, un detector ultravioleta (UV) ajustado a 220 nm.

Procedimiento B: columna Phenomenex S5 ODS de 4,6 x 30 mm, gradiente de elución B al 0-100 %/A durante 2 min (disolvente A = 10 % de MeOH/H₂O que contiene TFA al 0,1 %, disolvente B = 90 % de MeOH/H₂O que contiene TFA al 0,1 %), caudal 5 ml/min, detección UV a 220 nm.

Procedimiento C: columna YMC S7 ODS de 3,0 x 50 mm, gradiente de elución B al 0-100 %/A durante 2 min (disolvente A = 10 % de MeOH/H₂O que contiene TFA al 0,1 %, disolvente B = 90 % de MeOH/H₂O que contiene TFA al 0,1 %), caudal 5 ml/min, detección UV a 220 nm.

El término HPLC prep. se refiere a un sistema de HPLC automatizado Shimadzu que usa una mezcla de disolvente A (10 % de MeOH/90 % de H₂O/0,2 % de TFA) y disolvente B (90 % de MeOH/10 % de H₂O/0,2 % de TFA). Las columnas preparativas se cargaron con resina YMC o Phenomenex ODS C18 de 5 micrómetros o equivalente.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se emplean en los Ejemplos y en otras partes en la presente memoria:

Ph = fenilo

Bn = bencilo

i-Bu = iso-butilo

Me = metilo

Et = etilo

Pr = propilo

Bu = butilo

AIBN = 2,2'-azobisisobutironitrilo

Boc o BOC = terc-butoxicarbonilo

Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo

DCM = diclorometano

DEAD = azodicarboxilato de dietilo

DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo

DIEA = N,N-diisopropiletilamina

DMA = N,N-dimetilacetilamida

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

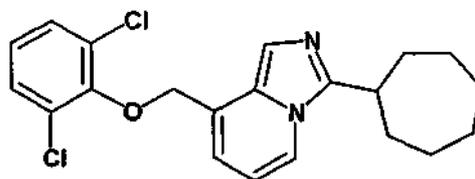
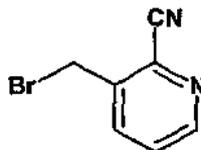
EtOAc = acetato de etilo

EDAC = clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino) propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-[(3-(dimetil)amino)propil]-3-etilcarbodiimida)

Fmoc = fluorenilmetoxicarbonilo

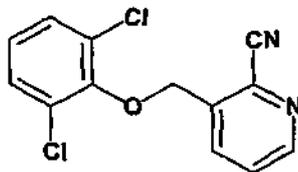
HOAc o AcOH = ácido acético

HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
 HOBT = 1-hidroxibenzotriazol
 LAH = hidruro de litio y aluminio
 mCPBA = ácido 3-cloroperoxibenzoico
 5 NMM = N-metil morfolina
 NBS = N-bromosuccinimida
 n-BuLi = n-butil-litio
 Oxone[®] = Monopersulfato
 Pd/C = paladio sobre carbón
 10 PtO₂ = Óxido de platino
 Reactivo PyBOP = hexafluorofosfonato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidin fosfonio
 SOCl₂ = Cloruro de tionilo
 TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio
 15 TBS = terc-butildimetilsililo
 TMS = trimetilsililo
 TEA = trietilamina
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 equiv = equivalente(s)
 20 min = minuto(s)
 h = hora(s)
 l = litro
 ml = mililitro
 25 µl = microlitro
 g = gramo(s)
 mg = miligramo(s)
 mol = moles(s)
 mmol = milimol(es)
 meq = miliequivalentes
 30 TA = temperatura ambiente
 sat = saturado
 ac = Acuoso
 TLC = cromatografía de capa fina
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 35 T_r de HPLC = Tiempo de retención de HPLC
 LC/MS = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
 MS o Espec. de masas = espectrometría de masas
 RMN = resonancia magnética nuclear
 pf = punto de fusión

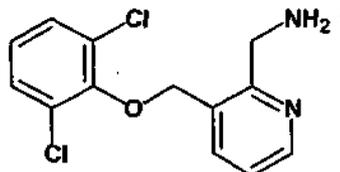
40 **Ejemplo 1****3-Cicloheptil-8-((2,6-diclorofenoxi)metil)-H-imidazo[1,5-a]piridina****Compuesto 1A: 3-(Bromometil)picolinonitrilo**

45 A una solución de 3-metilpicolinonitrilo (660 mg, 5,6 mmol) en 20 ml de tetracloruro de carbono se añadió NBS (1 g, 5,6 mmol) y peróxido de dibenzoilo (200 mg, 0,83 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y después se enfrió a TA. El sólido resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar material bruto. El material bruto se purificó por medio de

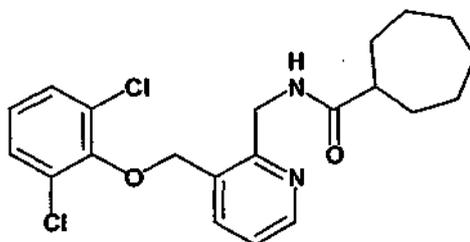
50 cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en hexanos) para proporcionar el compuesto **1A** (510 mg, 46 %) como un aceite amarillo pálido. T_r de HPLC (Procedimiento A): 1,72 min; LC/MS (m/z) = 197 (M + H)⁺.

Compuesto 1B: 3-((2,6-Diclorofenoxi)metil)picolinonitrilo

5 A una solución de 2,6-diclorofenol (620 mg, 3,8 mmol) en 5 ml de acetona anhidra se añadió carbonato de potasio (520 mg, 3,8 mmol) y el compuesto **1A** (500 mg, 2,54 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y el sólido resultante se separó por filtración. El disolvente se eliminó del filtrado al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el material bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexanos para proporcionar el compuesto **1B** (530 mg, 50 %) como un sólido blanco. T_r de HPLC (Procedimiento A): 3,23 min. LC/MS (m/z) = 279 ($M + H$)⁺ y 301 ($M + Na$)⁺.

10 **Compuesto 1C: (3-((2,6-Diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)metanamina**

15 A una solución del compuesto **1B** (500 mg, 1,8 mmol) en 4 ml de THF anhidro, se añadió LAH (1,8 ml, 1,8 mmol, 1 M en THF) a -10 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se inactivó con agua. El THF se eliminó al vacío y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **1C** (500 mg) como un aceite marrón. T_r de HPLC (Procedimiento A): 2,43 min. LC/MS (m/z) = 283 ($M + H$)⁺.

Compuesto 1D: N-((3-((2,6-Diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)metil)cicloheptano-carboxamida

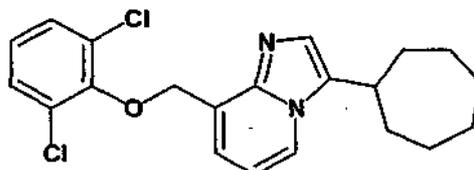
20 A una solución de ácido cicloheptanocarboxílico (255 mg, 1,8 mmol) en 3 ml de THF anhidro se añadió NMM (0,24 ml, 2,2 mmol), seguido de la adición de cloroformiato de iso-butilo (0,285 ml, 2,2 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió una solución del compuesto **1C** (500 mg, paso anterior) en 2 ml de THF. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min seguido de agitación durante 30 min a TA. La mezcla se inactivó con agua y el disolvente se eliminó al vacío para dar un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para producir el material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexanos para proporcionar el compuesto **1D** (50 mg, 7 %) como un sólido amarillo. T_r de HPLC (Procedimiento A): 3,56 min. LC/MS (m/z) = 407 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 1

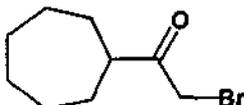
30 A una solución del compuesto **1D** (50 mg, 0,12 mmol) en 2 ml de tolueno anhidro se añadió POCl_3 (23 μl , 0,25 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas, se enfrió a TA y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener el Ejemplo 1 como un aceite incoloro (43 mg, 66 %). T_r de HPLC (Procedimiento A): 3,00 min. LC/MS (m/z) = 389 ($M + H$)⁺. ¹H-RMN: δ 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,39-3,50 (m, 1H), 2,2-2,18 (m, 4H), 1,88-2,00 (m, 2H), 1,56-1,78 (m, 6H).

Ejemplo 2

3-Cicloheptil-8-((2,6-diclorofenoxi)metil)H-imidazo[1,2-a]piridina



Compuesto 2A: 2-Bromo-1-Cicloheptiletanona



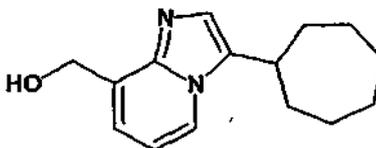
5

A una solución de ácido cicloheptanocarboxílico (1,5 g, 10,5 mmol) en 5 ml de diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (10,5 ml, 21 mmol, 2 M en diclorometano), seguido de la adición de varias gotas de DMF a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se concentró a presión reducida para dar un aceite. El aceite se disolvió en 10 ml de THF anhidro. La solución resultante se enfrió a 0° C y se añadió a 0 °C una solución de trimetilsilil-diazometano (6,8 ml, 13,6 mmol, 2 M en éter dietílico). Al finalizar la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante la noche. Una vez finalizado este tiempo, se añadió a 0 °C una solución acuosa de HBr al 48 % (2,4 ml, 80,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se inactivó con carbonato de sodio acuoso al 20 %. El disolvente se eliminó al vacío para dar un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el material bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexanos para proporcionar el compuesto **2A** (1 g, 43 %) como un aceite amarillo pálido. T_r de HPLC (Procedimiento A): 3,27 min. LC/MS (m/z) = 219 (M + H)⁺ y 241 (M + Na)⁺.

10

15

Compuesto 2B: (3-CicloheptilH-imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metanol



A una solución de (2-aminopiridin-3-il) metanol (185 mg, 1,5 mmol) en 5 ml de etanol anhidro se añadió el compuesto **2A** (250 mg, 1,1 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 h, se enfrió a TA y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el material bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 30-50 % en hexanos para proporcionar el compuesto **2B** (160 mg, 57 %) como un sólido blanco. T_r de HPLC (Procedimiento A): 1,76 min. LC/MS (m/z) = 245 (M + H)⁺.

20

25

Ejemplo 2

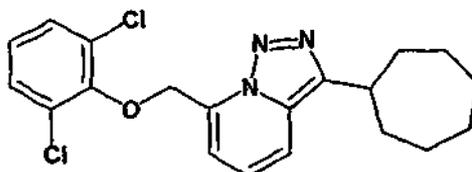
A una solución del compuesto **2B** (73 mg, 0,3 mmol) en 2 ml de THF anhidro se añadió 2,6-diclorofenol (98 mg, 0,6 mmol), trifenilfosfina (157 mg, 0,6 mmol) y DEAD (105 mg, 0,6 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción concentrada se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexanos seguido de HPLC Prep. para proporcionar el Ejemplo 2 como un aceite de color amarillo pálido (56 mg, 37 %). T_r de HPLC (Procedimiento A): 3,00 min. LC/MS (m/z) = 389 (M + H)⁺. ¹H-RMN: δ 8,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 10H).

30

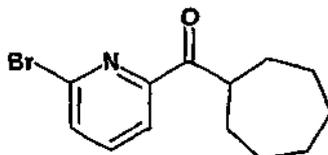
35

Ejemplo 3

3-Cicloheptil-7-((2,6-diclorofenoxi)metil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina



Compuesto 3A: (6-Bromopiridin-2-il)(cicloheptil)metanona



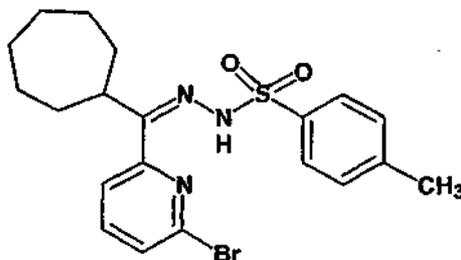
5

A un matraz de tres bocas de fondo redondo seco se añadieron 30 ml de THF. El matraz se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió al matraz n-butil-litio (16,9 ml, 42,2 mmol, 2,5 N en hexanos) en una porción. Se añadió lentamente mediante un embudo de adición a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solución de 2,6-dibromopiridina (10 g, 42,2 mmol) en 70 ml de THF para proporcionar una solución de color verde oscuro. Al finalizar la adición, la mezcla se agitó durante 15 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A la solución de color verde oscuro a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió nitrilo cicloheptilo durante más de 1 min. La mezcla de reacción se calentó a continuación a TA. Una vez a la temperatura prescrita, se añadió una solución de HCl 6 N (55 ml, 330 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 min, seguido de agitación a TA durante 30 min. La solución resultante se alcalinizó mediante la adición de NaOH 1N a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir el material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexanos para proporcionar el compuesto **3A** (6,8 g, 57 %) como un aceite amarillo. T_r de HPLC (Procedimiento A): 4,09 min. LC/MS (m/z) = 283 ($M + H$)⁺.

10

15

Compuesto 3B: (Z)-N'-((6-bromopiridin-2-il)(cicloheptil)metileno)-4-metilbencenosulfonhidrazida

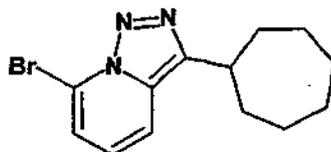


20

25

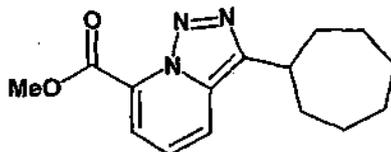
A una solución de *p*-tolilsulfonhidrazida (3,7 g, 19,85 mmol) en 25 ml de metanol caliente se le añadió una solución del compuesto **3A** (5,6 g, 19,85 mmol) en 2 ml de metanol. La mezcla se agitó por rotación para asegurar que era homogénea. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1h, se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2,5 h y después se enfrió a TA. A la mezcla de reacción se añadió 15 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ para lograr la disolución. El compuesto **3B** (7,5 g, 84 %) se recristalizó a partir de la solución para dar un polvo blanco que contiene tanto los isómeros cis como los isómeros trans. T_r de HPLC (Procedimiento A): 3,93, 4,03 min. LC/MS (m/z) = 450 ($M + H$)⁺.

Compuesto 3C: 7-Bromo-3-Cicloheptil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina

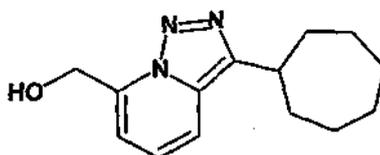


30

Una solución del compuesto **3B** (5,5 g, 12,21 mmol) se trató con 20 ml de morfolina a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexanos para proporcionar el compuesto **3C** (710 mg, 20 %) como un aceite incoloro. T_r de HPLC (Procedimiento A): 3,47 min. LC/MS (m/z) = 294 ($M + H$)⁺.

Compuesto 3D: 3-Cicloheptil-[1,2,3]triazol[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo

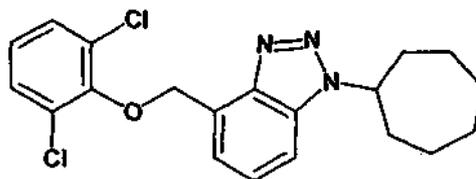
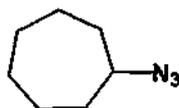
5 El compuesto **3C** (270 mg, 0,92 mmol), acetato de paladio (103 mg, 0,46 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino) propano (152 mg, 0,368 mmol), DBU (168 mg, 1,104 mmol), metanol (2,5 ml) y DMF (2,5 ml) se combinaron en un recipiente de un autoclave de acero sellado. El recipiente del autoclave se conectó a continuación a una botella de monóxido de carbono. El recipiente se llenó con gas monóxido de carbono a 70 psi, se calentó a 85 °C durante 1,5 h y después se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo. El sólido resultante se separó por filtración. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para producir el material bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-20 % en hexanos para proporcionar el compuesto **3D** (188 mg, 75 %) como un aceite incoloro. T_r de HPLC (Procedimiento A): 3,30 min. LC/MS (m/z) = 274 (M + H)⁺.

Compuesto 3E: (3-Cicloheptil-[1,2,3]triazol[1,5-a]piridin-7-il)metanol

15 Una solución del compuesto **3D** (185 mg, 0,68 mmol) en 5 ml de metanol se trató con NaBH₄ (154 mg, 4,06 mmol) a TA durante 5 min. El matraz de reacción se calentó. La mezcla de reacción se inactivó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para producir el material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 20-50 % en hexanos para proporcionar el compuesto **3E** (123 mg, 74 %) como un polvo blanco. T_r de HPLC (Procedimiento A): 3,19 min. LC/MS (m/z) = 246 (M + H)⁺.

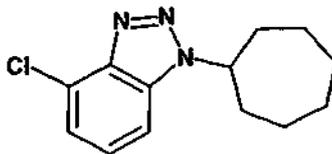
Ejemplo 3

20 El Ejemplo 3 (66 mg, 92 %, polvo blanco) se preparó a partir del compuesto **3E** de una manera similar a la descrita para la preparación del Ejemplo 2 a partir del compuesto **2B**. T_r de HPLC (Procedimiento A): 4,26 min. LC/MS (m/z) = 390 (M + H)⁺. ¹H-RMN: δ 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,10 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,30 a 3,40 (m, 1H), 1,96-2,15 (m, 4H), 1,83-1,93 (m, 2H), 1,60-1,82 (m, 6H).

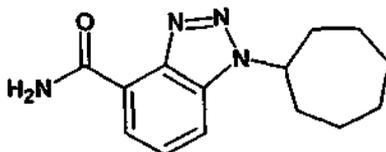
Ejemplo 4**1-Cicloheptil-4-((2,6-diclorofenoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol****Compuesto 4A: Azidocicloheptano**

30 A un matraz redondo de 250 ml que contiene bromuro de cicloheptilo (10 g, 56,47 mmol) en 30 ml de THF se añadió trimetilsilil azida (9,76 g, 84,7 mmol), seguido de la adición de una solución 1,0 N de TBAF en THF (84,7 ml, 84,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 6 h. Después de este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice usando pentano para proporcionar el compuesto **4A** (7,10 g, 90 %) como un aceite incoloro.

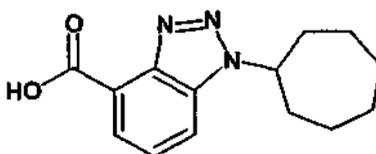
35

Compuesto 4B: 4-Cloro-1-Cicloheptil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

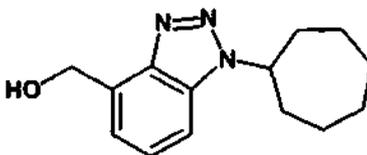
Una solución del compuesto **4A** (3,3 g, 23,4 mmol) y nitrito de isoamilo (3,14 ml, 23,4 mmol) en 80 ml de dicloroetano se calentó a reflujo y se añadió gota a gota una solución de ácido 2-amino-3-clorobenzoico (2 g, 11,7 mmol) en 30 ml de acetona durante 2 h. Al finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó durante otras 2 h y después se enfrió a TA. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida para dar un residuo. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaOH acuoso 1N. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH 1 N y agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida para producir el material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-30 % en hexanos para proporcionar el compuesto **4B** (0,6 g, 21 %) como un polvo blanco. T_r de HPLC (Procedimiento A): 3,48 min. LC/MS (m/z) = 250 (M + H)⁺.

Compuesto 4C: 1-Cicloheptil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-carboxamida

Se suspendieron el compuesto **4B** (0,4 g, 1,60 mmol) y cianuro de cobre (0,43 g, 4,80 mmol) en 5 ml de 1-metil-2-pirrolidinona húmeda y se calentó a 205 °C durante 4 días en un tubo sellado a presión. Después la mezcla se enfrió a TA, se añadió agua. Los polvos resultantes se recogieron en un embudo filtrante, se suspendió en una mezcla de disolventes (metanol, cloroformo y diclorometano) y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se pasó a través de un embudo de filtro y la fracción líquida se concentró a presión reducida para proporcionar material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-50 % en hexanos para proporcionar el compuesto **4C** (0,13 g, 34 %) como un polvo blanco. T_r de HPLC (Procedimiento A): 3,08 min. LC/MS (m/z) = 259 (M + H)⁺.

Compuesto 4D: Ácido 1-Cicloheptil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-carboxílico

A una solución agitada del compuesto **4C** (40 mg, 0,155 mmol) en 1 ml de ácido sulfúrico al 75 % se añadió gota a gota 0,5 ml de una solución acuosa de nitrito de sodio (107 mg, 1,55 mmol) a 70°C. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de agua helada, se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto **4D** (38 mg, 95 %) como un polvo blanco. T_r de HPLC (Procedimiento A): 3,00 min. LC/MS (m/z) = 260 (M + H)⁺.

Compuesto 4E: (1-Cicloheptil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)metanol

El Compuesto **4D** (14 mg, 0,054 mmol) se disolvió en 1,5 ml de THF y se trató con una solución de dimetilsulfuro borano 2 N en THF (0,14 ml, 0,27 mmol) a TA durante la noche. Una vez finalizado este tiempo, se añadieron a la mezcla de reacción trozos pequeños de hielo hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se agitó después a TA durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo., Se lavó con una solución de lejía diluida, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para producir el material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol al 5 % en acetato de etilo para proporcionar el compuesto **4E** (9 mg, 68 %) como un aceite incoloro. T_r de HPLC (Procedimiento A): 3,00 min. LC/MS (m/z) = 246 (M + H)⁺.

Ejemplo 4

El Ejemplo 4 (8,5 mg, 59 %, polvo blanco) se preparó a partir del compuesto **4E** de una manera similar a la descrita para la preparación del Ejemplo 2 a partir del compuesto **2B**. T_r de HPLC (Procedimiento A): 4,22 min. LC/MS (m/z) = 390 (M + H)⁺. ¹H-RMN: δ 7,69 (dd, J = 5,3 Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,79-4,91 (m, 1H), 2,08-2,32 (m, 4H), 1,79-1,93 (m, 2H), 1,51-1,77 (m, 6H).

Ejemplos 5 a 10

Los **Ejemplos 5 a 10** de la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 4, o por otros procedimientos similares conocidos por los expertos en la técnica, con otros reactivos apropiados.

10

TABLA 1

Ejemplo	Estructura	LC/MS de masas (M + H)	Pureza por HPLC (%)
5		407	95
6		392	97
7		390	96
8		406	97
9		376	98
10		392	98

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5 enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales del mismo para uso en el tratamiento, la prevención o la ralentización de la progresión de diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión, deterioro cognitivo, artritis reumatoide, osteoartritis, glaucoma y síndrome metabólico, en la que:

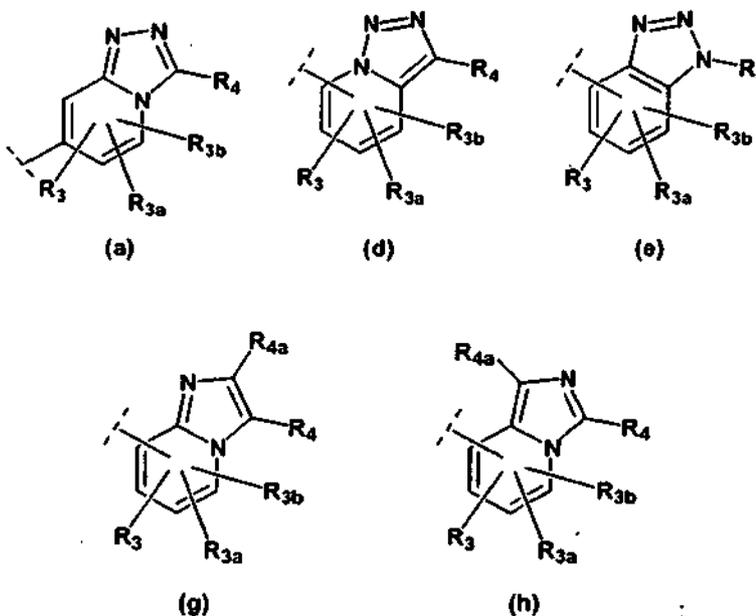
W es fenilo opcionalmente sustituido con R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d};

R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

L es O, S o OCR₂R_a o SCR₂R_{2a};

R₂ y R_{2a} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

15 Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:



20 R₃, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

25 R₄ 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, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} o

30 R₄ es cicloalquilo, distinto a biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, en el que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituido con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c} o

35 R₄ es heterociclilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

R_{4a} es hidrógeno, CN, alquilo, haloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

5 R₅, en cada ocasión, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, COR_{2a}, CO₂R_{2a}, SO₂NR₂R_{2a} o SO₂R_{2a};

R₆, en cada ocasión, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}; y

10 R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}, en cada ocasión, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, tioalquilo, tioarilalquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN o tioril;

15 en la que, como se ha usado anteriormente, salvo que se indique otra cosa, el término "alquilo" o "alquil" usado solo o como parte de otro grupo indica hidrocarburos de cadena lineal y ramificada, que contienen de 1 a 20 carbonos;

el término "cicloalquilo" usado solo o como parte de otro grupo incluye grupos hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contiene un total de 3 a 20 carbonos que forman el anillo,

20 el término "alqueno" usado solo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos en la cadena normal, la cual incluye de uno a seis dobles enlaces en la cadena normal;

el término "alquilino" usado solo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos;

25 el término "halógeno" o "halo" usado solo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, así como a CF₃;

el término "arilo" usado solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la fracción del anillo y pueden incluir opcionalmente de 1 a 3 anillos adicionales condensados con un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico;

30 el término "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unido a un átomo de oxígeno;

el término "tioalquilo", "tioarilo" o "tioaralquilo" usado solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unido a un átomo de azufre;

35 el término "alquilamino", "arilamino" o "arilalquilamino" usado solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los grupos alquilo, arilo o arilalquilo anteriores unido a un átomo de nitrógeno;

el término "heterociclilo" pretende indicar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que es saturado o parcialmente insaturado y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, NH, O y S y que incluyen cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está fusionado con un anillo benceno y en los cuales los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados;

40 el término "heteroarilo" usado solo o como parte de otro grupo se refiere a un anillo aromático de 5 ó 12 miembros, el cual incluye 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre y dichos anillos condensados con un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo (por ej., benzotiofenilo, indolilo), incluyendo N-óxidos,

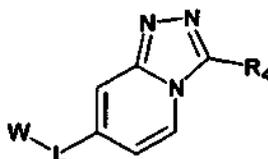
45 el término "heterociclilalquilo" o "heterociclilo" usado aquí solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos heterociclilos como se ha definido anteriormente unidos a través de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena alquilo; y

el término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalqueno" usado solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente unido a través de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena alquilo, alqueno o alqueno como se ha definido anteriormente.

2. Un compuesto de fórmula (I)

50 **W-L-Z (I)**

enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales del mismo, en la que W, L y Z son como se ha definido en la reivindicación 1, excluyendo los compuestos que tienen la fórmula:



en la que

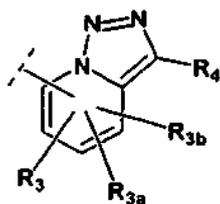
55 R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

L es O o S y

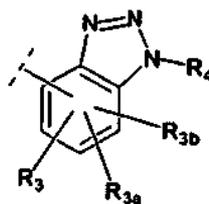
R₄ es cicloalquilo C₃₋₁₀, distinto a biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, CN, -NHCOR₆, -NHCO₂R₆, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, perhaloalcoxi C₁₋₆, heterocíclico C₁₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀ o fenilo o

5 R₄ es heterocíclico C₁₋₁₀, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, CN, -NHCOR₆, -NHCO₂R₆, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, perhaloalcoxi C₁₋₆, heterocíclico C₁₋₁₀, heteroaril C₁₋₁₀ fenilo.

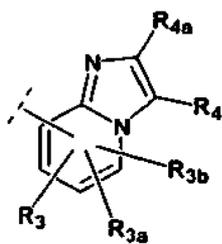
10 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:



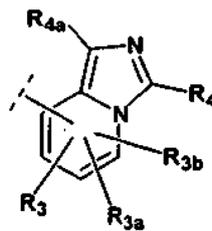
(d)



(e)



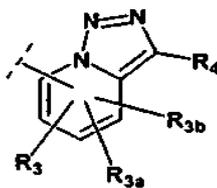
(g)



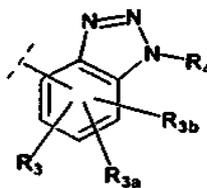
(h)

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:



(d)



(e)

15 R₄ 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, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterocíclico o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}; o

20 R₄ es cicloalquilo, distinto a biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterocíclico o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}.

25

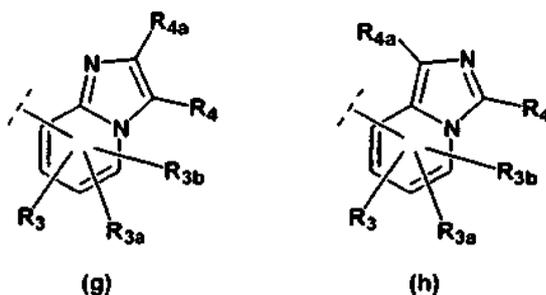
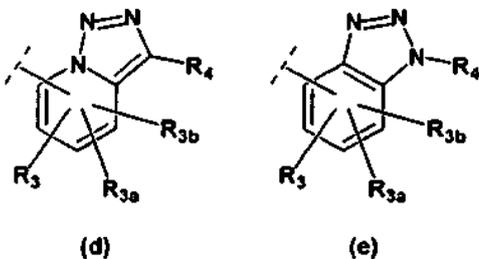
5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a},

-SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

5

Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:



R_{4a} es hidrógeno, alquilo o haloalquilo y

R₅, en cada ocasión, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, COR_{2a} o CO₂R_{2a}.

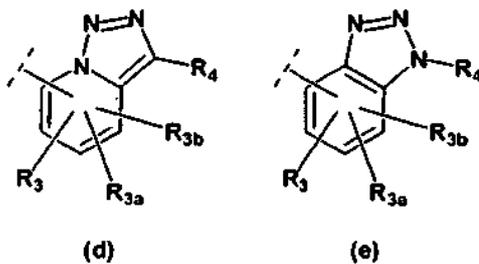
10

6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

15

Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:



R₃, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}; y

20

R₄ 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, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}; o

25

R₄ es cicloalquilo, distinto a biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -

COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}; o

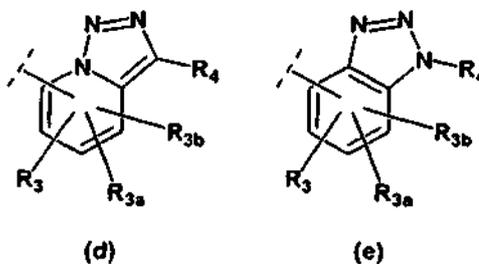
5 R₄ es heterociclilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}.

7. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

10 R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

L es O, S o OCR₂R_{2a};

Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:



15 R₃, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}; y

20 R₄ 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, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}; o

25 R₄ es cicloalquilo, distinto a biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}; o

30 R₄ es heterociclilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}.

35 8. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

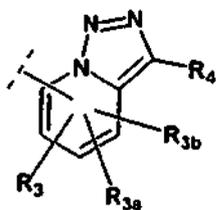
40 L es O, S o OCR₂R_{2a};

Z se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo bicíclicos:

ariloxi,
haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

L es O, S o OCH₂;

5 Z es el siguiente grupo heteroarilo bicíclico:



(d)

;

10 R₃, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

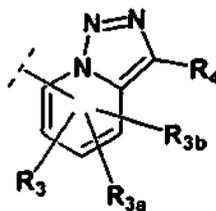
15 R₄ es biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

20 R₄ es cicloalquilo, distinto a biciclo[2,2,2]octilo o biciclo[2,2,1]heptilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

R₆, en cada ocasión, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o en la que

R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} y R_{1d} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

Z es el siguiente grupo heteroarilo bicíclico:



(d)

;

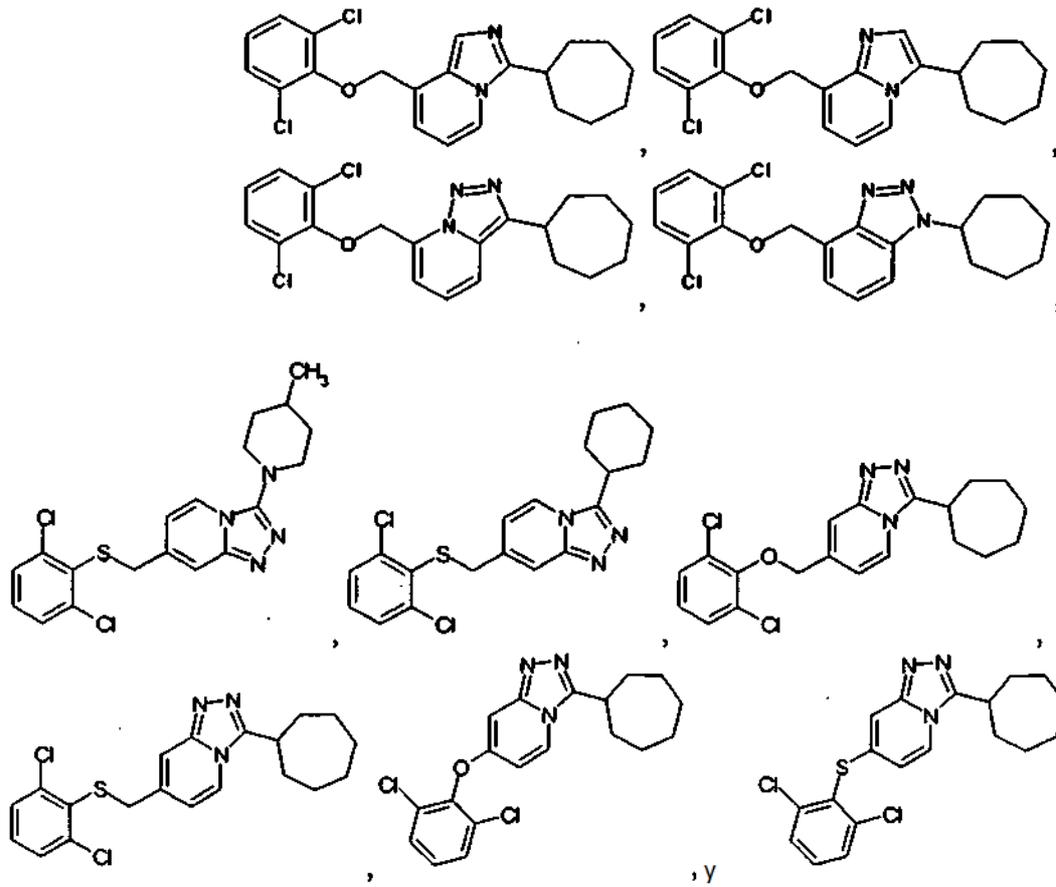
25 R₃, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, tioalquilo, tioarilo, arilsulfonilo, alquilamino, aminoalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

30 R₄ 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, -OR₆, -SR₆, -CN, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c};

R_b, en cada ocasión, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo y

35 R₇, R_{7a}, R_{7b} y R_{7c}, en cada ocasión, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, amino, -OH, hidroxialquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, tioalquilo tioarilalquilo; -NO₂ o -CN.

11. Un compuesto seleccionado de:



12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-11.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12 para su uso en terapia.