



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0611773-2 A2**

(22) Data de Depósito: 08/06/2006
(43) Data da Publicação: 28/09/2010
(RPI 2073)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/04
A61K 31/435
A61P 3/00

(54) Título: **IMIDAZO- E TRIAZOLOPIRIDINAS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS MESMO E USO DOS MESMOS**

(30) Prioridade Unionista: 07/06/2006 US 11/448,947,
09/06/2005 US 60/688,993

(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

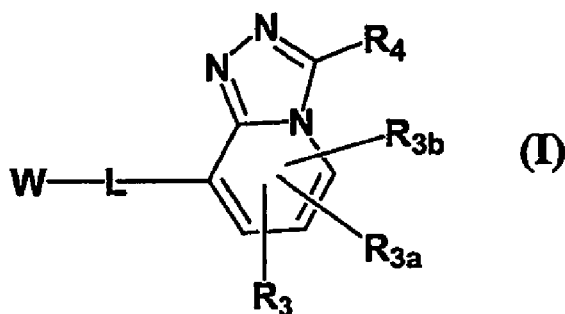
(72) Inventor(es): CHRISTOPHER B. COOPER, HAIXIA WANG,
JAMES J. LI, JEFFREY A. ROBL, JUN LI, LAWRENCE G. HAMANN,
ZHEMING RUAN

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006022576 de 08/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/135795 de 21/12/2006

(57) Resumo: IMIDAZO- E TRIAZOLOPIRIDINAS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS MESMOS E USO DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a novos compostos que são fornecidos os quais são inibidores de 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1. Inibidores de 11 -beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 são úteis no tratamento, na prevenção, ou na redução da progressão de doenças requerendo terapia inibidora de 11 -beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1. Estes novos compostos têm a estrutura (1): ou estereoisômeros ou sais farmacologicamente aceitáveis destes, em que W, L, R₃, R_{3a}, R_{3b} e R₄ estão definidos aqui.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "IMIDAZO- E
TRIAZOLOPIRIDINAS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS MESMOS
E USO DOS MESMOS".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se ao hormônio esteróide cortisol que é um regulador fundamental de muitos processos fisiológicos. Entretanto, um excesso de cortisol, como ocorre na Doença de Cushing, provoca anormalidades metabólicas severas que incluem: diabetes tipo 2, doença cardiovascular, obesidade, e osteoporose. Muitos pacientes com estas do-
10 enças, entretanto, não apresentam aumentos significantes em níveis plasmáticos de cortisol. Além de cortisol plasmático, tecidos individuais podem regular seu tônus de glicocorticóide por meio da conversão *in situ* de cortisona inativa para o hormônio ativo cortisol. De fato, a concentração plasmática normalmente alta de cortisona fornece um pronto suprimento de precursor
15 para a conversão para cortisol por meio da enzima intracelular 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I (11beta-HSD1).

 11beta-HSD1 é um membro da superfamília de desidrogenase de cadeia curta de enzimas. Catalisando a conversão de cortisona para cortisol, 11beta-HSD1 controla o tônus de glicocorticóide intracelular de acordo
20 com seus níveis de expressão e atividade. Desta maneira, 11beta-HSD1 pode determinar o estado metabólico global do órgão. 11beta-HSD1 é expresso em níveis altos no fígado e em níveis mais baixos em muitos tecidos metabolicamente ativos incluindo o adiposo, o CNS, o pâncreas, e o pituitário. Tendo como exemplo o fígado, é predito que níveis altos de atividade de
25 11beta-HSD1 estimularão gliconeogênese e produção de glicose global. Reciprocamente, a redução de atividade de 11beta-HSD1 sub-regulará gliconeogênese resultando em níveis plasmáticos de glicose mais baixos.

 Vários estudos foram conduzidos que apóiam esta hipótese. Por exemplo, camundongos transgênicos expressando 2X o nível normal de
30 11beta-HSD1 somente no tecido adiposo apresentam obesidade abdominal, hiperglicemia, e resistência à insulina. (H. Masuzaki, J. Paterson, H. Shin-yama, N.M. Morton, J.J. Mullins, J.R. Seckl, J.S. Flier, A Transgenic Model of

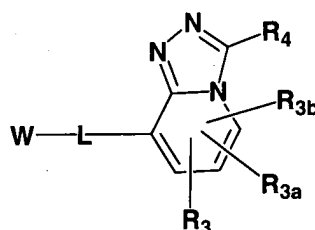
Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome, *Science* 294:2166-2170 (2001). Reciprocamente, quando o gene de 11 β -HSD1 é removido por recombinação homóloga, os camundongos resultantes são resistentes à obesidade induzida por dieta e a desregulação que se segue do metabolismo de glicose (N.M. Morton, J.M. Paterson, H. Masuzaki, M.C. Holmes, B. Stals, 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 -Hidroxy steroid Dehidrogenase Type I-Deficient Mice. *Diabetes* 53: 931-938 (2004)). Além disso, o tratamento de modelos de camundongos genéticos de obesidade e diabetes (camundongos de ob/ob, db/db e KKAy) com um inibidor específico de 11 β -HSD1 causa uma diminuição na produção de glicose do fígado e um aumento global em sensibilidade à 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 -Hidroxy steroid Dehidrogenase Type I Improves Hepatic Insulin Sensitivity in Hyperglycemic Mice Strains, *Endocrinology* 144: 4755-4762 (2003)). Além disso, inibidores de 11 β -HSD1 mostraram ser eficazes no tratamento de síndrome metabólica e aterosclerose em camundongos alimentados com gordura elevada (Hermanowoki-Vosetka e outros, *J. Eg. Med.*, 2002, 202(4), 517-527). Baseado em parte nestes estudos, acredita-se que o controle local de níveis de cortisol é importante em doenças metabólicas nestes sistemas modelos. Além disso, os resultados destes estudos também sugerem que a inibição de 11 β -HSD1 seria uma estratégia viável para tratamento de doenças metabólicas tais como diabetes tipo 2, obesidade, e a síndrome metabólica.

Dando também apoio a esta idéia estão os resultados de uma série de estudos clínicos preliminares. Por exemplo, vários relatórios têm mostrado que o tecido adiposo de indivíduos obesos tem elevados níveis de atividade de 11 β -HSD1. Além disso, estudos com carbenoxolona, um produto natural derivado de alcaçuz que inibe tanto 11 β -HSD1 quanto 11 β -HSD2 (converte cortisol para cortisona no rim) apresentaram resulta-

dos promissores. Um estudo brutozado, controlado por placebo, duplo-cego, de sete dias com carbenoxolona em indivíduos com ligeiro excesso de peso com diabetes tipo 2 mostrou que os pacientes tratados com o inibidor, mas não o grupo de placebo, apresentaram uma diminuição em produção de glicose hepática (R.C. Andrews, O. Rooyackers, B.R. Walker, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 285-291 (2003)). Esta observação é consistente com a inibição de 11beta-HSD1 no fígado. Os resultados destes estudos pré-clínicos e clínicos iniciais apóiam fortemente o conceito de que o tratamento com um inibidor potente e seletivo de 11beta-HSD1 é uma terapia eficaz em pacientes sofrendo de diabetes tipo 2, obesidade, e a síndrome metabólica.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, arila e heteroarila e compostos relacionados são fornecidos os quais têm a estrutura geral da fórmula I:



(I)

em que W, L, R₃, R_{3a}, R_{3b} e R₄ são definidos abaixo.

Os compostos da presente invenção inibem a atividade da enzima 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I. Conseqüentemente, os compostos da presente invenção podem ser empregados no tratamento de doenças múltiplas ou distúrbios associado com 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I, tal como diabetes e condições relacionadas, complicações microvasculares associadas com diabetes, as complicações macrovasculares associadas com diabetes, doenças cardiovasculares, Síndrome Metabólica e suas condições componentes, doenças inflamatórias e outras doenças. Exemplos de doenças ou distúrbios associados com a atividade da enzima 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I que podem ser prevenidos, inibidos, ou tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, diabetes, hiperglicemia, tolerância à glicose compro-

metida, resistência à insulina, hiperinsulinemia, retinopatia, neuropatia, nefropatia, cicatrização de ferimento retardada, aterosclerose e suas seqüelas (síndrome coronária aguda, infarto do miocárdio, angina pectoris, doença vascular periférica, claudicação intermitente), função cardíaca anormal, isquemia miocárdica, acidente vascular cerebral, Síndrome Metabólica, hipertensão, obesidade, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL baixa, LDL alta, isquemia não cardíaca, infecção, câncer, restenose vascular, pancreatite, doença neurodegenerativa, distúrbios de lipídeos, comprometimento cognitivo e demência, doença óssea, lipodistrofia associada com HIV protease, glaucoma e doenças inflamatórias, tais como, artrite reumatóide e osteoartrite.

Inibidores de 11beta-HSD1 também são descritos no pedido de patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/448946, intitulado "Bicycle 11-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Type I Inhibitors", tendo o mesmo cessionário que a presente invenção e depositado concomitantemente com esta.

A presente invenção fornece compostos de fórmula I, composições farmacêuticas empregando tais compostos, e métodos de emprego de tais compostos. Em particular, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I, sozinho ou em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

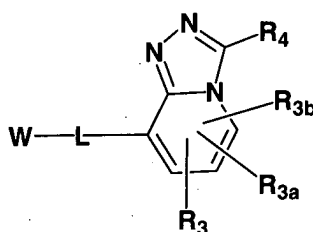
Além disso, de acordo com a presente invenção, um método é fornecido para prevenir, inibir, ou tratar a progressão ou começo de doenças ou distúrbios associados com a atividade da enzima 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I, tais como definidos acima e daqui em diante, em que uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I é administrada a um paciente mamífero, isto é, ser humano, com necessidade de tratamento.

Os compostos da invenção podem ser empregados sozinhos, em combinação com outros compostos da presente invenção, ou em combinação com um ou mais outros agentes.

Além disso, a presente invenção fornece um método para prevenir, inibir, ou tratar as doenças tais como definidas acima e daqui em diante, em que uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um composto de fórmula I e outro composto de fórmula I e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico, é administrada a um paciente mamífero, isto é, ser humano, com necessidade de tratamento.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, compostos de fórmula I são fornecidos



(I)

enantiômeros, diastereômeros, solvatos, sais ou pró-fármacos destes em que:

W é arila, cicloalquila, heteroarila ou heterociclila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

ou alternativamente quaisquer dois R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} podem ser considerados juntos para formar uma arila fundida, heteroarila, anel de heterociclila ou anel de espiro de heterociclila;

L é uma ligação, O, S, SO, SO₂, alquenila, cicloalquila, NR₅, CR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}, SO₂NR₂, OCR₂R_{2a}, OCR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}, CR₂R_{2a}O, CR_{2b}R_{2c}CR₂R_{2a}O, N(R₅)CR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}N(R₅), SCR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}S, CR₂R_{2a}SO, CR₂R_{2a}SO₂, SOCR₂R_{2a}, SO₂CR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}OCR_{2b}R_{2c},

$CR_2R_{2a}SCR_{2b}R_{2c}$, $CR_2R_{2a}SO_2CR_{2b}R_{2c}$, $SO_2NR_2CR_{2a}R_{2b}$, $COCR_2R_{2a}$, $CR_2R_{2a}CO$, $CONR_5CR_{2a}R_{2b}$, $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}S$, $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}SO$, $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}SO_2$, com a condição de que L não seja uma ligação quando W é fenila;

5 R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

ou alternativamente quaisquer dois R_2 , R_{2a} , R_{2b} , e R_{2c} podem ser considerados juntos ao átomo que eles estão ligados para formar um anel de cicloalquila, cicloalquila substituída por halogênio ou heterociclila;

10 R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, que podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é heterociclila, que pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -

OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c};

- 5 R₅, a cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, haloalquila, COR_{2a}, CO₂R_{2a}, SO₂NR₂R_{2a}, ou SO₂R_{2a};

R₆, a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos com com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; e

- 10 R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}, a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamina, arilcarbonilamina, -NO₂, -CN ou tiol.

Em outra modalidade, compostos de fórmula I são aqueles nos quais W é arila, que é opcionalmente substituída com R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d}.

Em outra modalidade, compostos de fórmula I são aqueles nos quais W é fenila, que é opcionalmente substituída com R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e

- 20 R_{1d}.

Em outra modalidade, compostos de fórmula I são aqueles em que:

W é arila, cicloalquila ou heteroarila todos os quais podem ser opcionalmente substituídos com R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d};

- 25 R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c};

L é uma ligação, O, S, SO, SO₂, NR₂, CR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c},

SO_2NR_2 , $\text{OCR}_2\text{R}_{2a}$, $\text{CR}_2\text{R}_{2a}\text{O}$, $\text{SCR}_2\text{R}_{2a}$, $\text{CR}_2\text{R}_{2a}\text{S}$, $\text{SOCR}_2\text{R}_{2a}$, $\text{SO}_2\text{CR}_2\text{R}_{2a}$,
 $\text{CR}_2\text{R}_{2a}\text{OCR}_2\text{bR}_{2c}$, $\text{CR}_2\text{R}_{2a}\text{SCR}_2\text{bR}_{2c}$, $\text{CR}_2\text{R}_{2a}\text{SO}_2\text{CR}_2\text{bR}_{2c}$, $\text{SO}_2\text{NR}_2\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}$
 ou $\text{CONR}_5\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}$;

5 R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, - NO_2 , - CO_2R_{2a} , - $\text{CONR}_2\text{R}_{2a}$, - $\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_{2a}$, - SOR_{2a} , - SO_2R_{2a} , - $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_6$, - $\text{NR}_2\text{CO}_2\text{R}_6$, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, 10 arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, - OR_6 , - SR_6 , - OCOR_6 , -CN, - NR_5COR_6 , - $\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_6$, - COR_6 , - CO_2R_6 , - CO_2H , - $\text{OCONR}_2\text{R}_{2a}$, - $\text{CONR}_2\text{R}_{2a}$, - $\text{NR}_5\text{CO}_2\text{R}_6$, - SO_2R_6 , alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

20 R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, que podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, - OR_6 , - SR_6 , - OCOR_6 , -CN, - NR_5COR_6 , - $\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_6$, - COR_6 , - CO_2R_6 , - CO_2H , - $\text{OCONR}_2\text{R}_{2a}$, - $\text{CONR}_2\text{R}_{2a}$, - $\text{NR}_5\text{CO}_2\text{R}_6$, - SO_2R_6 , alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, 25 em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é heterociclila que pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, - OR_6 , - SR_6 , - OCOR_6 , -CN, - NR_5COR_6 , - $\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_6$, - COR_6 , - CO_2R_6 , - CO_2H , - $\text{OCONR}_2\text{R}_{2a}$, - $\text{CONR}_2\text{R}_{2a}$, - $\text{NR}_5\text{CO}_2\text{R}_6$, - SO_2R_6 , alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou 30 heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_5 , a cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, haloalquila, COR_{2a} ou CO_2R_{2a} ;

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila todas as quais podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; e

R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} , a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamina, arilcarbonilamina, $-NO_2$, $-CN$ ou tiol.

Em outra modalidade, compostos de fórmula I são aqueles em que:

W é arila, cicloalquila ou heteroarila todos os quais podem ser opcionalmente substituídos com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{2a}$, $-CONR_2R_{2a}$, $-SO_2NR_2R_{2a}$, $-SOR_{2a}$, $-SO_2R_{2a}$, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, aril-sulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

L é uma ligação, O, S, SO, SO_2 , NR_2 , CR_2R_{2a} , $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}$, OCR_2R_{2a} , $CR_2R_{2a}O$, SCR_2R_{2a} , $CR_2R_{2a}S$, $CR_2R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}$, $CR_2R_{2a}SCR_{2b}R_{2c}$, $CR_2R_{2a}SO_2CR_{2b}R_{2c}$ ou $SO_2NR_2CR_{2a}R_{2b}$;

R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{2a}$, $-CONR_2R_{2a}$, $-SO_2NR_2R_{2a}$, $-SOR_{2a}$, $-SO_2R_{2a}$, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, que pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; ou

R_4 é heterociclila que pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c};

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila todas as quais podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; e

R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}, a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamina, arilcarbonilamina, -NO₂, -CN ou tiol.

Contudo em outra modalidade, compostos de fórmula I são aqueles em que:

W é arila ou heteroarila ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d};

R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

L é uma ligação, O, S, SO, SO₂, CR₂R_{2a}, OCR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}O, SO₂NR₂CR_{2a}R_{2b} ou CR₂R_{2a}OCR_{2b}R_{2c};

R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídos com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, que podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é heterociclila que pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆,

alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

5 R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila todas as quais podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; e

10 R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} , a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamina, arilcarbonilamina, -NO₂, -CN ou tiol.

Em outra modalidade, compostos de fórmula I são aqueles em que:

15 W é arila ou heteroarila ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

20 R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂ R_{2a} , alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

L é uma ligação, O, S, SO, SO₂, CR₂ R_{2a} , OCR₂ R_{2a} , CR₂ R_{2a} O, SO₂NR₂CR_{2a} R_{2b} ou CR₂ R_{2a} OCR_{2b} R_{2c} ;

25 R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

30 R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂ R_{2a} , alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, que podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; ou

R_4 é heterociclila que pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c};

R₆, a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila todas as quais podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; e

R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}, a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamina, arilcarbonilamina, -NO₂, -CN ou tiol.

Contudo ainda em outra modalidade, compostos de fórmula I são aqueles em que:

W é arila que é opcionalmente substituída com R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d};

R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloal-

cóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

L é uma ligação, O, S, SO, SO_2 , CR_2R_{2a} , OCR_2R_{2a} , $CR_2R_{2a}O$,
 5 $SO_2NR_2CR_{2a}R_{2b}$ ou $CR_2R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}$;

R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, - NO_2 , alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi,
 10 alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, - OR_6 , - SR_6 , -CN, - COR_6 , - CO_2R_6 , - CO_2H , -
 15 $CONR_2R_{2a}$, - SO_2R_6 , alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, que podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, - OR_6 , - SR_6 , -CN, - COR_6 , -
 20 CO_2R_6 , - CO_2H , - $CONR_2R_{2a}$, - SO_2R_6 , alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

25 R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila todas as quais podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; e

R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} , a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi,
 30 alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamina,

arilcarbonilamina, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ ou tiol.

Em uma modalidade, compostos de fórmula I são aqueles em que:

W é arila que é opcionalmente substituído com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são hidrogênio, halogênio, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

L é uma ligação, O, S, CR_2R_{2a} , $\text{OCR}_2\text{R}_{2a}$, $\text{CR}_2\text{R}_{2a}\text{O}$ ou $\text{CR}_2\text{R}_{2a}\text{OCR}_{2b}\text{R}_{2c}$;

R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_6$, $-\text{SR}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_6$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{CO}_2\text{H}$, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, que podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_6$, $-\text{SR}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_6$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{CO}_2\text{H}$, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídos com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila,

arila ou heteroarila; e

5 R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} , a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamina, arilcarbonilamina, -NO₂, -CN ou tiol.

Contudo ainda em outra modalidade, compostos de fórmula I são aqueles em que:

10 W é fenila que é opcionalmente substituída com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arila, heteroarila ou heterociclila;

L é O, S, SCH₂, OCH₂, CH₂O ou CH₂OCH₂;

20 R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arila, heteroarila ou heterociclila;

25 R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila; e

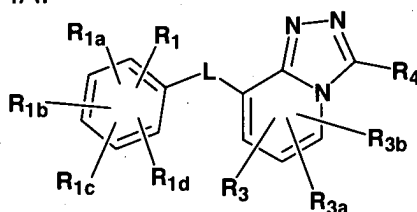
30 R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} , a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilalquila, cicloalquila, amina, -OH, hidroxialquila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, alquiltio, arilalquiltio, -NO₂, ou -CN.

Contudo ainda em outra modalidade, compostos de fórmula I

são aqueles nos quais L é O.

Contudo ainda em outra modalidade, compostos de fórmula I são aqueles nos quais R₄ é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}.

Em outra modalidade, compostos de fórmula I são aqueles compostos que têm fórmula IA:



(IA)

em que:

L é selecionado de O, S, OCH₂, CH₂OCH₂ e SO₂NHCH₂; e

R₃, R_{3a} e R_{3b} são independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, CF₃, OCF₃, alquila ou alcóxila.

Em outra modalidade, compostos de fórmula I são aqueles compostos que têm fórmula IA na qual:

R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, alquenila, haloalcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila;

L é O;

R₃, R_{3a} e R_{3b} são independentemente selecionados de hidrogênio ou halogênio; e

R₄ é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, OH, OR₆, OCOR₆, haloalquila, haloalcóxi, arila, heterociclila; e

R_6 é alquila, ou cicloalquila.

Em outra modalidade, compostos de fórmula I são aqueles compostos que têm fórmula IA no qual:

L é selecionado de O, OCH_2 e CH_2OCH_2 ;

5 R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a al-
10 quila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, que podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -
15 NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; e

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila ou cicloal-
20 quila.

Em outra modalidade, compostos de fórmula I são aqueles compostos que têm fórmula IA no qual:

L é selecionado de O, OCH_2 e CH_2OCH_2 ;

R_4 é uma cicloalquila fundida ou em ponte, diferente de bici-
25 clo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, que podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou he-
30 terociclila podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; e

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila ou cicloal-
quila.

Em outra modalidade, compostos da presente invenção são selecionados dos compostos exemplificados nos exemplos, tais como, Exemplos 9, 11 e 100 a 113.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho ou, opcionalmente, em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável e/ou um ou mais outro(s) agente(s).

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a métodos de inibição da atividade da enzima 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I compreendendo administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho, ou opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição, ou tratamento da progressão ou início de doenças ou distúrbios associados com a atividade da enzima 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I compreendendo administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição, ou tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

Exemplos de doenças ou distúrbios associadas com a atividade da enzima 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I que podem ser prevenidos, inibidos, ou tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, diabetes, hiperglicemia, tolerância à glicose comprometida, resistência à insulina, hiperinsulinemia, retinopatia, neuropatia, nefropatia, cicatrização de ferimento retardada, aterosclerose, síndrome coronária aguda, infarto do miocárdio, angina pectoris, doença vascular periférica, claudicação intermitente, função de coração anormal, isquemia miocár-

dica, acidente vascular cerebral, Síndrome Metabólica, hipertensão, obesidade, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, baixo HDL, alto LDL, isquemia não-cardíaca, infecção, câncer, restenose vascular, pancreatite, doença neurodegenerativa, distúrbios de lipídios, comprometimento cognitivo e demência, doença de osso, lipodistrofia associada com HIV protease, glaucoma, artrite reumatóide e osteoartrite.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição, ou tratamento da progressão ou início de diabetes, hiperglicemia, obesidade, dislipidemia, hipertensão, comprometimento cognitivo, artrite reumatóide, osteoartrite, glaucoma e Síndrome Metabólica compreendendo administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição, ou tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

Ainda em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição, ou tratamento da progressão ou início de diabetes, compreendendo administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição, ou tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

Ainda em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição, ou tratamento da progressão ou início de hiperglicemia compreendendo administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição, ou tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição, ou tratamento da progressão ou início de obe-

5 sidade compreendendo administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição, ou tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

10 Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição, ou tratamento da progressão ou início de dislipidemia compreendendo administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição, ou tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

15 Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição, ou tratamento da progressão ou início de hipertensão compreendendo administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição, ou tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

20 Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição, ou tratamento da progressão ou início de comprometimento cognitivo compreendendo administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição, ou tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

30 Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição, ou tratamento da progressão ou início de artrite reumatóide compreendendo administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição, ou tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da

presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

5 Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição, ou tratamento da progressão ou início de osteoartrite compreendendo administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição, ou tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

10 Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição, ou tratamento da progressão ou início de Síndrome Metabólica compreendendo administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição, ou tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

20 Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para prevenção, inibição, ou tratamento da progressão ou início de glaucoma compreendendo administrar a um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano, com necessidade de prevenção, inibição, ou tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, sozinho, ou, opcionalmente, em combinação com outro composto da presente invenção e/ou pelo menos um outro tipo de agente terapêutico.

DEFINIÇÕES

Os compostos aqui descritos podem ter centros assimétricos.

30 Compostos da presente invenção que contém um átomo assimetricamente substituído podem ser isolados em formas opcionalmente ativas ou racêmicas. É bem-conhecido na técnica como preparar formas opticamente ativas, tais como por resolução de formas de racêmicas ou por síntese de materiais de partida opcionalmente ativos. Muitos isômeros geométri-

cos de olefinas, ligações duplas de C=N, e o outros podem também estar presente nos compostos descritos aqui, e todos tais isômeros estáveis são estão contemplados na presente invenção. Isômeros geométricos cis e trans dos compostos da presente invenção estão descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas isoladas. Todas as formas quirais, diastereoméricas, racêmicas, e todas as formas isoméricas geométricas de uma estrutura são pretendidas, a menos que a estereoquímica específica ou forma isomérica seja especificamente indicada.

O termo "substituído" tal como empregado aqui

significa que qualquer um ou mais hidrogênios no átomo ou anel designado é substituído com uma seleção do grupo indicado, com a condição de que a valência normal do átomo designado não seja excedida, e que a substituição resulte em uma composto estável. Quando um substituinte é ceto (isto é, =O), então 2 hidrogênios no átomo são substituídos.

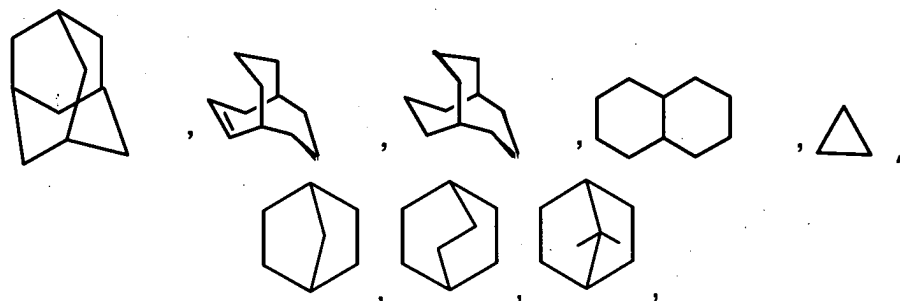
Quando qualquer variável (por exemplo, R^a) ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, sua definição a cada ocorrência é independente de sua definição a cada outra ocorrência. Por conseguinte, por exemplo, se um grupo é mostra ser substituído com 0 a 2 R^a , então o referido grupo pode opcionalmente ser substituído com até dois grupos R^a e R^a a cada ocorrência é selecionado independentemente da definição de R^a . Também, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se tais combinações resultam em compostos estáveis.

Quando uma ligação a um substituinte indica brutozar uma ligação conectando dois átomos em um anel, então tal substituinte pode ser ligado a qualquer átomo no anel. Quando um substituinte é listado sem indicar o átomo por meio do qual tal substituinte é ligado ao resto do composto de uma dada fórmula, então tal substituinte pode ser ligado por meio de qualquer átomo em tal substituinte. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se tais combinações resultam em compostos estáveis.

A menos que de outra forma indicado, os termos "alquila inferior", "alquila", ou "alq" tal como empregados aqui sozinhos ou como parte de

outro grupo incluem ambos hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada, contendo 1 a 20 carbonos, de preferência 1 a 10 carbonos, mais preferivelmente 1 a 8 carbonos, na cadeia normal, tal como metila, etila, propila, isopropila, butila, t-butila, isobutila, pentila, hexila, isoexila, heptila, 4,4-dimetilpentila, octila, 2,2,4-trimetil-pentila, nonila, decila, undecila, dodecila, os vários isômeros de cadeia ramificada, destes, e similares assim como tais grupos podem opcionalmente incluir 1 a 4 substituintes tais como halo, por exemplo F, Br, Cl, ou eu, ou CF_3 , alquila, alcóxi, arila, arilóxi, aril(arila) ou diarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, hidróxi, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamina, arilcarbonilamina, nitro, ciano, tiol, haloalquila, trialalquila, alquiltio de e/ou alquiltio.

A menos que de outra forma indicado, o termo "cicloalquila" tal como empregado sozinho ou como parte de outro grupo inclui grupos hidrocarboneto cíclicos saturados ou parcialmente insaturado (contendo 1 ou 2 ligações duplas) contendo 1 a 3 anéis, incluindo alquila monocíclica, alquila de bicíclica (ou bicicloalquila) e alquila tricíclica, contendo um total de 3 a 20 carbonos formando o anel, de preferência 3 a 10 carbonos, formando o anel e que podem ser fundidos a 1 ou 2 anéis aromáticos tal como descrito para arila, que inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclodecila e ciclododecila, cicloexenila,



qualquer um de cujos grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes tais como halogênio, alquila, alcóxi, hidróxi, arila, arilóxi, arilalquila, cicloalquila, alquilamido, alcanoilamina, oxo, acila, arilcarbonilamina, amina, nitro, ciano, tiol, e/ou alquiltio e/ou qualquer um dos substituintes para alquila.

A menos que de outra forma indicado, ao termo "alquenila inferior" ou "alquenila" tal como empregado aqui sozinha ou como parte de outro grupo refere-se a radicais de cadeia linear ou ramificado de 2 a 20 carbonos, de preferência de 2 a 12 carbonos, e mais preferivelmente 1 a 8 carbonos na

5 cadeia normal, que incluem uma a seis ligações duplas na cadeia normal, tais como vinila, 2-propenila, 3-butenila, 2-butenila, 4-pentenila, 3-pentenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 2-heptenila, 3-heptenila, 4-heptenila, 3-octenila, 3-nonenila, 4-decenila, 3-undecenila, 4-dodecenila, 4,8,12-tetradecatrienila, e similares, e os quais podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 4 substitu

10 tuintes, isto é, halogênio, haloalquila, alquila, alcóxi, alquenila, alquinila, arila, arilalquila, cicloalquila, amina, hidróxi, heteroarila, cicloheteroalquila, alcanoilamina, alquilamido, arilcarbonil-amina, nitro, ciano, tiol, alquiltio, e/ou qualquer dos substituintes de alquila apresentado aqui.

A menos que de outra forma indicado, o termo "alquinila inferior" ou "alquinila" tal como empregado aqui sozinha ou como parte de outro grupo refere-se a radicais de cadeia linear ou ramificado de 2 a 20 carbonos, de preferência de 2 a 12 carbonos, e mais preferivelmente 2 a 8 carbonos na

15 cadeia normal, que incluem uma ligação triplas na cadeia normal, tais como 2-propinila, 3-butinila, 2-butinila, 4-pentinila, 3-pentinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 2-heptinila, 3-heptinila, 4-heptinila, 3-octinila, 3-noninila, 4-decinila, 3-undecinila, 4-dodecinila, e similares, e que pode ser opcionalmente substituídos com 1 a 4 substituintes, isto é, halogênio, haloalquila, alquila, alcóxi, alquenila, alquinila, arila, arilalquila, cicloalquila, amina, heteroarila, cicloete

20 roalquila, hidróxi, alcanoilamina, alquilamido, arilcarbonilamina, nitro, ciano, tiol, alquiltio e/ou qualquer dos substituintes apresentados aqui.

25

Onde grupos alquila tais como definidos acima têm ligações únicas para ligação a outros grupos em dois diferentes átomos de carbono, eles são denominados grupos "alquilenos" e podem opcionalmente ser substituídos como definido acima para "alquila."

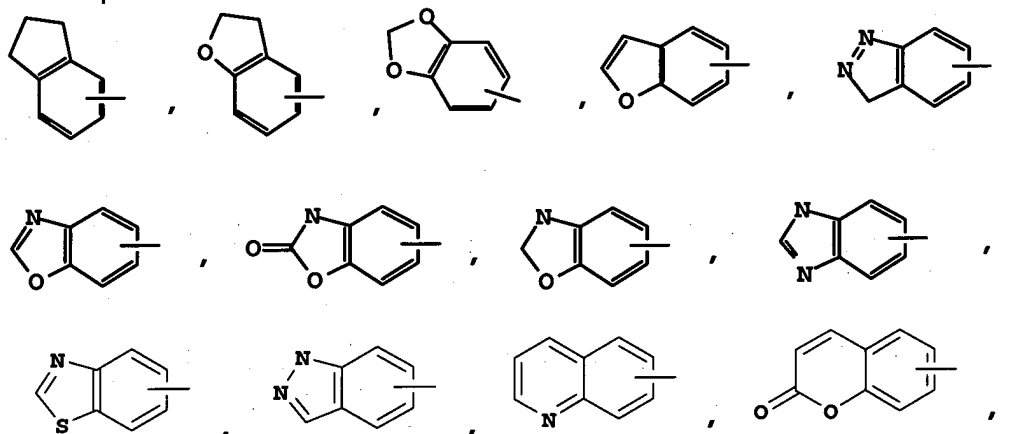
30 Onde grupos de alquenila tais como definidos acima e grupos de alquinila tal como definido acima, respectivamente, têm ligações únicas para ligar a outros grupos em dois diferentes átomos de carbono, eles são deno-

minados "grupos alquenileno" e "grupos alquinileno", respectivamente, e podem opcionalmente ser substituído como definido acima para "alquenila" e "alquinila".

- 5 O termo "halogênio" ou "halo" tal como empregado aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a cloro, bromo, flúor, e iodo assim como CF_3 , com cloro ou flúor sendo preferidos.

- 10 A menos que de outra forma indicado, o termo "arila" tal como empregado aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupos monocíclicos e bicíclicos aromáticos contendo 6 a 10 carbonos na porção de anel (tal como fenila ou naftila, incluindo 1-naftila e 2-naftila) e pode opcionalmente incluir 1 a 3 anéis adicionais fundidos a um anel carbocíclico ou um anel heterocíclico (tal como arila, cicloalquila, heteroarila, ou anéis de cicloeteroalquila

por exemplo



- 15 e podem ser opcionalmente substituídos por átomos de carbono adequados com 1, 2, ou 3 substituintes, por exemplo, hidrogênio, halo, haloalquila, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, trifluorometila, trifluorometóxi, alquinila, cicloalquil-alquila, cicloeteroalquila, cicloeteroalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, arilóxi, ariloxialquila, arilalcóxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarileteroarila, heteroarilóxi, hidróxi, nitro, ciano, amina, amina substituída em que o amina inclui 1 ou 2 substituintes (que são alquila, arila, ou quaisquer dos outros compostos de arila mencionados nas definições), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquila, alcoxia-
20 riltio, alquilcarbonila, arilcarbonila, alquil-aminocarbonila, arilaminocarbonila,

alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alquilcarbonilamina, arilcarbonilamina, arilsulfonila, arilsulfonilalquila, arilsulfonilamina, ou arilsulfon-aminocarbonila, e/ou quaisquer dos substituintes de alquila apresentado aqui.

5 A menos que de outra forma indicado, o termo "alcóxi inferior", "alcóxi", "arilóxi" ou "aralcóxi" tal como empregado aqui sozinho ou como parte de outro grupo inclui qualquer um dos grupos alquila, aralquila, ou arila acima referidos ligado a um átomo de oxigênio.

10 A menos que de outra forma indicado, o termo "amina" tal como empregado aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a amina que pode ser substituída com um ou dois substituintes os quais podem ser o mesmo ou diferentes, tais como alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloeteroalquila, cicloeteroalquilalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, ou tioalquila. Estes substituintes
15 podem ser também substituídos com um ácido carboxílico e/ou quaisquer dos grupos R_1 ou substituintes para R_1 como apresentados acima. Além disso, os substituintes de amina podem considerados juntos com o átomo de nitrogênio para o qual eles estão ligados para formar 1-pirrolidinila, 1-piperidinila, 1-azepinila, 4-morfolinila, 4-tiamorfolinila, 1-piperazinila, 4-alquil-
20 1-piperazinila, 4-arilalquil-1-piperazinila, 4-diarilalquil-1-piperazinila, 1-pirrolidinila, 1-piperidinila, ou 1-azepinila, opcionalmente substituídos com alquila, alcóxi, alquiltio, halo, trifluorometila, ou hidróxi.

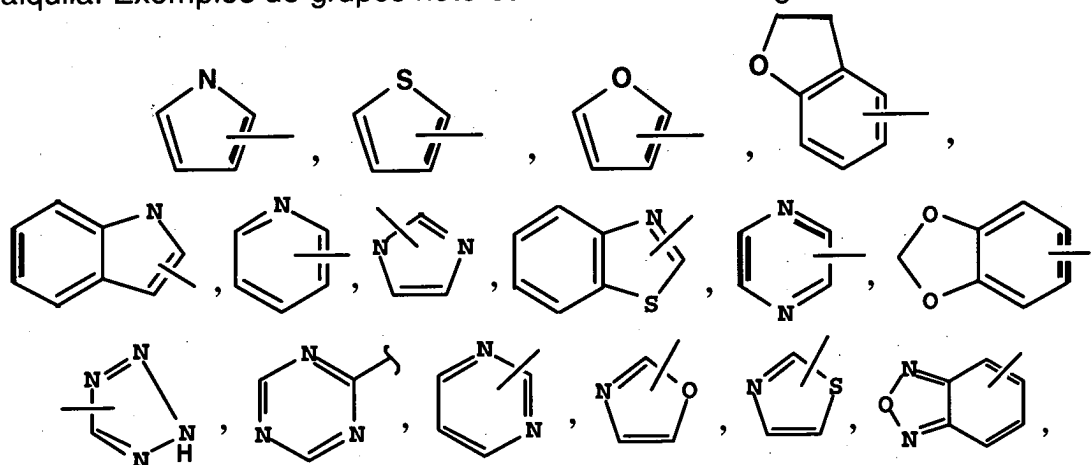
 A menos que de outra forma indicado, o termo "alquiltio inferior," "alquiltio," "ariltio," ou "aralquiltio" como empregado aqui sozinho ou como
25 parte de outro grupo inclui qualquer um dos grupos alquila, aralquila, ou arila acima referidos a um átomo de enxofre.

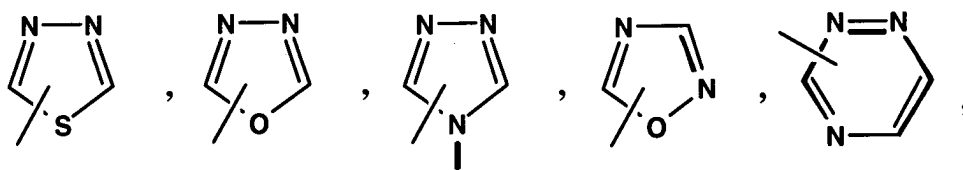
 A menos que de outra forma indicado, o termo "alquilamino inferior," "alquilamina," "arilamina," ou "arilalquilamino" como empregado aqui sozinho ou como parte de outro grupo inclui qualquer dos grupos alquila,
30 arila, ou arilalquila acima referidos a um átomo de nitrogênio.

 Tal como empregado aqui, o termo "heterociclila" ou "sistema heterocíclico" é pretendido para significar um anel heterocíclico monocíclico

- ou bicíclico de 4 a 12 membros estável que é saturado, ou parcialmente insaturado, e que consiste em átomos de carbono e 1, 2, 3, ou 4 heteroátomos independentemente selecionados do grupo que consiste em N, NH, O, e S, e incluindo qualquer um grupo bicíclico na qual quaisquer dos anéis heterocíclico acima definidos é fundido a um anel de benzeno. O nitrogênio e heteroátomos de enxofre podem ser opcionalmente ser oxidados. O anel heterocíclico pode ser ligado a seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável. Os anéis de heterocíclico descritos aqui podem ser substituídos em carbono ou em um átomo de nitrogênio se o composto resultante for estável. Se especificamente mencionado, um nitrogênio no heterociclo pode opcionalmente ser quaternizado. É preferido que quando o número total de átomos de S e O no heterociclo excede 1, então estes heteroátomos não estão adjacentes um ao outro.

- A menos que de outra forma indicado, o termo "heteroarila" tal como empregado aqui sozinho ou como parte do outro grupo refere-se a um anel aromático de 5 ou 12 membros, de preferência, um anel aromático de 5 ou 6 membros que inclui 1, 2, 3, ou 4 heteroátomos tais como nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, e tais anéis fundidos a um anel de arila, cicloalquila, heteroarila, ou cicloeteroalquila (por exemplo benzotiofenila, indolila), e inclui N-óxidos possíveis. O grupo heteroarila pode opcionalmente incluem 1 a 4 substituintes tais como quaisquer dos substituintes apresentados acima para alquila. Exemplos de grupos heteroarila incluem os seguintes:





e similares.

O termo "heterociclilalquila" ou "heterociclila" tal como empregado aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupos heterociclila tais como definidos acima ligados através de um átomo de C ou heteroátomo a uma cadeia de alquila.

O termo "heteroarilalquila" ou "heteroarilalquenila" tal como empregado aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupos heteroarila tais como definidos acima ligados através de um átomo de C ou heteroátomo a uma cadeia de alquila, alquilenos, ou alquenileno tal como definido acima.

O termo "ciano" tal como empregado aqui, se refere a um grupo CN.

O termo "nitro" tal como empregado aqui, se refere a um grupo NO₂.

O termo "hidróxi" tal como empregado aqui, se refere a um grupo OH.

A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregada aqui para referir-se a aqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo de diagnóstico médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, comensurável com uma relação benefício/risco razoável.

Como empregado aqui, "sais farmaceuticamente aceitáveis" referem-se a derivados dos compostos descritos em que o composto de origem é modificado por preparação de sais base ou ácido do mesmo. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais de ácido minerais ou orgânicos de resíduos básicos tais como aminas; sais orgânicos ou álcali de resíduos ácidos tais como ácidos de carboxílico; e similares. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais

não tóxicos convencionais ou sais de amônio quaternários do composto de origem formado, por exemplo, de ácidos inorgânicos ou orgânicos não-tóxicos. Por exemplo, tais sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e similares; e os sais preparados de ácidos orgânicos tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamóico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, disulfônico de etano, oxálico, isetiônico, e similares.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados do composto de origem que contém uma porção básica ou acídica através de métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados por reação das formas de ácido ou base livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido adequado em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; geralmente, meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol, ou acetonitrila. Listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p., 1418, a descrição das quais está por meio deste incorporada por referência.

Qualquer composto que possa ser convertido *in vivo* para fornecer o agente bioativo (isto é, o composto de fórmula I) é um pró-fármaco dentro do escopo e espírito da invenção.

O termo "pró-fármacos" como empregado aqui inclui fosfato, ésteres e carbonatos formados pela reação de uma ou mais hidroxilas dos compostos de fórmula I com alquila, alcóxi, ou agentes de fosforilação ou acilação substituídos por arila empregando procedimentos conhecidos para aqueles versados na técnica para gerar fosfatos, acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos, e similares.

Várias formas de pró-fármacos são bem-conhecidas na técnica e são descritas em:

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch. 31, (Academic Press, 1996);
- b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); and
- d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

As referidas referências são incorporadas aqui por referência.

10 Além disso, compostos da fórmula I são, subsequente à sua preparação, de preferência isolados e purificados para obter-se uma composição que contém uma quantidade em peso igual a ou maior do que 99% de composto de fórmula I (composto I "substancialmente puro") que é em seguida empregada ou formulada tal como descrita aqui. Tais compostos
15 "substancialmente puros" da fórmula I são também aqui contemplado aqui como parte da presente invenção.

Todos os estereoisômeros dos compostos da presente invenção são contemplados, ou em mistura ou na forma pura ou substancialmente pura. Os compostos da presente invenção podem ter centros assimétricos
20 dos átomos de carbono e incluem qualquer um dos substituintes R e/ou exibem polimorfismo. Conseqüentemente, os compostos de fórmula I podem existir em formas enantioméricas, ou diastereoméricas, ou em misturas destas. Os processos para preparação podem utilizar racematos, enantiômeros, ou diastereômeros como materiais de partida. Quando produtos diastereo-
25 méricos ou enantioméricos são preparados, eles podem ser separados por métodos convencionais, por exemplo, cristalização fracionária ou cromatográfica.

"Combinação estável" e "estrutura estável" são pretendidos para indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver a isolamento para um grau útil de pureza de uma mistura de reação, e formulação
30 em um agente terapêutico eficaz. A presente invenção é pretendida para incorporar compostos estáveis.

"Quantidades terapeuticamente eficaz" é pretendida para incluir uma quantidade de um composto da presente invenção sozinho ou uma quantidade da combinação de compostos reivindicados ou uma quantidade de um composto da presente invenção em combinação com outros ingredientes ativos efetivos para inibir 11beta-HSD1 ou efetivo tratar ou prevenir

5 doenças ou distúrbios associadas com 11beta-HSD1.

Tal como empregado aqui, "tratando" ou "tratamento" abrange o tratamento de um estado de doença em um mamífero, particularmente em um ser humano, e inclui: (a) impedir o estado de doença de ocorrer em um

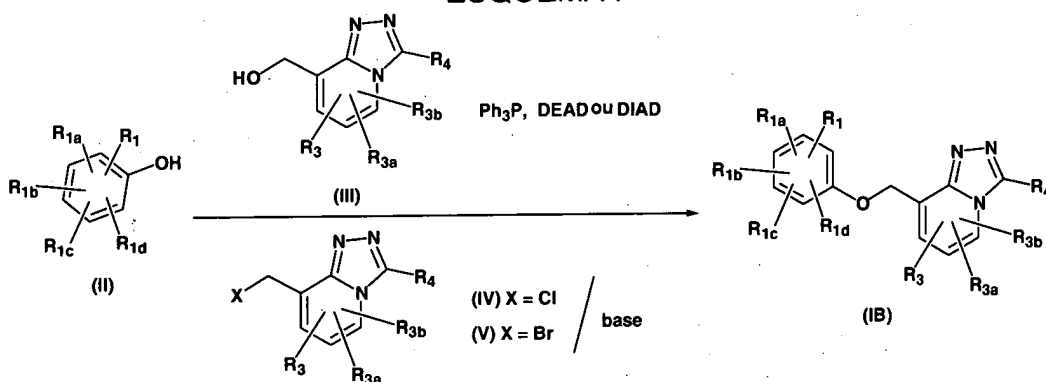
10 mamífero, em particular, quando tal mamífero está predisposto ao estado de doença mas ainda não foi diagnosticado como tendo este; (b) inibir o estado de doença, isto é, interromper seu desenvolvimento; e/ou (c) aliviar o estado de doença, isto é, causar a regressão do estado de doença.

SÍNTESE

Compostos de fórmula I podem ser preparados tal como mostrado nos esquemas de reação seguintes e descrição destes, assim como procedimentos da literatura pertinente que podem ser empregados por alguém versado na técnica. Reagentes e procedimentos exemplares para estas reações aparecem daqui em diante e nos Exemplos de trabalho.

20

ESQUEMA I



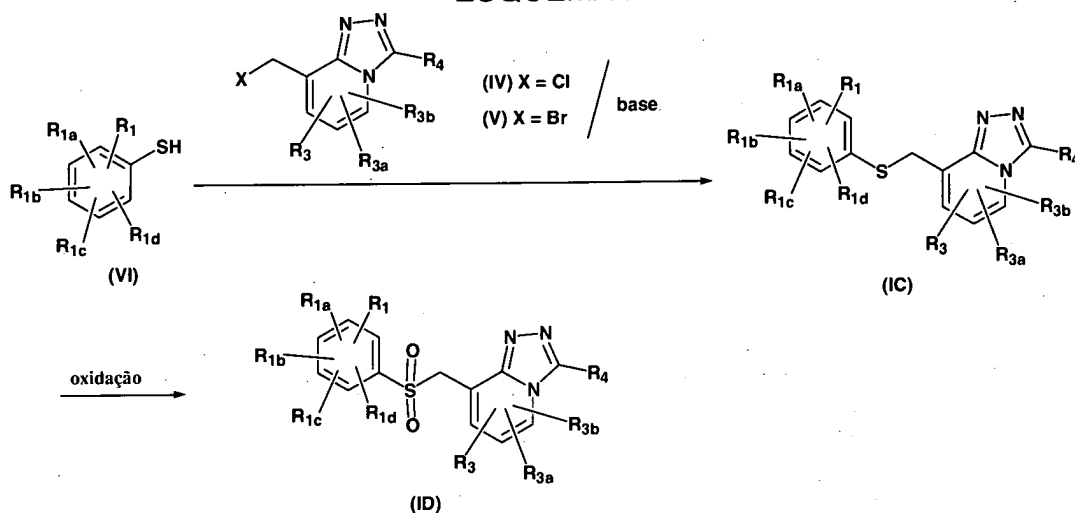
O esquema I descreve um método para preparação de compostos de fórmula IB (um subgrupo de compostos de fórmula I). Um intermediário de fenol II pode ser obtido comercialmente, preparado por métodos conhecidos na literatura ou por outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica. A formação de um Composto IB pode ser realizada de um

25 fenol II e um álcool III empregando trifetilfosfina e DEAD ou DIAD, geral-

mente conhecido como Reação de Mitsunobu. Alternativamente, o composto IB pode ser obtido de alquilação de um fenol II com um cloreto IV ou um brometo V na presença de uma base apropriada, tal como carbonato de cézio, carbonato de potássio, carbonato de sódio ou DIEA.

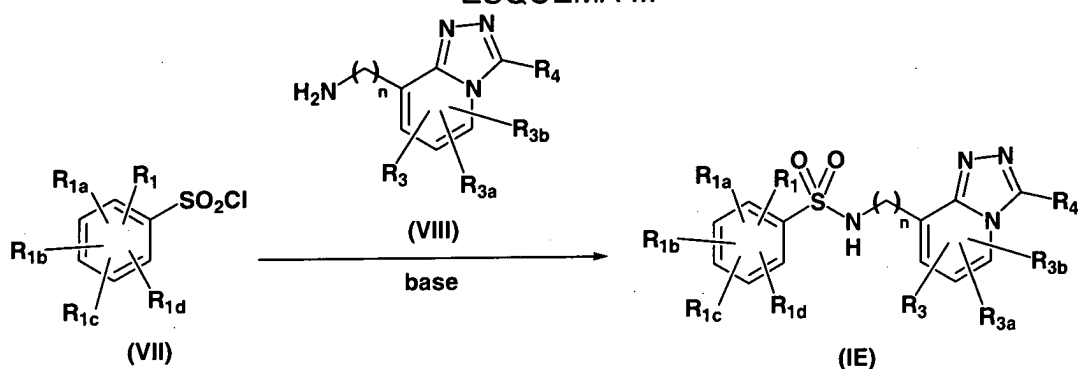
5

ESQUEMA II



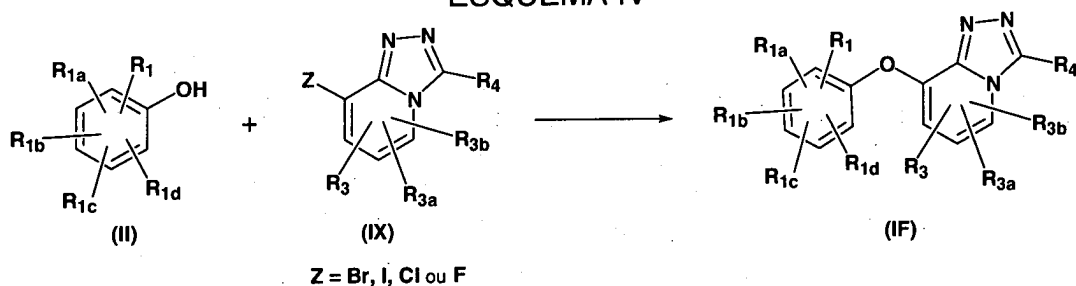
O esquema II descreve um método para preparação de compostos de fórmula IC e fórmula ID (subgrupos de compostos de fórmula I). Um intermediário de tiofenol VI pode ser obtido comercialmente, preparado por métodos conhecidos na literatura ou por outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica. A formação de um composto IC pode ser obtida de alquilação de um tiofenol VI com um cloreto IV ou um brometo V na presença de uma base apropriada, tal como carbonato de sódio ou DIEA. Subseqüente oxidação de um composto IC com um reagente de oxidação apropriado tal como *m*CPBA, Oxone[®], perácido p-toluenossulfônico generalizado *in situ* (*Tetrahedron*, 1996, 52, 5773-5787) ou por outros reagentes conhecidos por alguém versado na técnica fornece um composto ID.

ESQUEMA III



Esquema III descreve um método para preparação de compostos de fórmula IE (um subgrupo de compostos de fórmula I). Um intermediário de cloreto de arilsulfonila VII pode ser obtido comercialmente, preparado por métodos conhecidos na literatura ou por outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica. A formação de um composto IE pode ser obtida da reação de um composto de fórmula VII com uma amina VIII na presença de uma base apropriada tal como piridina, DIEA ou outros reagentes conhecidos por alguém versado na técnica para fronecer um composto 1E.

ESQUEMA IV

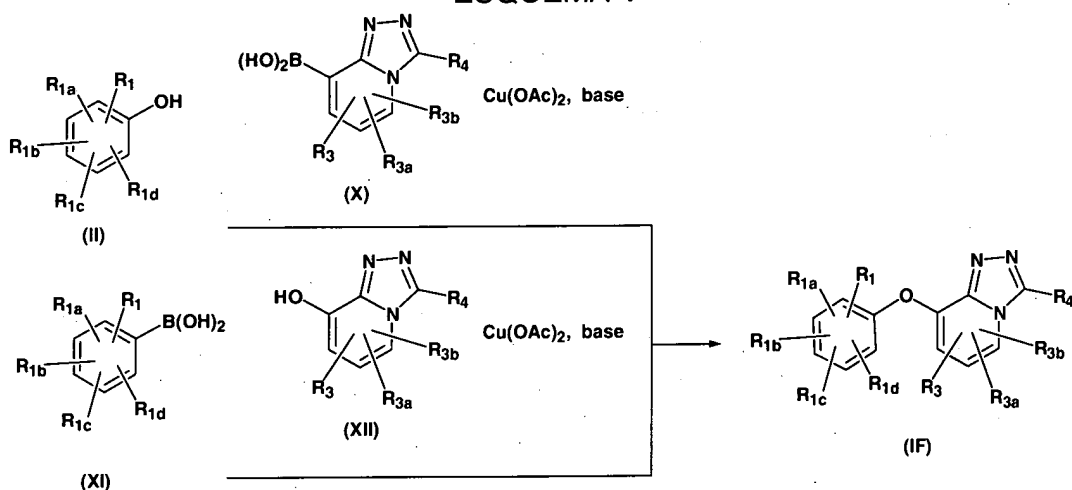


O Esquema IV descreve um método para preparação de compostos de fórmula IF (um subgrupo de compostos de fórmula I). Um intermediário de fenol II pode ser obtido comercialmente, preparado por métodos conhecidos na literatura ou por outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica. A formação de um composto IF pode ser obtida de tratamento de um sal de potássio de um fenol II e um intermediário substituído por bromo ou iodo IX (Z é Br ou I) na presença de pó ou sal de cobre a temperatura elevada, geralmente conhecido como a Reação de Acoplamento Ullmann (*Tetrahedron*, 1984, 40, 1433-1456). Alternativamente, um composto IF pode ser obtido de uma reação de S_NAr de um fenol II e um intermediário substituído por bromo, cloro ou flúor IX (Z é Br, Cl ou F) na presença de

uma base como hidreto de potássio, hidreto de sódio, carbonato de cézio, carbonato de potássio a temperatura elevada. Ambos os Acoplamentos de Ullmann e reações de S_NAr podem ser realizados sob um procedimento convencional ou feitos em um reator de microonda.

5

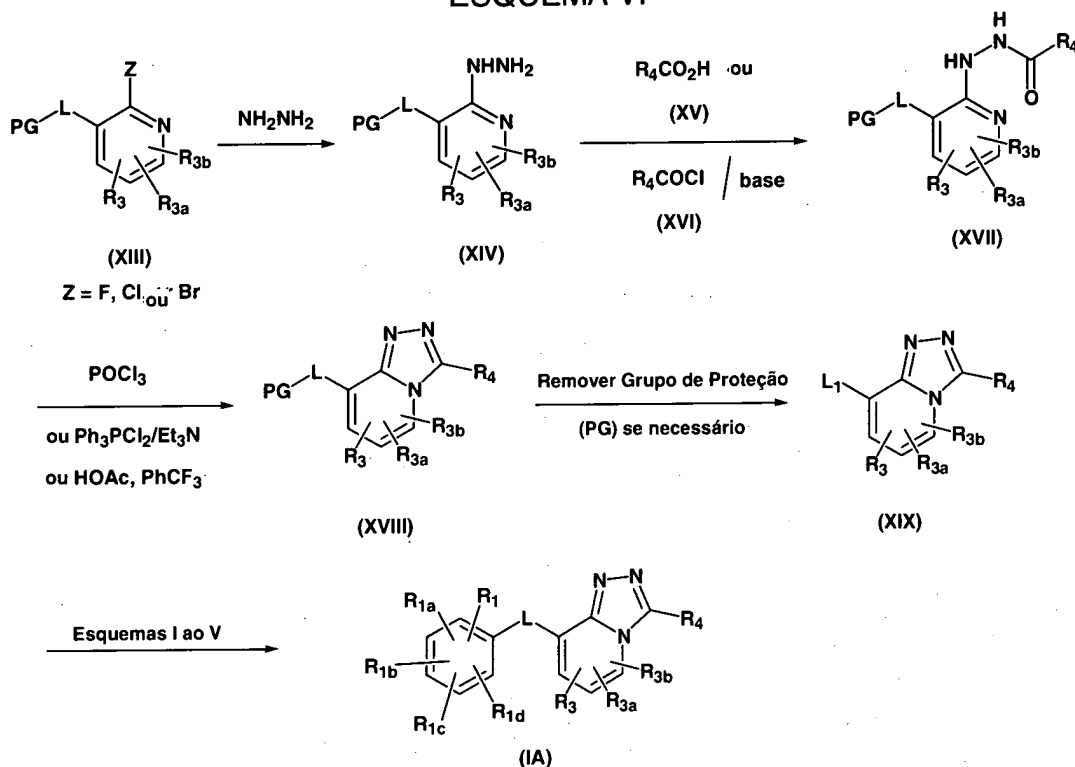
ESQUEMA V



O esquema V descreve um método alternativo para preparação de compostos de fórmula IF (um subgrupo de compostos de fórmula I). Um intermediário de fenol II ou ácidos arilborônicos XI pode ser obtido comercialmente, preparado por métodos conhecidos na literatura ou por outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica. A formação de um composto IF pode ser obtida de uma síntese de éter de arila promovida de acetato de cobre empregando um fenol II e ácido arilborônico X ou um fenol XII e um ácido arilborônico XI (*Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2937-2940).

10

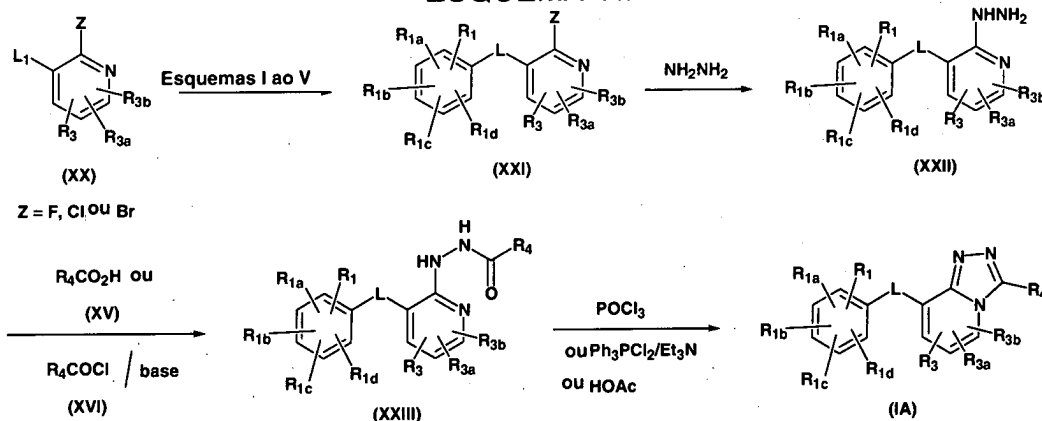
ESQUEMA VI



- Esquema VI descreve um método para preparar de compostos de fórmula IA (um subgrupo de compostos de fórmula I). Um intermediário de flúor, cloro ou bromopiridina XIII pode ser obtido comercialmente, preparado por métodos conhecidos na literatura ou por outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica. Um grupo de proteção apropriado (PG) pode ser empregado para o intermediário XIII (por exemplo, um grupo de TBS ou outro como um grupo de proteção para um álcool) para melhor compatibilidade de reação. Reação de um composto de fórmula XIII com hidrazina foi realizada a uma temperatura elevada para fornecer um intermediário XIV. Acilação de um intermediário XIV com um ácido XV empregando um grupo apropriado de reagentes de acoplamento de amida tal como NMM/isobutílcloformiato, EDAC/HOBT ou outros reagentes descritos em "The Practice of Peptide Synthesis" (Spring-Verlag, 2ª Edição, Bodanszy, Miklos, 1993) fornece um intermediário de hidrazida XVII. Alternativamente, uma hidrazida XVII pode ser preparada da reação de um composto de fórmula XIV e um cloreto de ácido XVI na presença de uma base apropriada tal como DIEA ou TEA. A formação de 1,2,4-triazolopiridina XVIII pode ser obtida da reação de XVII com POCl₃ a uma temperatura elevada. A formação de

1,2,4-triazolopiridina XVIII também pode ser obtida de XVII na presença de ácido acético a uma temperatura elevada, ou sob um procedimento convencional ou um reator de microonda. Alternativamente, formação de 1,2,4-triazolopiridina XVIII pode ser obtida da reação de XVII com Ph_3PCl_2 na presença de uma base tal como TEA ou por outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica. O grupo de proteção, se presente, pode ser removido de um composto de fórmula XVIII para fornecer um intermediário XIX (para mais exemplos de grupo de proteção e condições para a sua remoção, vide 'Protective Groups in Organic Synthesis' Greene e outros, John Wiley e Sons Inc., 1991). Alternativamente, compostos em que L-PG é um grupo funcional adequado, tais como Br, Cl, F, e similares, também pode ser convertido para a fórmula 1A por meio deste Esquema VI. A formação de um composto de fórmula 1A pode ser obtida empregando reações descritas nos Esquemas I ao V ou por outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica.

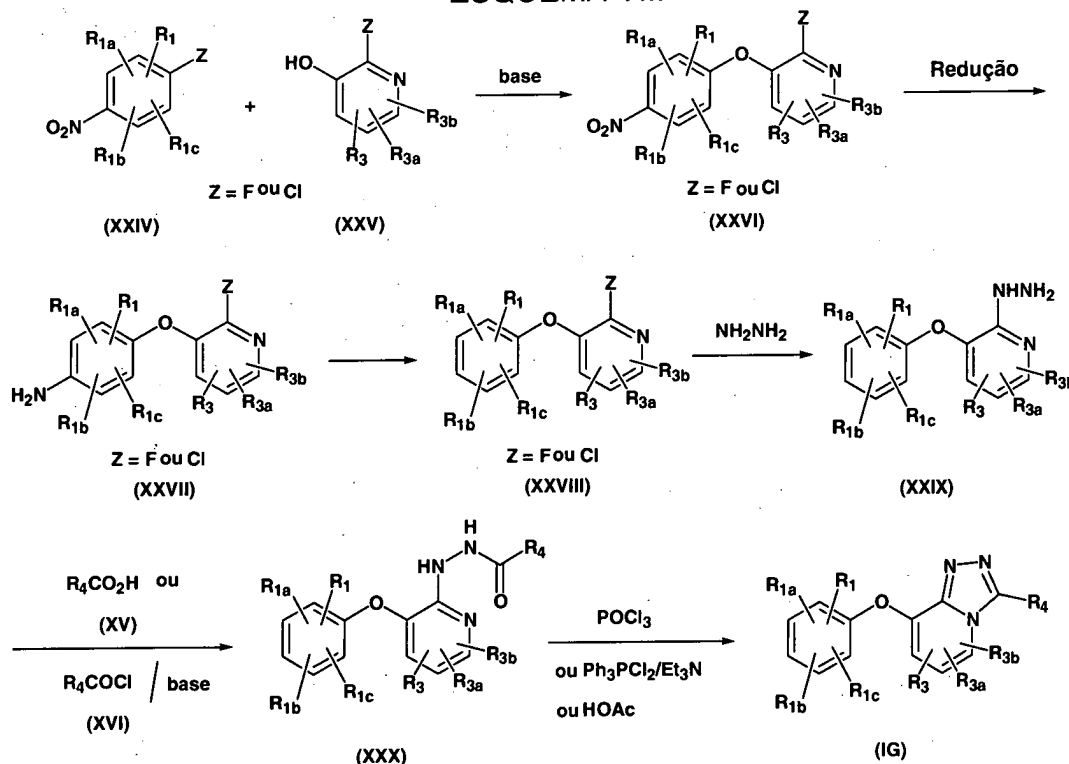
ESQUEMA VII



O Esquema VII descreve um método alternativo para preparação de compostos de fórmula IA (um subgrupo de compostos de fórmula I). Um intermediário de flúor, cloro ou bromopiridina XX pode ser obtido comercialmente, preparado por métodos conhecidos na literatura ou por outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica. O grupo L_1 no XX é um grupo funcional apropriado que pode formar o intermediário XXI através das reações descritas nos Esquemas I ao V ou por outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica. Reação de um composto de fórmula XXI com hidrazina foi realizada a uma temperatura elevada para fornecer um

- intermediário XXII. Acilação de um intermediário XXII com um ácido XV empregando um grupo apropriado de reagentes de acoplamento de amida tais como NMM/isobutilcloformiato, EDAC/HOBT ou outros reagentes descritos em "The Practice of Peptide Synthesis" (Spring-Verlag, 2ª Edição, Bodanszy, Miklos, 1993) fornecem um intermediário de hidrazida XXIII. Alternativamente, uma hidrazida XXIII pode ser preparada da reação de um composto de fórmula XXII e um cloreto de ácido XVI na presença de uma base apropriada tal como DIEA ou TEA. A formação de 1,2,4-triazolopiridina IA pode ser obtida da reação de XXIII com POCl_3 a uma temperatura elevada. A formação de 1,2,4-triazolopiridina IA também pode ser obtida de XXIII na presença de ácido acético a uma temperatura elevada, ou sob um procedimento convencional ou um reator de microonda. Alternativamente, formação de 1,2,4-triazolopiridina IA pode ser obtida da reação de XXIII com Ph_3PCl_2 na presença de uma base tal como TEA ou por outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica.

ESQUEMA VIII



O Esquema VIII descreve um método para preparação de compostos de fórmula IG (um subgrupo de compostos de fórmula I). Um intermediário de 4-flúor ou 4-cloronitrobenzeno XXIV pode ser obtido comercial-

mente, preparado por métodos conhecidos na literatura ou por outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica. Uma reação de S_NAr do composto XXIV com composto de 2-flúor- ou 2-cloro-3-hidroxi-*piridina* XXV na presença de uma base tal como carbonato de cézio ou carbonato de potássio fornece o composto XXVI. Redução do grupo de nitro no composto XXVI pode ser obtida sob condição de hidrogenação, pó férreo em solução de etanol aquosa ou outros métodos conhecidos na literatura para fornecer o intermediário de anilina XXVII. Remoção do grupo de amina no composto XXVII pode ser obtida do tratamento de composto XXVII com ácido clorídrico concentrado e nitrito de sódio seguidos por hipofosforoso (N. Kornblum, *Org. Syn.* III 1955, 295-297). Alternativamente, composto XXVIII pode ser obtido da reação do composto XXVII com nitrito de butila em DMF (M. Doyle, e outros *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3494-3497). Reação de composto de 2-flúor- ou 2-cloropiridina XXVIII com hidrazina pode ser realizada a uma temperatura elevada para fornecer um intermediário XXIX. Acilação de um intermediário XXIX com um ácido XV empregando um grupo apropriado de reagentes de acoplamento de amida tais como NMM/isobutildcloformiato, EDAC/HOBT ou outros reagentes descritos em "The Practice of Peptide Synthesis" (Spring-Verlag, 2ª Edição, Bodanszy, Miklos, 1993) fornecem um intermediário de hidrazida XXX. Alternativamente, uma hidrazida XXX pode ser preparada da reação de um composto de fórmula XXIX e um cloreto ácido XVI na presença de uma base apropriada tal como DIEA ou TEA. A formação de 1,2,4-triazolopiridina IG pode ser obtida da reação de XXX com $POCl_3$ a uma temperatura elevada. A formação de 1,2,4-triazolopiridina IG também pode ser obtida de XXX na presença de ácido acético a uma temperatura elevada, ou sob um procedimento convencional ou um reator de microonda. Alternativamente, formação de 1,2,4-triazolopiridina IG pode ser obtida da reação de XXX com Ph_3PCl_2 na presença de uma base tal como TEA ou por outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica.

Um grupo de proteção apropriado (PG) pode ser empregado para os compostos e/ou grupos funcionais (por exemplo R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_2 , R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} , R_{2d} , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , R_5 , R_6 , L e L_1) descritos nos es-

queimas acima para melhor compatibilidade de reação. O grupo de proteção, se presente, pode ser removido para fornecer o composto desejado. Para mais exemplos de grupo de proteção e condições para a sua remoção, vide "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene e outros, John Wiley e Sons Inc., 1991.

UTILIDADES E COMBINAÇÕES

A. Utilidades

Os compostos da presente invenção possuem atividade como inibidores da enzima 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I, e, por esse motivo, podem ser empregados no tratamento de doenças associadas com atividade de 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I. Pela inibição de 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I, os compostos da presente invenção podem ser empregados de preferência para inibir ou modular produção de glicocorticóide, desse modo interrompendo ou modulando produção de cortisona ou cortisol.

Desse modo, os compostos da presente invenção podem ser administrados aos mamíferos, de preferência seres humanos, para o tratamento de uma variedade de condições e distúrbios, incluindo, mas não limitada a, tratamento, prevenção, ou redução da progressão de diabetes e condições relacionadas, complicações microvasculares associadas com diabetes, complicações macrovasculares associadas com diabetes, doenças cardiovasculares, Síndrome Metabólica e suas condições de componente, doenças inflamatórias e outras doenças. Por conseguinte, acredita-se que os compostos da presente invenção podem ser empregados em prevenção, inibição, ou tratamento de diabetes, hiperglicemia, tolerância à glicose comprometida, resistência à insulina, hiperinsulinemia, retinopatia, neuropatia, nefropatia, cicatrização de ferimento retardada, aterosclerose e suas seqüelas (síndrome coronária aguda, infarto do miocárdio, angina pectoris, doença vascular periférica, claudicação intermitente), função cardíaca anormal, isquemia miocárdica, acidente vascular cerebral, Síndrome Metabólica, hipertensão, obesidade, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL baixa, LDL alta, isquemia não cardíaca, infecção, câncer,

restenose vascular, pancreatite, doença neurodegenerativa, distúrbios de lipídeos, comprometimento cognitivo e demência, doença óssea, lipodistrofia associada com HIV protease, glaucoma e doenças inflamatórias, tais como, artrite reumatóide e osteoartrite.

- 5 Síndrome metabólica ou "Síndrome X" é descrita em Ford, e outros, *J. Am. Med. Assoc.* 2002, 287, 356-359 e Arbeeny, e outros, *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents* 2001, 1, 1-24.

B. Combinações

- A presente invenção inclui dentro do seu escopo composições farmacêuticas compreendendo, como um ingrediente ativo, um quantidade
10 terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos de fórmula I, sozinho ou em combinação com veículo ou diluente farmacêutico. Opcionalmente, compostos da presente invenção podem ser empregados sozinhos, em combinação com outros compostos da invenção, ou em combinação com
15 um ou mais outro agente(s) terapêutico(s), por exemplo, um agente antidiabético ou outro material farmaceuticamente ativo.

- Os compostos da presente invenção podem ser empregados em combinação com outros inibidores 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I ou um ou mais outros agentes terapêuticos adequados úteis no trata-
20 mento dos distúrbios acima mencionados incluindo: os agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos, agentes anti-hiperinsulinêmicos, agentes anti-retinopáticos, agentes anti-neuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquêmicos, agentes anti-hipertensivos, agentes antiobesidades, agentes antilipidêmicos, agentes anti-
25 hiperlipidêmicos, agentes anti-hipertrigliceridêmicos, agentes anti-hipercolesterolêmicos, agentes anti-restenóticos, agentes anti-pancreáticos, agentes de redução de lipídio, supressores do apetite, agentes realçadores de memória, agentes promotores da cognição e agentes antiinflamatórios.

- Exemplos de agentes antidiabéticos adequados para emprego
30 em combinação com os compostos da presente invenção incluem insulina e análogos de insulina: insulina LysPro, formulações inaladas compreendendo insulina; peptídeos glucagon-símbles; sulfonilurías e análogos: clorpropami-

da, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetoexamida, glipizida, gliburida, glimepirida, repaglinida, meglitinida; biguanidas: metformina, fenformina, buformina; os antagonistas alfa2 e imidazolinas: midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxano, efaroxano, fluparoxano; outros secretagogos de insulina: linoglririda, insulintropina, exendina-4, BTS-67582, A-4166; tiazolidinadionas: ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona; agonistas de PPAR-gama; agonistas de PPAR-alfa; agonistas duais de PPAR alfa/gama; inibidores de SGLT2; inibidores de dipeptidil peptidase IV (DPP4); agonistas de receptor de peptídeo 1 glucagon-símile (GLP-1); inibidores de aldose redutase; agonistas de RXR: JTT-501, MCC-555, MX-6054, DRF2593, GI-262570, KRP-297, LG100268; inibidores de oxidação de ácido graxo: clomoxir, etomoxir; inibidores de α -glicosidase: precose, acarbose, miglitol, emiglitato, voglibose, MDL-25.637, camiglibose, MDL-73.945; agonistas beta: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316.243, TAK-667, AZ40140; inibidores de fosfodiesterase, tanto o tipo cAMP quanto o cGMP: sildenafil, L686398: L-386.398; antagonistas de amilina: pramlintida, AC-137; inibidores de lipoxigenase: masoprocol; análogos de somatostatina: BM-23014, seglitida, octreotida; antagonistas de glucagon: BAY 276-9955; agonistas de sinalização de insulina, miméticos de insulina, inibidores de PTP1B: L-783281, TER17411, TER17529; inibidores de gliconeogênese: GP3034; análogos e antagonistas de somatostatina; agentes antilipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994; agentes estimuladores de transporte de glicose: BM-130795; inibidores de glicose sintase cinase: cloreto de lítio, CT98014, CT98023; e agonistas de receptor de galanina.

Outras tiazolidinadionas adequadas incluem MCC-555 de Mitsubishi (descrito na Patente U.S. Nº 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer), ou 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), ou YM-440 (Yamanouchi).

Agonistas duais de PPAR alfa/gama adequados incluem AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), assim como aqueles descritos por Murakami e outros, "A Novel Insu-

lin 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), e WO 01/21602, a descrição do qual está incorporado aqui por referência, empregando dosagens tais como estabelecidas neste, cujos compostos designados como preferidos são preferidos para emprego aqui.

Antagonistas alfa2 adequados também incluem aqueles descritos em WO 00/59506, empregando dosagens estabelecidas aqui.

10 Inibidores de SGLT2 adequados incluem T-1095, florizina, WAY-123783, e aqueles descritos em WO 01/27128.

Inibidores de DPP4 adequados incluem saxagliptana, sitagliptana, vildagliptana, e denagliptana.

15 Inibidores de aldose redutase adequados incluem aqueles descritos em WO 99/26659.

Meglitinidas adequadas incluem nateglinida (Novartis) ou KAD1229 (PF/Kissei).

Exemplos de agonistas de receptor de peptídeo 1 glucagon-símile (GLP-1) incluem Exenatida (Byetta®), NN2211 (Liraglutida, Novo Nordisk), AVE0010 (Sanofi-Aventis), R1583 (Roche/Ipsen), SUN E7001 (Daiichi/Santory), GSK-716155 (GSK/Human Genoma Sciences) e Exendina-4 (PC-DAC®).

Outros agentes antidiabéticos que podem ser empregados em combinação com compostos da invenção incluem ergosete e D-quiroinositol.

25 Agentes antiisquêmicos adequados incluem, mas não estão limitados a, aqueles descritos na Physician's Desk Reference e inibidores de NHE, incluindo aqueles descritos em WO 99/43663.

Exemplos de agentes de redução de lipídeos adequados para emprego em combinação com os compostos da presente invenção incluem um ou mais inibidores de MTP, inibidores de HMG CoA redutase, inibidores de esqualeno sintetase, derivados de ácido fibríco, inibidores de ACAT, inibidores de lipoxigenase, inibidores de absorção de colesterol, inibidores de

co-transporter Na⁺ ileal/ ácidos de bÍlis, super-reguladores de atividade de receptor de LDL, seqüestrantes de ácido de bÍlis, inibidores de proteína de transferência de éster de colesterol (por exemplo, CP-529414 (Pfizer)), e/ou ácido nicotínico e derivados deste.

5 Inibidores de MTP que podem ser empregados como descrito acima incluem aqueles descritos na Patente U.S. Nº 5.595.872, Patente U.S. Nº 5.739.135, Patente U.S. Nº 5.712.279, Patente U.S. Nº 5.760.246, Patente U.S. Nº 5.827.875, Patente U.S. Nº 5.885.983, e Patente U.S. Nº 5.962.440.

10 Os inibidores de HMG CoA redutase que podem ser empregados em combinação com um ou mais compostos de fórmula I incluem mevastatina e compostos relacionados, como descrito na Patente U.S. Nº 3.983.140, lovastatina (mevinolina) e compostos relacionados, como descrito na Patente U.S. Nº 4.231.938, pravastatina, e compostos relacionadas, tais
15 como descritos na Patente U.S. Nº 4.346.227, sinvastatina, e compostos relacionadas, tais como descritos nas Patentes U.S. Nºs 4.448.784 e 4.450.171. Outros inibidores de HMG CoA redutase que podem ser empregados aqui incluem, mas não estão limitados a, fluvastatina, descrita na Patente U.S. Nº 5.354.772; cerivastatina, tal como descrita nas Patentes U.S.
20 Nºs. 5.006.530 e 5.177.080; atorvastatina, tal como tal como descrita nas Patentes U.S. Nºs 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 e 5.686.104; atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), tal como descrita na Patente U.S. Nº 5.011.930; visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)) tal como descrita na Patente U.S. Nº 5.260.440.

25 Agentes hipolipidêmicos preferidos são pravastatina, lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina, e ZD-4522.

Os derivados de ácido fÍbrico que podem ser empregados em combinação com um ou mais compostos de fórmula I incluem fenofibrato, genfibrozila, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato, e similares, pro-
30 bucol, e compostos relacionados, tais como descritos na Patente U.S. Nº 3.674.836, fenofibrato e genfibrozila sendo preferidos, seqüestrantes de áci-

do de bÍlis, tais como colestiramina, colestipol e DEAE-Sephadex (Secholex[®], Policexide[®]), assim como lipostabila (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (um derivado etanolamina N-substituído), imanixila (ENXADA-402), tetraidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 e CL-283,546 (derivados de uréia dissubstituída), ácido nicotínico, acipimox, acifrana, neomicina, ácido p-aminossalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina), tais como descritos na Patente U.S. Nº 4.759.923, cloreto de pol(cloreto de dialildimetilamônio) diamina quaternária e ionenos, tais como descritos na Patente U.S. Nº 4.027.009, e outros agentes de redução de colesterol de soro conhecidos.

Os inibidores de ACAT que podem ser empregados em combinação com um ou mais compostos de fórmula I incluem aqueles descritos em Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi e outros, 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 alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., e outros, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause e outros, Editor(es): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic e outros, 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 e outros, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, ou TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.).

O agente hipolipidêmico pode ser um super-regulador de atividade de receptor de LDL, tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) e LY295427 (Eli Lilly).

Exemplos de inibidores de absorção de colesterol adequados para emprego em combinação com os compostos da invenção incluem ezetimiba (Zetia®).

Exemplos de inibidores de co-transportador de Na⁺/ácido de biliar adequados para emprego em combinação com os compostos da invenção incluem compostos tais como descritos em Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Os inibidores de lipoxigenase que podem ser empregados em combinação com um ou mais compostos de fórmula I incluem inibidores de 15-lipoxigenase (15-LO), tais como derivados de benzimidazol, tais como descritos em WO 97/12615, inibidores de 15-LO, tais como descritos em WO 97/12613, isotiazolonas, tais como descritas em WO 96/38144, e inibidores de 15-LO, tais como descritos por Sendobry e outros "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, e Cornicelli e outros, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

Exemplos de agentes anti-hipertensivos adequados para emprego em combinação com os compostos da presente invenção incluem bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de canal de cálcio (tipo L e tipo T; por exemplo diltiazem, verapamil, nifedipino, anlodipino e mibefradil), diuréticos (por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triantreneno, amilorida, espironolactona), inibidores de renina (por exemplo, aliskiren), inibidores de ACE (por exemplo, captopril,

zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas de receptor de AT-1 (por exemplo, losartana, irbesartana, valsartana), antagonistas de receptor de ET (por exemplo, sitaxsentana, atrsentan, e compostos descritos nas Patentes U.S. N^{os} 5.612.359 e 6.043.265), antagonista de ET/All Dual (por exemplo, compostos descritos em WO 00/01389), inibidores de endopeptidase neutra (NEP), inibidores de vasopepsidase (inibidores de NEP-ACE duais) (por exemplo, omapatrilato e gemopatrilate), e nitratos.

Exemplos de agentes antiobesidade adequados para emprego em combinação com os compostos da presente invenção incluem um agonista inverso ou antagonista de receptor 1 de canabinóide, um agonista beta 3 adrenérgico, um inibidor de lipase, um inibidor de re-captção de serotonina (e dopamina), um beta fármaco receptor de tiróide, e/ou agente anorético.

Agonistas inversos e antagonistas de receptor 1 de canabinóide, que podem ser opcionalmente empregados em combinação com compostos da presente invenção incluem rimonabanto, SLV 319, CP-945598 (Pfizer), SR-147778 (Sanofi-Aventis), MK0364 (Merck) e aqueles discutidos em D. L. Hertzog, Expert Opin. Ther. Patents 2004, 14, 1435-1452.

Os agonistas beta 3 adrenérgicos que podem ser opcionalmente empregados em combinação com compostos da presente invenção incluem AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), ou CP331648 (Pfizer), ou outros beta 3 agonistas conhecidos, tais como descritos nas Patentes U.S. N^{os} 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983, e 5.488.064, com AJ9677, L750.355, e CP331648 sendo os preferidos.

Exemplos de inibidores de lipase que podem ser opcionalmente empregados em combinação com compostos da presente invenção incluem orlistato ou ATL-962 (Alizyme), com orlistato sendo o preferido.

O inibidor e/ou modulador de re-captção de serotonina (e dopamina) que pode ser opcionalmente empregado em combinação com um composto de fórmula I pode ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson), APD-356 (Arena) ou axoquina (Regeneron), com sibutramina e APD-356 sendo os preferidos.

Exemplos de compostos de receptor beta de tiróide que podem ser opcionalmente empregados em combinação com compostos da presente invenção incluem ligandos de receptor de tiróide, tais como aqueles descritos em WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio), e WO00/039077 (KaroBio), com compostos dos pedidos da KaroBio sendo os preferidos.

O agente anorético que pode ser opcionalmente empregado em combinação com compostos da presente invenção inclui dexanfetamina, fen-termina, fenilpropanolamina, ou mazindol, com dexamfetamina sendo o preferido.

Outros compostos que podem ser empregados em combinação com os compostos da presente invenção incluem agonistas de receptor de CCK (por exemplo, SR-27895B); antagonista de MCHR1 (por exemplo, GSK 856464); antagonistas de receptor de galanina; antagonistas de MCR-4 (por exemplo, HP-228); miméticos de leptina; miméticos de urocortina, antagonistas de CRF, e proteínas ligadoras de CRF (por exemplo, RU-486, urocortina).

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser empregados em combinação com inibidores de HIV protease, incluindo mas não limitados a Reyataz[®] e Kaletra[®].

Exemplos de agentes realçadores da memória adequados, agentes antidemência, ou agentes promotores da cognição para emprego em combinação com os compostos da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, donepezila, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, metrifonato, muscarina, xanomelina, deprenila e fisostigmina.

Exemplos de agentes antiinflamatórios adequados para emprego em combinação com os compostos da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, prednisona, acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanila, ibuprofeno, indometacina, cetorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, um analgésico esteróidal, sufentanila, sunlindaco, interferon alfa, prednisolona, metilprednisolona, dexametazona, flucatisona, betametasona, hidro cortisona e beclometasona.

As patentes e pedidos de patentes acima mencionados estão

incorporados aqui por referência.

Os outros agentes terapêuticos acima referidos, quando empregados em combinação com os compostos da presente invenção podem ser empregados, por exemplo, naquelas quantidades indicadas na Physician's Desk Reference, como nas patentes apresentadas acima, ou como de outra forma determinadas por alguém versado na técnica.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados para quaisquer dos empregos descritos aqui por quaisquer meios adequados, por exemplo, oralmente, tal como na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos ou pós; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, ou intraesternal, ou técnicas de infusão (por exemplo, como soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas injetáveis estéreis); nasalmente, incluindo administração às membranas nasais, tal como por spray de inalação; topicalmente, tal como na forma de um creme ou ungüento; ou rectalmente tal como na forma de supositórios; em formulações unitárias de dosagem contendo veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos.

Na execução do método da invenção para tratamento de diabetes e doenças relacionadas, uma composição farmacêutica será empregada contendo os compostos de fórmula I, com ou sem outro(s) agente(s) antidiabético(s) e/ou agente(s) anti-hiperlipidêmico e/ou outro tipo de agentes terapêuticos em associação com um veículo ou diluente farmacêutico. A composição farmacêutica pode ser formulada empregando-se veículos ou diluentes sólidos ou líquidos convencionais e aditivos farmacêuticos de um tipo adequado ao modo de administração desejado, tais como veículos excipientes, aglutinantes, e similares farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos podem ser administrados a um paciente mamífero, incluindo seres humanos, macacos, cachorros, etc. por uma rotina oral, por exemplo, na forma de comprimidos, cápsulas, contas, grânulos ou pós. A dose para adultos é de preferência entre 1 e 2.000 mg por dia, que pode ser administrada em uma dose única ou na forma de doses individuais de 1 a 4 vezes por dia.

Uma cápsula típica para administração oral contém compostos

da estrutura I (250 mg), lactose (75 mg), e estearato de magnésio (15 mg). A mistura é passada através de uma peneira de mesh 60 e embalada em uma cápsula de gelatina N° 1.

5 Uma preparação injetável típica é produzida por colocando-se assepticamente 250 mg de compostos da estrutura I em um frasco, secando assepticamente por congelamento e lacrando. Para uso, os conteúdos do frasco é misturados com 2 mL de solução salina fisiológica, para produzir uma preparação injetável.

10 ENSAIO(S) COM RELAÇÃO À ATIVIDADE DE 11-BETA-HIDROXIESTERÓIDE DESIDROGENASE

A inibição *in vitro* de 11 beta-HSD1 humana recombinante foi determinada como segue.

11 beta-HSD1 humana recombinante foi expressa estavelmente em células de EBNA de HEK 293. As células foram cultivadas em DMEM
15 (glicose alta) contendo aminoácidos não essenciais de MEM, L-glutamina, higromicina B (200 ug/ml), e G418 (200 ug/ml). Os péletes de células foram homogeneizadas, e a fração microssômica foi obtida através de centrifugação diferencial. Microssomas superexpressos por 11beta-HSD1 foram empregados como a fonte de enzima para o Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA). Os compostos de teste na concentração desejada foram incubados a temperatura ambiente com 12,5 µg de enzima microssômica, 250 nM
20 de [³H]-cortisona, 500 µM de NADPH, 50 mM de MES, pH 6,5, e 5 e 5 mM de EDTA em OptiPlates de 96 cavidades. A reação foi terminada com a adição de ácido 18β-glicerrêntico a 1 mM. Mistura de reagente de SPA (IgG antiovelho YSi, anticorpo anticortisol em Tris a 50 mM, pH 8,0 contendo
25 CHAPS a 1% e glicerol a 1%) foi adicionada e a reação foi outra vez incubada a temperatura ambiente durante noite e contada em TopCount. O IC₅₀ (concentração de composto requerida para 50% de inibição de formação de cortisol) foi determinado empregando-se XLfit.

30 Em geral, compostos preferido da presente invenção, tais como compostos particulares descritos nos exemplos seguintes foram identificados, a inibir a atividade catalítica de 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase

tipo I em concentrações equivalentes a, ou mais potentemente que, 10 μ M, de preferência 5 μ M, mais preferivelmente 3 μ M, desse modo demonstrando os compostos da presente invenção como inibidores especialmente eficazes de 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I. As potências podem ser calculadas e expressas ou como constantes de inibição (valores de K_i) ou como valores de IC_{50} (concentração inibidora 50%), e se referem a atividade medida empregando o sistema de ensaio descrito acima.

EXEMPLOS

Os Exemplos de trabalho seguintes servem para ilustrar melhor, mas não limitam, algumas das modalidades preferidas da presente invenção.

GERAL

O termo que HPLC refere-se a uma cromatografia líquida de alto desempenho de Shimadzu com um dos seguintes métodos:

Método A: coluna YMC ou Phenomenex C18 5 μ m 4,6 X 50 mm empregando um gradiente de 4 minutos de 0 a 100% de solvente B [90% de MeOH:10% de H_2O :0,2% de H_3PO_4] e 100 a 0% de solvente A [10% de MeOH:90% de H_2O : 0,2% de H_3PO_4] com taxa de fluxo de 4 mL/minuto e um 1 minuto de manutenção, um detector de ultra-violeta (UV) ajustado a 220 nm.

Método B: coluna Phenomenex S5 ODS 4,6 x 30 mm, eluição gradiente 0 a 100% de B/A durante mais de 2 minutos (solvente A = 10% MeOH/ H_2O contendo TFA a 0,1%, solvente B = 90% de MeOH/ H_2O contendo TFA a 0,1%), taxa de fluxo 5 mL/minuto, detecção de UV a 220 nm.

Método C: coluna YMC S7 ODS 3,0 x 50 mm, eluição gradiente 0 a 100% de B/A durante 2 minutos (solvente A = 10% de MeOH/ H_2O contendo a TFA a 0,1% , solvente B = 90% de MeOH/ H_2O contendo TFA a 0,1%), taxa de fluxo 5 mL/minuto, detecção de UV a 220 nm.

A expressão HPLC prep refere-se a um sistema de HPLC de Shimadzu automatizado empregando uma mistura de solvente A (10% de MeOH/90% de H_2O /0,2% de TFA) e solvente B (90% de MeOH/10% de H_2O /0,2% de TFA). As colunas preparativas foram acondicionadas com resina de YMC ou Phenomenex ODS C18 5 μ m ou equivalente.

ABREVIACÕES:

As abreviações seguintes são empregadas nos Exemplos e em outras partes:

Ph = fenila

5 Bn = benzila

i-Bu = iso-butila

Me = metila

Et = etila

Pr = propila

10 Bu = butila

AIBN = 2,2'-Azobisisobutironitrila

Boc ou BOC = terc-butoxicarbonila

Cbz = carbobenzilóxi ou carbobenzóxi ou benziloxicarbonila

DCM = diclorometano

15 DEAD = Azodicarboxilato de dietila

DIAD = Azodicarboxilato de diisopropila

DIEA = N,N-diisopropiletilamina

DMA = N,N-dimetilacetilamida

DMF = N,N-dimetilformamida

20 DMSO = dimetilsulfoxido

EtOAc = acetato de etila

EDAC = cloridrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (ou cloridrato de 1-[(3-(dimetilamino)propil)]-3-etilcarbodiimida)

Fmoc = fluorenilmetoxicarbonila

25 HOAc ou AcOH = ácido acético

HOAT = 1-hidróxi-7-azabenzotriazol

HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

LAH = hidreto de alumínio de lítio

mCPBA = Ácido 3-cloroperoxibenzóico

30 NMM = morfolina de N-metila

NBS = N-Bromossuccinimida

n-BuLi = n-butil-lítio

Oxone[®] = Monopersulfato

Pd/C = paládio sobre carbono

PtO₂ = óxido de platina

Reagente de PyBOP = hexafluorofosfato de fosfônio de benzotriazol-1-ilóxi-

5 tripirrolidino

SOCl₂ = Cloreto de tionila

TBAF = fluoreto de tetrabutílamônio

TBS = terc-Butildimetilsilila

TMS = trimetilsilila

10 TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetraidrofurano

equiv = equivalente(s)

min = minuto(s)

15 h ou hr = hora(s)

L = litro

mL = mililitro

μL = microlitro

g = grama(s)

20 mg = miligrama(s)

mol = mole(s)

mmol = milimole(s)

meq = miliequivalente

RT = temperatura ambiente

25 sat ou sat'd = saturado

aq. = aquoso

TLC = cromatografia em camada fina

HPLC = cromatografia líquida de alto desempenho

HPLC t_R = tempo de retenção de HPLC

30 LC/MS = cromatografia líquida de alto desempenho/espectrometria de massa

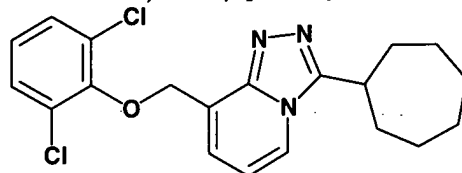
MS ou Mass Spec = espectrometria de massa

NMR = ressonância magnética nuclear

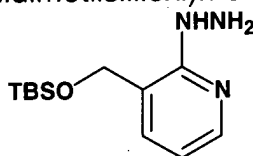
pf = ponto de fusão

EXEMPLO 1

3-Cicloheptil-8-((2,6-diclorofenóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

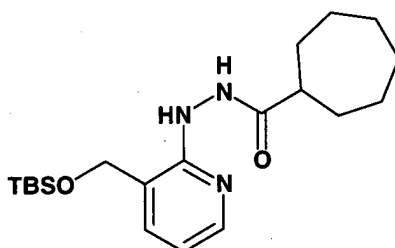


5 Composto 1A. 1-(3-((terc-Butildimetilsililóxi)metil)piridin-2-il)hidrazina



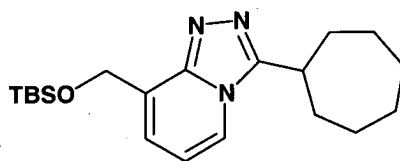
A uma solução de (2-cloropiridin-3-il)metanol (3,4 g, 23,7 mmols) em 50 mL de diclorometano foi adicionado imidazol (2,4 g, 35,3 mmols) e cloreto de terc-butildimetilsilila (4,3 g, 28,5 mmols) a temperatura ambiente. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 60 minutos, e em seguida diluída com 100 mL de hexanos. O sólido branco foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O sólido adicional foi removido por trituração com acetato de etila a 5% em hexanos para fornecer um óleo amarelo claro. O óleo amarelo claro foi dissolvido em 40 mL de dioxano e em seguida hidrazina (7,5 mL, 238,7 mmols) foi adicionada. A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante 36 horas. Depois deste tempo, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente, e o solvente foi removido a vácuo para fornecer um resíduo. O resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com água, secado sobre Na₂SO₄ e concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (4,7 g, 78%) como um óleo marrom. HPLC tA (Método A): 2,42 minutos. LC/MS (m/z) = 254 (M+H)⁺.

Composto 1B. N-(3-((terc-Butildimetilsililóxi)metil)piridin-2-il)cicloheptano-carboidrazida



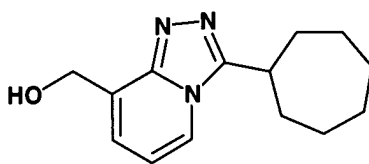
A uma solução de ácido de cicloheptanocarboxílico (2,69 g, 18,9 mmols) em 20 mL de THF anidro foi adicionado NMM (2,8 mL, 25,2 mmols) seguido por cloroformiato de iso-butila (2,5 mL, 18,9 mmols) a 0°C sob nitrogênio. A reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Uma solução do composto 1A (1,6 g, 6,3 mmols) em 15 mL de THF foi adicionada, e a agitação foi continuada a 0°C a temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi extinguida com água, e o solvente foi removido a vácuo para fornecer um resíduo. O resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com água, secado sobre Na₂SO₄ e concentrado para fornecer o material bruto. O material bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (10 - 30% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título (810 mg, 34%) como um óleo. HPLC tA (Método A): 3,30 minutos. LC/MS (m/z) = 378 (M+H)⁺.

Composto 1C. 8-((terc-Butildimetilsililóxi)metil)-3-cicloheptil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina.



A uma solução do composto 1B (810 mg, 2,15 mmols) em 15 mL de THF anidro foi adicionado DIEA (3 mL, 17,2 mmols) a -78°C. A mistura de reação foi agitada durante 15 minutos. Diclorotriphenilfosforano (2,15 g, 6,45 mmols) foi em seguida adicionado a -78°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite para fornecer um sólido. O sólido foi filtrado, lavado com THF, e o filtrado combinado foi concentrado a vácuo para fornecer um resíduo. O resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com água, secado sobre Na₂SO₄ e concentrado para fornecer o material bruto. O material bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (10 - 30% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título (601 mg, 78%) como um óleo amarelo. HPLC tA (Método A): 4,05 minutos. LC/MS (m/z) = 360 (M+H)⁺.

Composto 1D. (3-Cicloheptil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)metanol



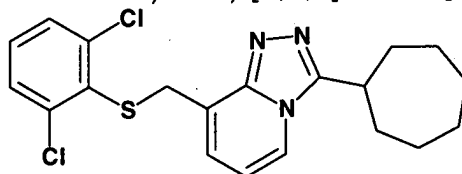
A uma solução do composto 1C (601 mg, 1,67 mmol) em 5 mL de THF anidroso foi adicionado uma solução de TBAF (3,4 mL, 3,4 mmols, 1 M em THF) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Depois deste tempo, o solvente foi removido. O resíduo resultante foi diluído com acetato de etila, lavado com água, secado sobre Na₂SO₄ e concentrado para fornecer o material bruto. O material bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (5 - 10% de metanol em acetato de etila) para fornecer o composto do título (389 mg, 95%) como um floco branco. HPLC tA (Método A): 1,80 minuto. LC/MS (m/z) = 246 (M+H)⁺.

Exemplo 1

A uma solução do composto 1D (30 mg, 0,12 mmol) em 5 mL de THF anidroso foi adicionado 2,6-diclorofenol (30 mg, 0,18 mmol), trifenilfosfina (48 mg, 0,18 mmol) e DIAD (37 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, e em seguida concentrada a vácuo para fornecer um resíduo. O resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com água, secado sobre Na₂SO₄ e concentrado para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (20 a 30% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o Exemplo 1 como um sólido branco (42 mg, 89%). HPLC tA (Método A): 3,69 minutos. LC/MS (m/z) = 390 (M+H)⁺. ¹H NMR: δ 7,79 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,96 - 7,00 (m, 1H), 6,84 (t, J = 7 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,16 - 3,29 (m, 1H), 1,92 - 2,12 (m, 4H), 1,76 - 1,82 (m, 2H), 1,51 - 1,70 (m, 6H).

EXEMPLO 2

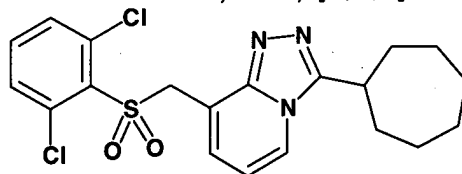
3-Cicloheptil-8-((2,6-diclorofeniltio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina .



Uma solução de composto 1D (140 mg, 0,57 mmol) em 15 mL de diclorometano foi tratado com SOCl_2 (0,166 mL, 2,28 mmols) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. Depois deste tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer um pó branco. O pó branco foi suspenso em 20 mL de diclorometano, tratado com DIEA (0,478 mL, 2,85 mmols) seguido por 2,6-diclorobenzenotiol (0,206 g, 1,15 mmol) a temperatura ambiente, e em seguida agitado durante 2 horas a temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada e purificada através de cromatografia de sílica-gel (20 - 50% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o Exemplo 2 como um óleo incolor (212 mg, 91%). HPLC tA (Método A): 3,44 minutos. LC/MS (m/z) = 406 ($M+H$)⁺. ¹H NMR: δ 7,69 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,12 - 3,24 (m, 1H), 1,92 - 2,10 (m, 4H), 1,72 - 1,89 (m, 2H), 1,48 - 1,72 (m, 6H).

15 EXEMPLO 3

3-Cicloeptil-8-((2,6-diclorofenilsulfonil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-piridina.

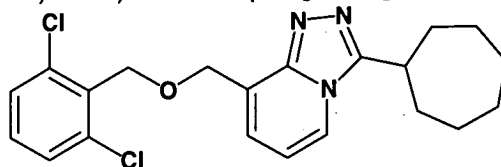


Uma solução de Exemplo 2 (110 mg, 0,271 mmol) em 20 mL de diclorometano foi tratada com mCPBA (390 mg, 1,35 mmol) a temperatura ambiente durante 4 horas. Depois deste tempo, a mistura de reação foi analisada por LCMS, que indicou a presença de sulfóxido. mCPBA adicional (156 mg, 0,542 mmol) foi adicionado. Ao término da adição, a mistura de reação foi agitada durante um adicional de 2 horas. Ao término deste período, a mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com NaOH a 1 N, salmoura e água, secadas sobre MgSO_4 , e concentrada para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (50% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o Exemplo 3 como um óleo espesso marrom claro (57,5 mg, 48%). HPLC tA (Método A): 2,99 minutos. LC/MS (m/z) = 438 ($M+H$)⁺. ¹H NMR: δ 7,78 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 3H), 6,78 (t, J = 7 Hz, 1H),

5,08 (s, 2H), 3,07 - 3,17 (m, 1H), 1,92 - 2,02 (m, 4H), 1,72 - 1,82 (m, 2H), 1,42 - 1,72 (m, 6H).

EXEMPLO 4

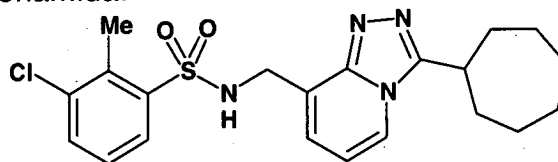
8-((2,6-Diclorobenzilóxi)metil)-3-cicloetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-piridina



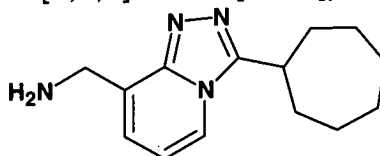
5 A uma solução de composto 1D (50 mg, 0,204 mmol) em 1 mL de DMF foi adicionado hidreto de sódio (8,2 mg, 0,204 mmol, 60% em óleo mineral) a temperatura ambiente. Após agitação durante 15 minutos a temperatura ambiente, a mistura de reação foi resfriada para 0°C e brometo de 2,6-diclorobenzila (49 mg, 0,204 mmol) foi adicionado. Ao término da adição, 10 a mistura de reação foi agitada a 0°C a temperatura ambiente durante 1,5 hora, extinguida com água, e em seguida extraída com acetato de etila para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (30 a 50% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o Exemplo 4 como um óleo amarelo (46 mg, 56%). HPLC tA (Método A): 15 3,53 minutos. LC/MS (m/z) = 404 (M+H)⁺. ¹H NMR: δ 7,81 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H), 7,35 - 7,37 (m, 2H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,83 (t, J = 7 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,20 - 3,35 (m, 1H), 2,01 - 2,21 (m, 4H), 1,84 - 2,00 (m, 2H), 1,58 - 1,82 (m, 6H).

EXEMPLO 5

20 3-Cloro-N-((3-cicloetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)metil)-2-metilbenzenossulfonamida.



Composto 5A. (3-Cicloetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)metanamina .



A uma solução de composto 1D (150 mg, 0,611 mmol) em 10

mL de diclorometano foi adicionado DIEA (0,425 mL, 3,055 mmols) e cloreto de metanossulfonila (140 mg, 1,22 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C a temperatura ambiente durante 2 horas. Depois deste tempo, a mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com salmoura e água, secada sobre MgSO₄, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi dissolvido em 5 mL de DMF, e em seguida adicionada de sódio (60 mg, 0,817 mmol) foi adicionada. A mistura resultante foi aquecida a 50°C durante 1 hora. Depois deste tempo, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com salmoura e água, secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer o intermediário de azido. O intermediário de azido foi dissolvido em 15 mL de THF e 3 mL de água. PPh₃ ligado ao polímero (3 mmols/g, 500 mg, 1,53 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 50°C durante 1 hora. O sólido resultante foi filtrado e o solvente foi removido do filtrado para fornecer o composto do título (120 mg, 80%) como um óleo amarelo. HPLC tA (Método A): 1,58 minutos. LC/MS (m/z) = 245 (M+H)⁺.

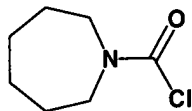
Exemplo 5

A uma solução do composto 5A (35 mg, 0,143 mmol) em 3 mL de diclorometano foi adicionado TEA (0,1 mL, 0,715 mmol) e cloreto de 3-cloro-2-metilbenzeno-1-sulfonila (96,8 mg, 0,430 mmol) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. Ao término deste período, a mistura de reação foi concentrada, diluída com acetato de etila, lavada com NaOH a 1 N, salmoura e água, secada sobre MgSO₄ e concentrada para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel empregando 20 - 100% de acetato de etila em hexanos para fornecer o Exemplo 5 como um pó amarelo claro (21,4 mg, 35%). HPLC tA (Método A): 3,31 minutos. LC/MS (m/z) = 433 (M+H)⁺. ¹H NMR: δ 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,51 - 6,72 (m, 2H), 4,54 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,1 - 3,3 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,52 - 2,22 (m, 12H).

EXEMPLO 6

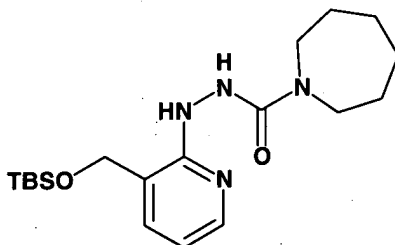
3-(Azepan-1-il)-8-((2,6-diclorofenóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Composto 6A. Cloreto de azepano-1-carbonila



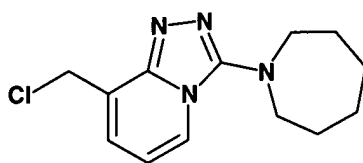
A uma solução de azepano (2 g, 20,2 mmols) em 30 mL de tolueno anidro foi adicionado DIEA (3,5 mL, 20,0 mmols) e piridina (1,63 mL, 20,2 mmols). A mistura foi resfriada a -10°C sob nitrogênio. Uma vez à temperatura prescrita, gás de dióxido de carbono foi borbulhado através da solução durante 30 minutos, e em seguida uma solução de cloreto de tionila (1,74 mL, 24,0 mmols) em 10 mL de tolueno foi adicionada a -10°C . Ao término da adição, a mistura de reação foi agitada durante 1 hora enquanto a temperatura foi mantida sob 10°C . A mistura de reação foi em seguida diluída com acetato de etila, lavada com solução de HCl a 0,5 N fria e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e concentrada para produzir o composto do título (2,76 g, 85%) como um óleo amarelo claro.

Composto 6B. N'-((3-((terc-Butildimetilsililóxi)metil)piridin-2-il)azepano-1-carboidrazida.



A uma solução de composto 1A (1,7 g, 6,7 mmols) em 10 mL de diclorometano foi adicionado DIEA (2,33 mL, 13,4 mmols) e o compostos 6A (1,3 g, 8,0 mmols) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida a 45°C durante 6 hora, resfriada a temperatura ambiente e extinguida com água. Depois que o diclorometano foi removido através de rotavapor, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer um resíduo. O resíduo foi triturado com acetato de etila e hexanos para produzir o título (2,1 g, 83%) como um sólido branco. HPLC tA (Método A): 2,98 minutos. LC/MS (m/z) = 379 ($M+H$)⁺.

Composto 6C. 3-(Azepan-1-il)-8-(clorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



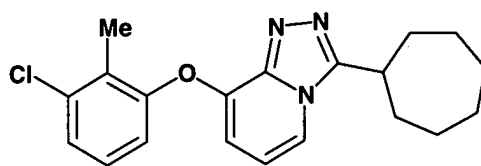
A uma solução do composto 6B (1,5 g, 4,0 mmols) em 10 mL de tolueno anidro foi adicionado POCl_3 (0,73 mL, 8,0 mmols) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida a 70°C durante 2 hora, resfriada a temperatura ambiente e em seguida extinguida com água. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o material bruto. O material bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (50 - 100% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título (307 mg, 29%) como um sólido amarelo claro. HPLC tA (Método A): 1,98 minuto. LC/MS (m/z) = 265 (M+H)⁺.

Exemplo 6

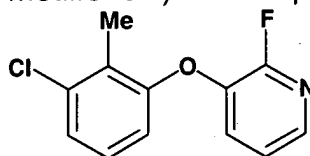
A uma solução de 2,6-diclorofenol (107 mg, 0,66 mmol) em 3 mL de acetona anidrosa foi adicionado carbonato de potássio (114 mg, 0,82 mmol) e o compostos 6C (145 mg, 0,55 mmol) a temperatura ambiente. Ao término da adição, a mistura de reação foi aquecida a 60°C durante 2 horas, resfriada a temperatura ambiente e em seguida extinguida com água. A acetona foi removida a vácuo, e a mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (50% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o Exemplo 6 como um sólido branco (185 mg, 86%). HPLC tA (Método A): 3,35 minutos. LC/MS (m/z) = 391 (M+H)⁺. ¹H NMR: δ 7,77 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,49 (t, J = 6 Hz, 4H), 1,83 - 1,91 (m, 4H), 1,71 - 1,78 (m, 4H).

EXEMPLO 7

8-(3-Cloro-2-metilfenóxi)-3-cicloheptil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina .

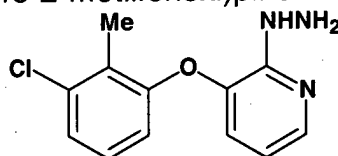


Composto 7A. 3-(3-Cloro-2-metilfenóxi)-2-fluoropiridina



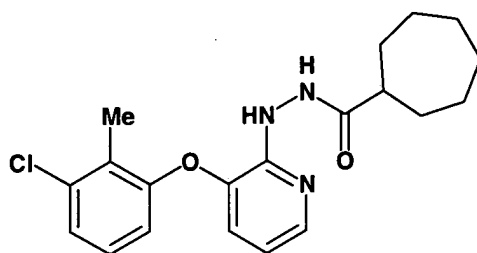
Ácido 3-cloro-2-metilfenilborônico (2 g, 11,74 mmols), piridina de 2-flúor-3-hidróxi (663 mg, 5,87 mmols), acetato de cobre (1,1 g, 5,87 mmols), piridina (2,4 mL, 29,35 mmols), e peneiras moleculares de 4A ativadas frescas (7 g) foram combinados em 100 mL de diclorometano em um frasco de fundo redondo equipado com um tubo de secagem (conectado ao ar). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Ao término deste período, o sólido foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o material bruto. O material bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (5 - 10% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto 7A (1,08 g, 77%) como um pó branco. HPLC tA: 3,61 minutos, LC/MS (m/z) = 238 ($M+H$)⁺.

Composto 7B. 1-(3-(3-Cloro-2-metilfenóxi)piridin-2-il)hidrazina .



A uma solução de composto 7A (500 mg, 2,1 mmols) em 15 mL de dioxano foi adicionado hidrazina anidrosa (0,529 mL, 16,8 mmols). A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 3 horas. Depois deste tempo, a mistura de reação foi analisada por LC/MS, que mostrou que a reação não foi concluída. Hidrazina adicional (0,529 mL, 16,8 mmols) foi adicionada, e a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante a noite. Ao término deste período, o solvente foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto 7B (700 mg, 100%) como um sólido branco. HPLC tA: 1,89 minutos, LC/MS (m/z) = 250 ($M+H$)⁺.

Composto 7C. N'-(3-(3-Cloro-2-metilfenóxi)piridin-2-il)cicloheptano-carbohidrazida .



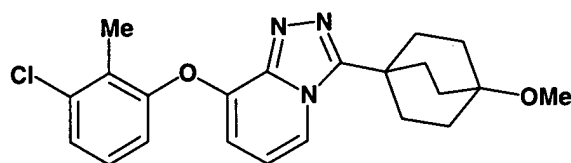
A uma solução de ácido carboxílico de cicloeptila (896 mg, 6,3 mmols) em 40 mL de THF anidro foram adicionados NMM (0,693 mL, 6,3 mmols) e cloroformiato de isobutila (0,83 mL, 6,3 mmols) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos, e a suspensão resultante foi despejada em uma solução de composto 7B (524 mg, 2,1 mmols) em 20 mL de THF a 0°C. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 1 hora, e o sólido resultante foi filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o material bruto. O material bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (5 - 20% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título (800 mg, 92%) como um pó branco. HPLC tA (Método A): 2,98 minutos. LC/MS (m/z) = 374 (M+H)⁺.

Exemplo 7

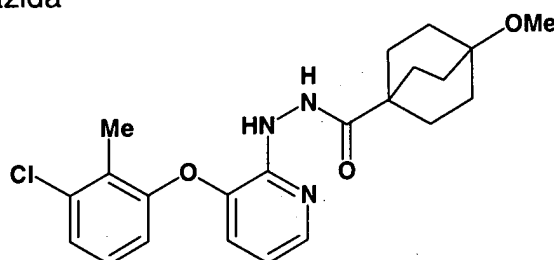
A uma solução de composto 7C (700 mg, 1,87 mmol) em 20 mL de THF anidro foi adicionado DIEA (2,6 mL, 15 mmols) a -78°C. A mistura de reação foi agitada a -78°C durante 30 minutos e em seguida diclorotrifenilfosforano (2,06 g, 6,18 mmols) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a -78°C a temperatura ambiente durante a noite. Depois deste tempo, o sólido branco resultante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer produto bruto. A purificação através de cromatografia de sílica-gel (0 - 30% de acetato de etila em hexanos) forneceu o Exemplo 7 como um pó branco (630 mg, 94%). HPLC tA (Método A): 3,63 minutos. LC/MS (m/z) = 356 (M+H)⁺. ¹H NMR: δ 7,64 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 7 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,13 - 3,30 (m, 1H), 1,42 - 2,33 (m, 12H).

25 EXEMPLO 8

8-(3-Cloro-2-metilfenóxi)-3-(4-metoxibiciclo[2,2,2]octan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina.



Composto 8A. N'-(3-(3-Cloro-2-metilfenóxi)piridin-2-il)-4-metoxibiciclo[2,2,2]octano-1-carboidrazida



A uma solução agitada de ácido 4-metoxibiciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico (590 mg, 3,2 mmols; vide Adcock e Abeywickrema, J., *Org. Chem.* 1982, 47, 2951-2957) em 8 mL de THF anidroso foram adicionados NMM (0,423 mL, 3,8 mmols) e cloroformiato de isobutila (0,50 mL, 3,8 mmols) a 0°C. A reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos, e em seguida o Composto 7B (800 mg, 3,2 mmols) foi adicionado a 0°C. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 10 minutos seguidos por 90 minutos a temperatura ambiente antes de extinguir com água. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água, secado sobre Na₂SO₄ e concentrado. A purificação através de cromatografia de sílica-gel (30 - 60% acetato de etila em hexanos) forneceu o compostos 8A como sólido de espuma amarelo claro (840 mg, 63%). HPLC tA (Método A): 2,56 minutos. LC/MS (m/z) = 415 (M+H)⁺.

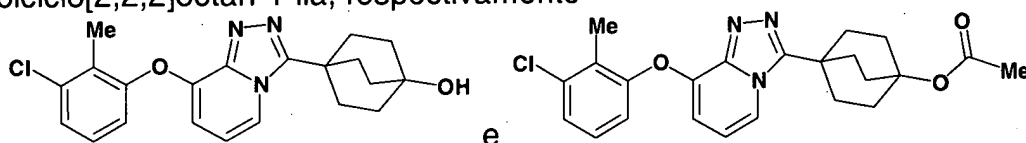
Exemplo 8

A uma suspensão de composto 8A (420 mg, 1,0 mmols) em 5 mL de tolueno anidroso foi adicionado POCl₃ (0,275 mL, 3,0 mmols) a temperatura ambiente. A solução resultante foi aquecida a 110°C durante 3 horas, resfriada a temperatura ambiente, e em seguida extinguida com água. Depois que pH foi ajustado para básico com NaOH, a mistura foi extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secados sobre Na₂SO₄ e concentrados. A purificação através de cromatografia de sílica-gel (20 - 50% de acetato de etila em hexanos) forneceu o Exemplo 8 como um sólido branco (250 mg, 63%). HPLC tA (Método A): 3,32 minutos. LC/MS (m/z) =

398 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,31 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,86 (t, J = 8,0 Hz, 6H).

5 EXEMPLOS 9 E 10

4-(8-(3-Cloro-2-metilfenóxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)biciclo[2,2,2]octan-1-ol e acetato de 4-(8-(3-Cloro-2-metilfenóxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)biciclo[2,2,2]octan-1-ila, respectivamente



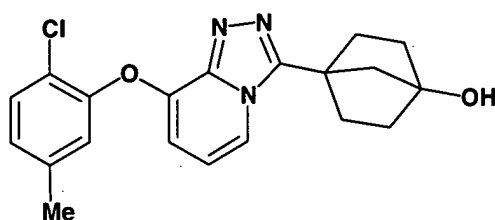
A uma suspensão de Exemplo 8 (290 mg, 0,73 mmol) em anidrido acético anidroso (1 mL, 10,6 mmols) foi adicionado lentamente solução aquosa de HBr a 48% (0,7 mL, 6,2 mmols). A reação foi aquecida a 100°C durante 20 horas, e resfriada a temperatura ambiente. Ela foi diluída com acetato de etila, lavada com solução de NaOH a 1N, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada. A purificação através de HPLC preparativa produziu os Exemplo 9 (220 mg, 61%) e Exemplo 10 (9 mg, 3%), ambos como sal de TFA.

Exemplo 9: HPLC tA (Método A): 3,07 minutos. LC/MS (m/z) = 384 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,32 (t, J = 7,9 Hz, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,88 (t, J = 7,9 Hz, 6H).

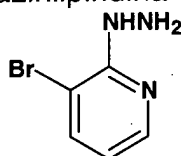
Exemplo 10: HPLC tA (Método A): 3,57 minutos. LC/MS (m/z) = 426 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,29 - 2,35 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,18 - 2,22 (m, 6H), 2,00 (s, 3H).

25 EXEMPLO 11

4-(8-(2-Cloro-5-metilfenóxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)biciclo[2,2,1]heptan-1-ol

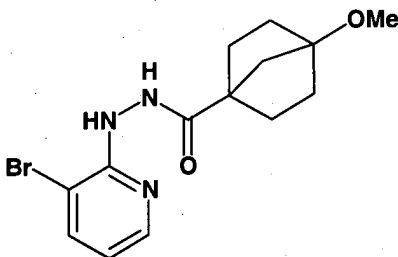


Composto 11A. 3-Bromo-2-hidrazinilpiridina



A uma solução de 2-cloro-3-bromopiridina (14,5 g, 75,1 mmols) em 100 mL de dioxano foi adicionado hidrazina anidrosa (35,4 mL, 1127 mmols) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 15 horas, e em seguida resfriada para temperatura ambiente. Depois que a maior parte do solvente foi removida sob pressão reduzida, o resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com água, secado sobre Na_2SO_4 , e concentrado. A recristalização em acetato de etila e hexanos produziu o composto 11A (12,9 g, 91%) como um sólido. LC/MS (m/z) = 188 ($M+H$)⁺.

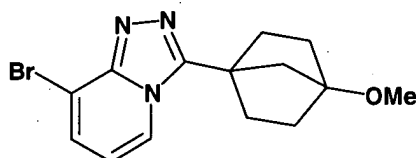
Composto 11B. N'-(3-Bromopiridin-2-il)-4-metoxibiciclo[2,2,1]heptano-1-carboidrazida.



A uma solução agitada de ácido 4-metoxibiciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico (4,7 g, 27,6 mmols; vide Adcock, Abeywickrema e Kok, J., *Org. Chem.* 1984, 49, 1387 - 1397) em 90 mL de THF anidroso foram adicionados NMM (3,6 mL, 32,7 mmols) e cloroformiato de isobutila (4,3 mL, 32,7 mmols) a 0°C. A reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos, e em seguida o Composto 11A (5,2 g, 27,7 mmols) foi adicionado a 0°C. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 30 minutos seguidos por 5 horas a temperatura ambiente antes de extinguir com água. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com

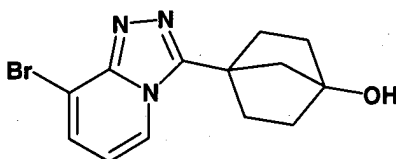
água, secado sobre Na_2SO_4 e concentrado. A purificação através de cromatografia de sílica-gel (10 - 50% de acetato de etila em hexanos) forneceu o composto 11B como sólido de espuma amarelo claro (7,0 g, 75%). HPLC tA (Método A): 1,25 minuto. LC/MS (m/z) = 340 ($M+H$)⁺.

- 5 Composto 11C. 8-Bromo-3-(4-metoxibiciclo[2,2,1]heptan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina .



- Ao Composto 11B (700 mg, 2,1 mmols) em 14 mL de α,α,α -trifluorotolueno anidroso foi adicionado ácido acético glacial (3 mL, 52,5 mmols) a temperatura ambiente. A reação foi feita em um reator de microonda (Emrys Optimizer, Personal Chemistry, Biotage) a 200°C durante 30 minutos. Um total de 7 g do composto 11B foram repetidos em 10 séries. As misturas de reação foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com NaOH a 1N, água, secado sobre Na_2SO_4 e concentrado. A purificação através de cromatografia de sílica-gel (20 - 80% de acetato de etila em hexanos) forneceu o composto 11C como sólido branco (5,7 g, 86%). HPLC tA (Método A): 2,07 minutos. LC/MS (m/z) = 323 ($M+H$)⁺.

Composto 11D. 4-(8-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)biciclo[2,2,1]heptan-1-ol



- 20 O Composto 11C (500,0 mg, 1,55 mmol) foi dissolvido lentamente em solução aquosa de HBr a 48% (8 mL, 70,7 mmols), seguido por adição de anidrido acético (3,4 mL, 36 mmols). A reação foi aquecida a 120°C durante 14 horas, resfriada para temperatura ambiente, e concentrado sob pressão reduzida. Ela foi diluída com acetato de etila, lavada com NaOH a 1N, água, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada. A purificação através de cromatografia de sílica-gel (100% de acetato de etila para 5% de metanol em

acetato de etila) forneceu o compostos 11D (445 mg, 93%) como sólido branco. HPLC tA (Método A): 1,59 minuto. LC/MS (m/z) = 308 (M+H).

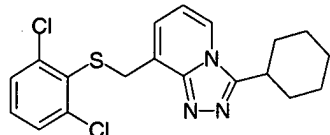
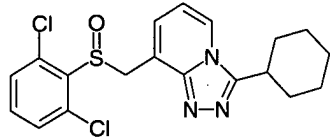
Exemplo 11

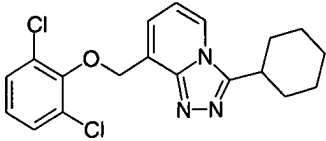
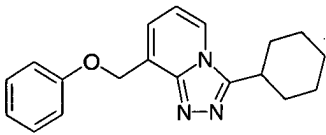
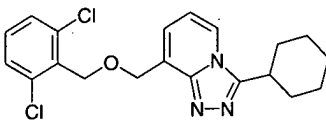
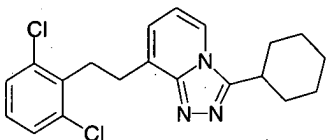
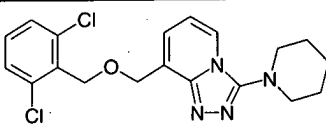
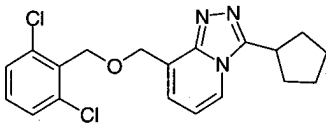
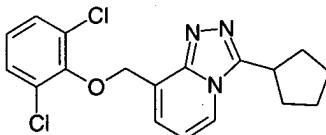
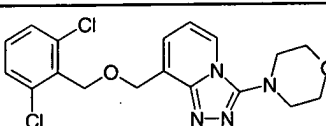
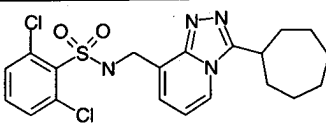
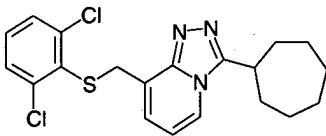
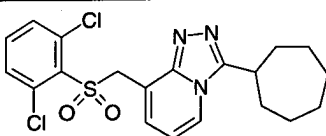
A uma solução de composto 11D (30 mg, 0,097 mmol) em DMF anidroso (0,5 mL) foram adicionados 2-cloro-5-metilfenol (69 mg, 0,49 mmol) e pó de Cs_2CO_3 anidroso (159 mg, 0,49 mmol). A reação foi realizada em um reator de microonda (Emrys Optimizer, Personal Chemistry, Biotage) a 180°C durante 3,4 horas. Adicional de 2-cloro-5-metilfenol (69 mg, 0,49 mmol) e pó de Cs_2CO_3 anidroso (159 mg, 0,49 mmol) foram adicionados, e a reação foi executada a 180°C durante outras 3 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com NaOH a 1N, água, secada sobre MgSO_4 e concentrada. A purificação através de HPLC preparativa forneceu o exemplo 11 como sólido branco (31 mg, 66%) como sal de TFA. HPLC tA (Método A): 2,90 minutos. LC/MS (m/z) = 370 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl_3): δ 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,28 - 2,40 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,12 - 2,22 (m, 2H), 1,86 - 2,03 (m, 4H).

EXEMPLOS 12 AO 183

Os Exemplos 12 a 183 na Tabela 1 foram sintetizados de acordo com os procedimentos descritos nos Exemplos 1 ao 11, nos esquemas, ou por outros métodos similares conhecidos por alguém versado na técnica, com outros reagentes apropriados.

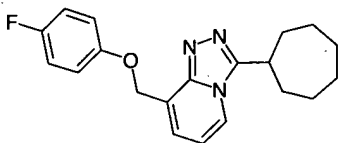
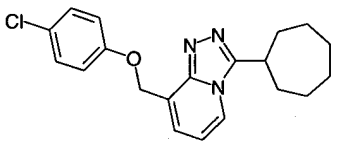
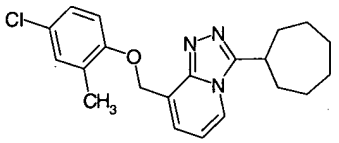
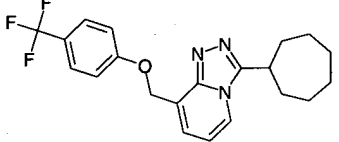
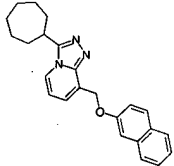
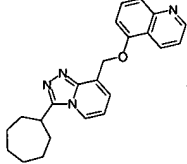
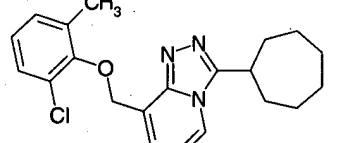
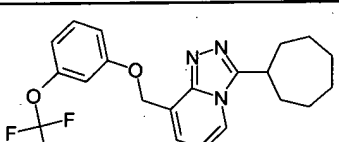
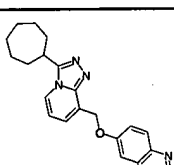
TABELA 1

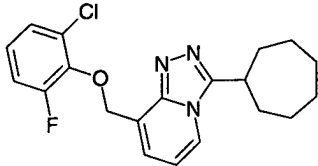
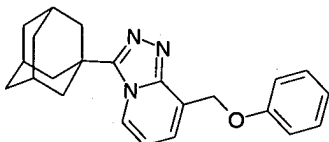
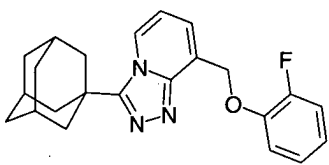
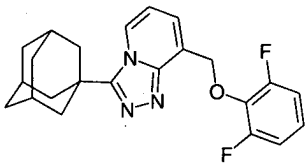
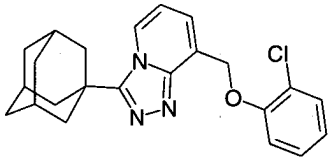
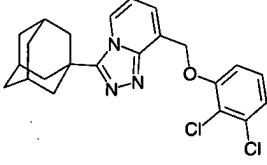
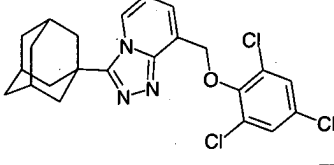
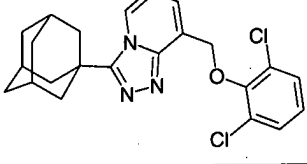
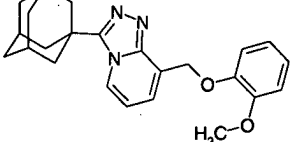
Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
12		392	96
13		408	95

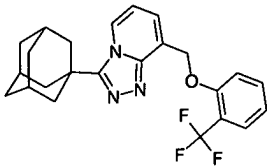
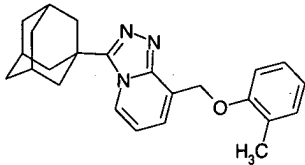
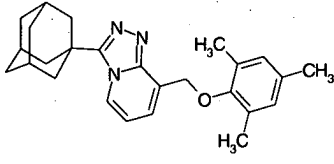
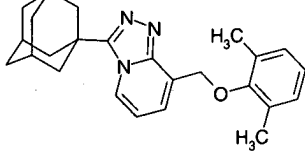
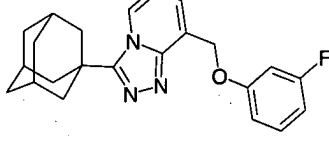
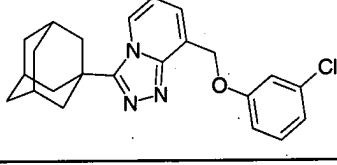
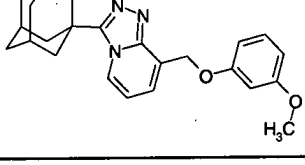
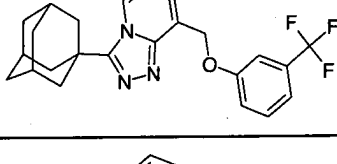
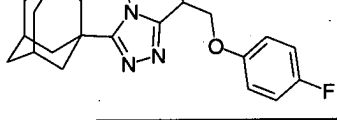
Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
14		376	98
15		308	98
16		390	98
17		374	98
18		391	98
19		376	98
20		362	95
21		393	98
22		453	95
23		406	97
24		438	95

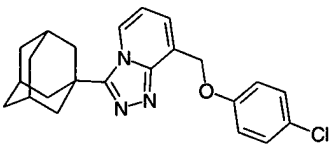
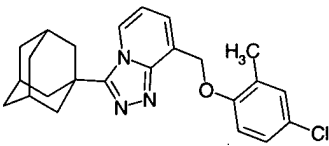
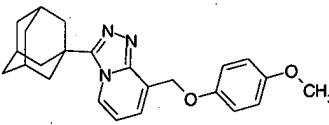
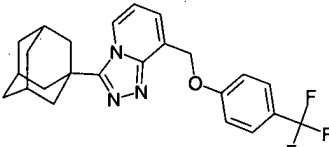
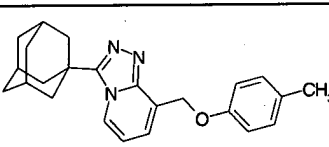
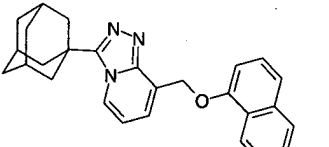
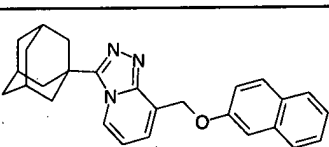
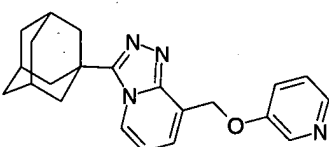
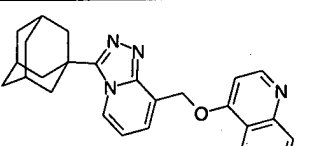
Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
25		350	95
26		407	98
27		376	98
28		439	97
29		390	95
30		404	97
31		439	95
32		445	98
33		444	95
34		444	98

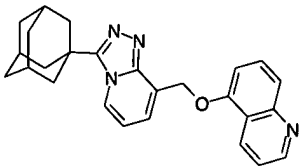
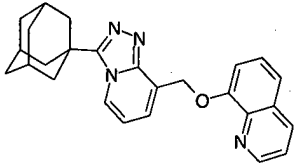
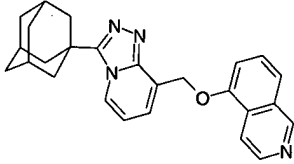
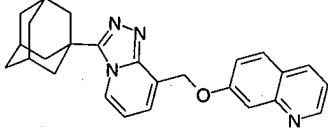
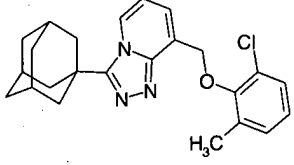
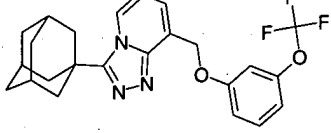
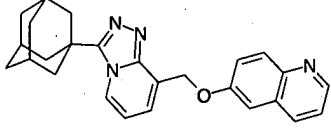
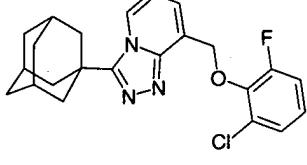
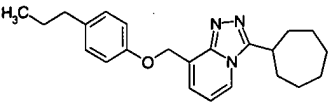
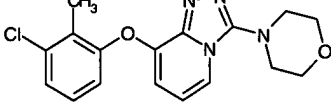
Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
35		340	84,9
36		358	95,9
37		356	87,0
38		390	98,1
39		424	100,0
40		336	100,0
41		364	100,0
42		356	97,6
43		390	100,0

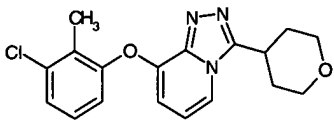
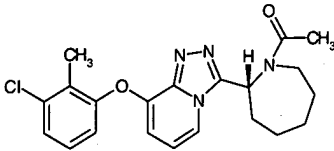
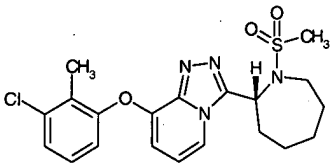
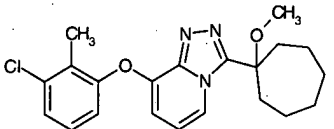
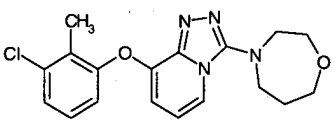
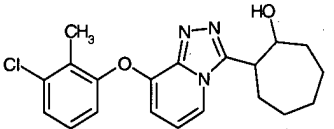
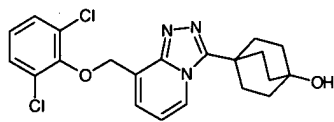
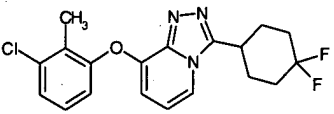
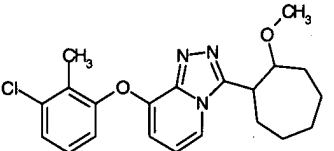
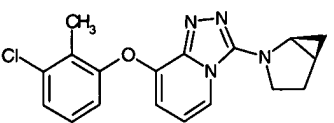
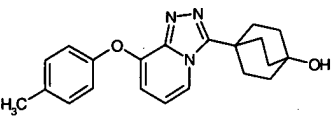
Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
44		340	87,9
45		356	94,4
46		370	89,1
47		390	100,0
48		372	80,5
49		373	82,3
50		370	100,0
51		406	100,0
52		373	89,5

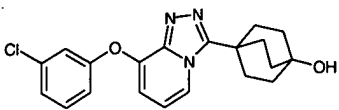
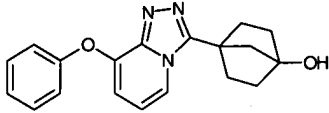
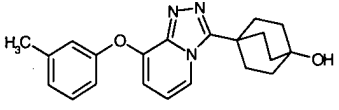
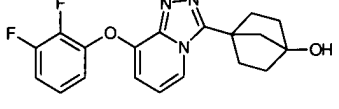
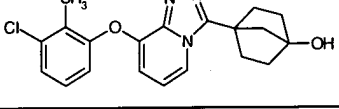
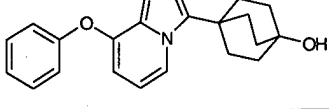
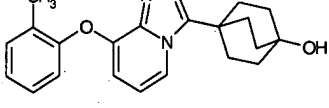
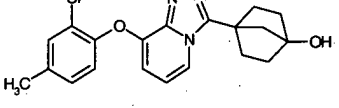
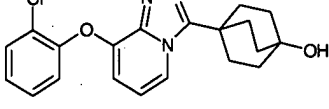
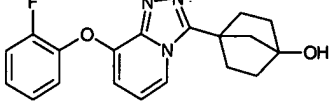
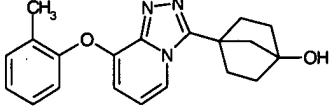
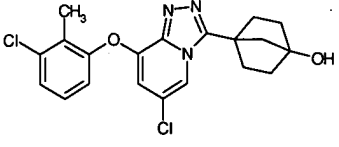
Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
53		374	100,0
54		360	89,0
55		378	97,8
56		396	100,0
57		394	100,0
58		428	100,0
59		462	100,0
60		428	96,7
61		390	100,0

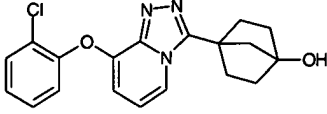
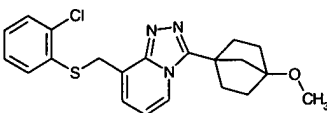
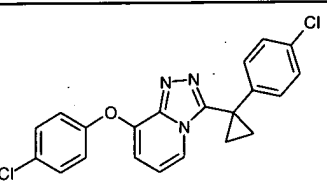
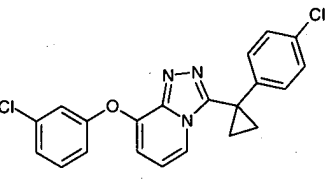
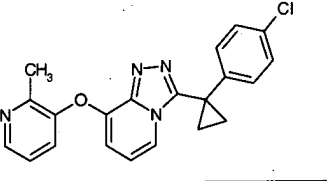
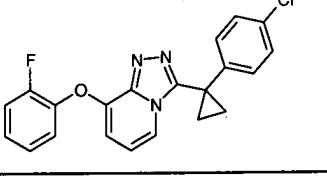
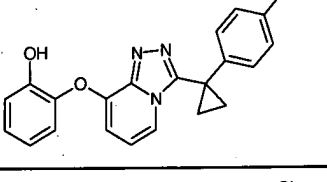
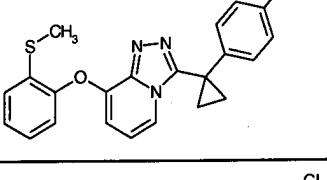
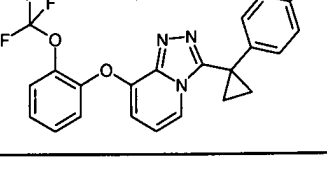
Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
62		428	96,4
63		374	100,0
64		402	100,0
65		388	100,0
66		378	97,2
67		394	100,0
68		390	100,0
69		428	100,0
70		378	100,0

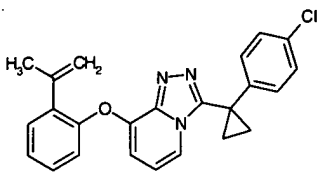
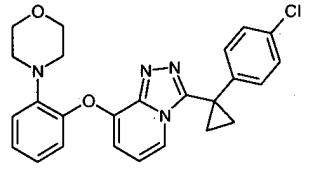
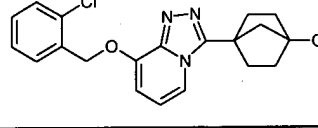
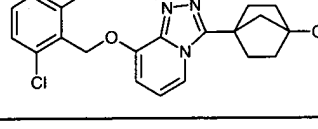
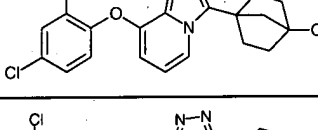
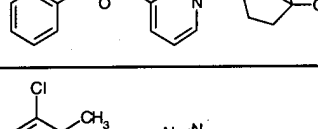
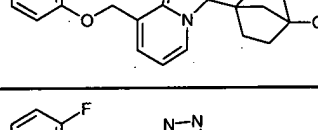
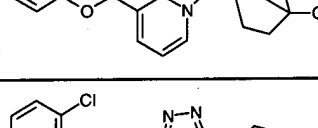
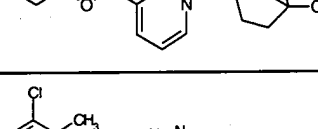
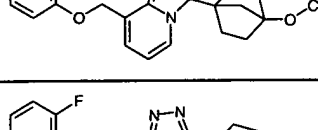
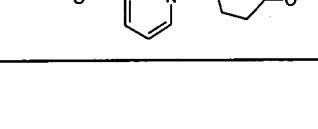
Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
71		394	100,0
72		408	97,4
73		390	100,0
74		428	100,0
75		374	100,0
76		410	100,0
77		410	93,7
78		361	93,2
79		412	100,0

Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
80		412	100,0
81		412	100,0
82		412	100,0
83		412	100,0
84		408	100,0
85		444	100,0
86		411	100,0
87		412	100,0
88		364	98
89		345	96

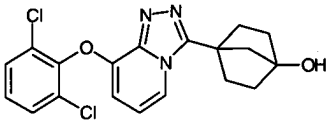
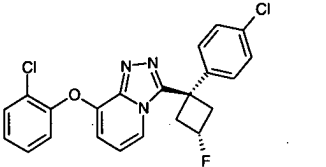
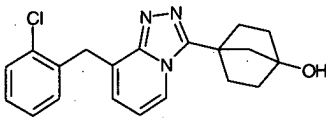
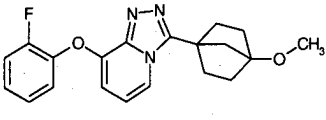
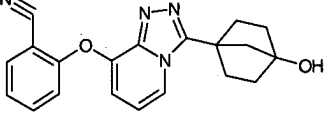
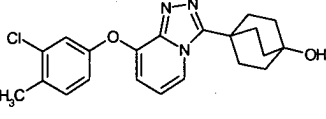
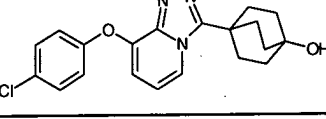
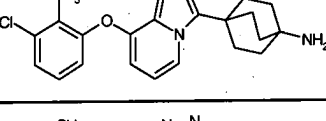
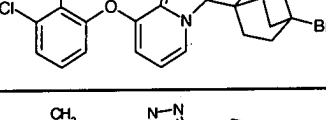
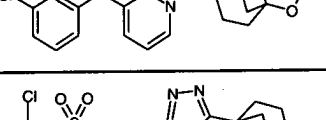
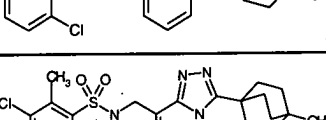
Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
90		344	96
91		399	97
92		435	97
93		386	98
94		359	96
95		372	95
96		418	98
97		378	98
98		386	96
99		341	96
100		350	99

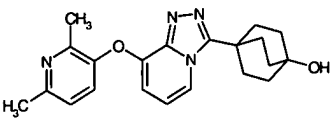
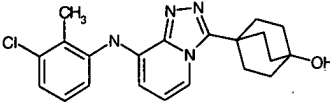
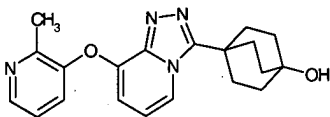
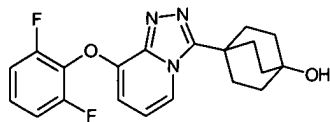
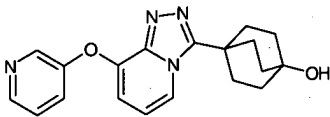
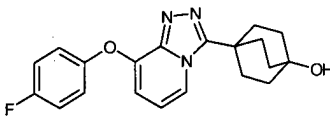
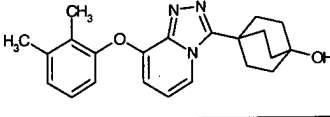
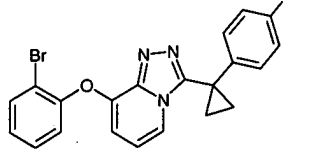
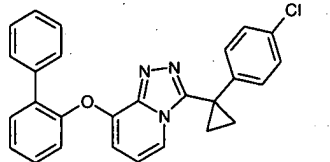
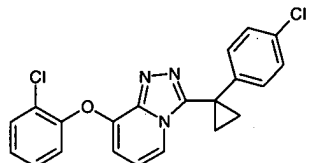
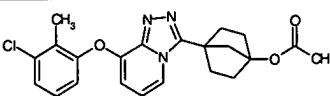
Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
101		370	99
102		322	96
103		350	99
104		358	94
105		370	99
106		336	99
107		350	98
108		370	95
109		370	99
110		340	96
111		336	96
112		404	98

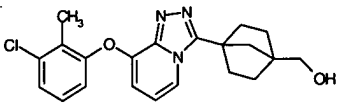
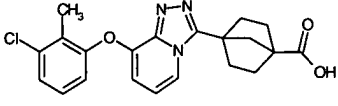
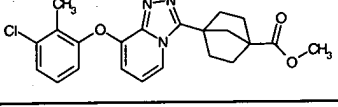
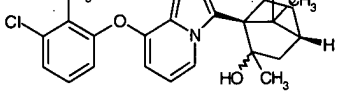
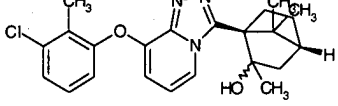
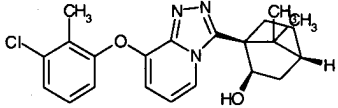
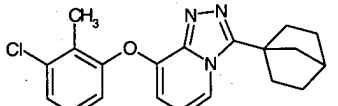
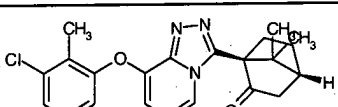
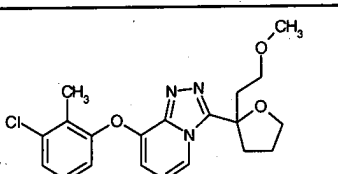
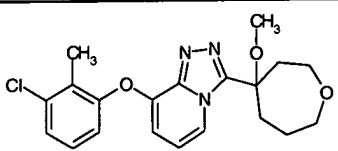
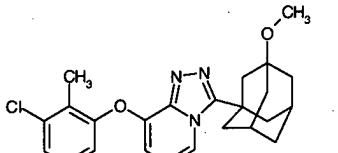
Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
113		356	97
114		400	96
115		396	95
116		396	97
117		377	95
118		380	97
119		378	97
120		408	97
121		446	95

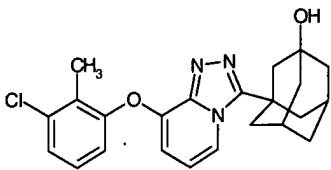
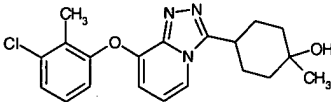
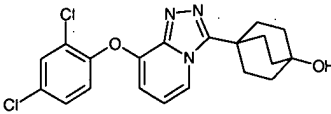
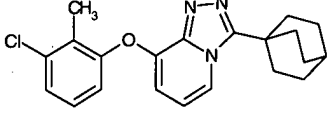
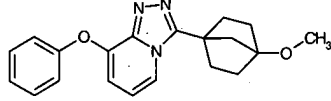
Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
122		402	95
123		447	95
124		370	100
125		404	100
126		390	95
127		384	90
128		384	97
129		354	97
130		370	97
131		398	95
132		368	95

Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
133		384	95
134		370	94
135		406	97
136		340	96
137		356	97
138		350	97
139		350	98
140		370	95
141		386	96
142		420	95
143		434	96
144		384	99

Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
145		390	95
146		428	96
147		354	98
148		353	97
149		347	95
150		384	99
151		370	99
152		383	97
153		446	99
154		398	99
155		481	97
156		461	95

Exemplo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
157		365	98
158		383	98
159		351	98
160		372	95
161		337	97
162		354	97
163		364	98
164		440	90
165		438	95
166		396	95
167		412	96

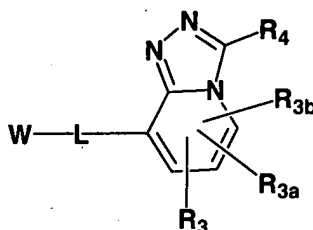
Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
168		384	95
169		398	95
170		412	96
171		412	95
172		412	95
173		398	96
174		354	95
175		396	97
176		388	95
177		388	96
178		424	97

Exem- plo	Estrutura	Massa LC/MS (M+H)	Pureza de HPLC (%)
179		410	95
180		372	97
181		404	97
182		368	97
183		336	98

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

(I)



(I)

5 enantiômeros, diastereômeros, solvatos, sais ou pró-fármacos do mesmo em que:

W é arila, cicloalquila, heteroarila ou heterociclila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

10 R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} ,

15 R_{7b} , e R_{7c} ;

ou alternativamente quaisquer dois R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} podem ser considerados junto para formar uma arila fundida, heteroarila, anel de heterociclila ou anel de espiro heterociclila;

20 L é uma ligação, O, S, SO, SO₂, alquenila, cicloalquila, NR₅, CR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}, SO₂NR₂, OCR₂R_{2a}, OCR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}, CR₂R_{2a}O, CR_{2b}R_{2c}CR₂R_{2a}O, N(R₅)CR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}N(R₅), SCR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}S, CR₂R_{2a}SO, CR₂R_{2a}SO₂, SOCR₂R_{2a}, SO₂CR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}, CR₂R_{2a}SCR_{2b}R_{2c}, CR₂R_{2a}SO₂CR_{2b}R_{2c}, SO₂NR₂CR_{2a}R_{2b}, COCR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}CO, CONR₅CR_{2a}R_{2b}, CR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}S, CR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}SO, 25 CR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}SO₂, com a condição de que L não seja uma ligação quando W é fenila;

R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

ou alternativamente quaisquer dois R_2 , R_{2a} , R_{2b} , e R_{2c} podem ser considerados juntos ao átomo que eles estão ligados para formar um anel de cicloalquila, cicloalquila substituída por halogênio ou heterociclila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquênica, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arilamino, heteroarilamino, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, que pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é heterociclila, a qual pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_5 , a cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, haloalquila, COR_{2a}, CO₂R_{2a}, SO₂NR₂R_{2a}, ou SO₂R_{2a};

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; e

5 R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} , a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN ou tiol.

10 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

W é arila, cicloalquila ou heteroarila, todas as quais podem ser opcionalmente substituídas com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

15 R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arilamino, heteroarilamino, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} ,
20 R_{7b} , e R_{7c} ;

L é uma ligação, O, S, SO, SO₂, NR₂, CR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}, SO₂NR₂, OCR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}O, SCR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}S, SOCR₂R_{2a}, SO₂CR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}, CR₂R_{2a}SCR_{2b}R_{2c}, CR₂R_{2a}SO₂CR_{2b}R_{2c}, SO₂NR₂CR_{2a}R_{2b} ou CONR₅CR_{2a}R_{2b};

25 R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arilamino, heteroarilamino, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} ,
30

R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, a qual pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é heterociclila, a qual pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_5 , a cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, haloalquila, COR_{2a} ou CO₂R_{2a};

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, todas as quais podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; e

R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} , a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN ou tiol.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

W é arila, cicloalquila ou heteroarila, todas as quais podem ser opcionalmente substituídas com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

5 R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, aril-sulfonila, alquilamino, aminoalquila, arilamino, heteroarilamino, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser op-
10 cionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

L é uma ligação, O, S, SO, SO₂, NR₂, CR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}, OCR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}O, SCR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}S, CR₂R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}, CR₂R_{2a}SCR_{2b}R_{2c}, CR₂R_{2a}SO₂CR_{2b}R_{2c} ou SO₂NR₂CR_{2a}R_{2b};

R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio,
15 alquila ou haloalquila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arilamino, heteroarilamino, arila, heteroarila ou
20 heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcional-mente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, ambas as quais podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes sele-
25 cionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, hete-rociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heteroci-
cila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou bici-
clo[2,2,1]heptila, a qual pode ser opcionalmente substituída com um ou mais
30 substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, hete-

roarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é heterociclila, a qual pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆,
 5 alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, todas as quais podem ser opcionalmente substituídas
 10 com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; e

R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} , a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hi-
 15 droxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN ou tiol.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

20 W é arila ou heteroarila, ambas as quais podem ser opcionalmente substituídas com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arilamino, heteroarilamino, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

L é uma ligação, O, S, SO, SO₂, CR₂R_{2a}, OCR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}O, SO₂NR₂CR_{2a}R_{2b} ou CR₂R_{2a}OCR_{2b}R_{2c};

30 R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -

OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arilamino, heteroarilamino, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituí-

5 da com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c};

R₄ é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, ambas as quais podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; ou

10 R₄ é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, que pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; ou

20 R₄ é heterociclila, a qual pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c};

25 R₆, a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, todas as quais podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; e

30 R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}, a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamino,

arilcarbonilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ ou tiol.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

W é arila ou heteroarila, ambas as quais podem ser opcionalmente substituídas com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}_{2a}$, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arilamino, heteroarilamino, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

L é uma ligação, O, S, SO, SO_2 , CR_2R_{2a} , $\text{OCR}_2\text{R}_{2a}$, $\text{CR}_2\text{R}_{2a}\text{O}$, $\text{SO}_2\text{NR}_2\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}$ ou $\text{CR}_2\text{R}_{2a}\text{OCR}_{2b}\text{R}_{2c}$;

R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}_{2a}$, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arilamino, heteroarilamino, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, ambas as quais podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_6$, $-\text{SR}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_6$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONR}_2\text{R}_{2a}$, $-\text{SO}_2\text{R}_6$, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, a qual pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_6$, $-\text{SR}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_6$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONR}_2\text{R}_{2a}$, $-\text{SO}_2\text{R}_6$, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é heterociclila, a qual pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, todas as quais podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; e

R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} , a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN ou tiol.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

W é arila, a qual é opcionalmente substituída com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arilamino, heteroarilamino, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

L é uma ligação, O, S, SO, SO₂, CR₂R_{2a}, OCR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}O, SO₂NR₂CR_{2a}R_{2b} ou CR₂R_{2a}OCR_{2b}R_{2c};

R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arilamino, heteroarilamino, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, ambas as quais podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, a qual pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -CONR₂R_{2a}, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c};

R₆, a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, todas as quais podem ser opcionalmente substituídas com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; e

R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}, a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN ou tiol.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

W é arila, a qual é opcionalmente substituída com R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d};

R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c};

L é uma ligação, O, S, CR₂R_{2a}, OCR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}O ou CR₂R_{2a}OCR_{2b}R_{2c};

R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, ambas as quais podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, a qual pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila; e

R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} , a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN ou tiol.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

W é fenila, a qual é opcionalmente substituída com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halo-

gênio, -OH, -CN, -NO₂, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arila, heteroarila ou heterociclila;

L é O, S, SCH₂, OCH₂, CH₂O ou CH₂OCH₂;

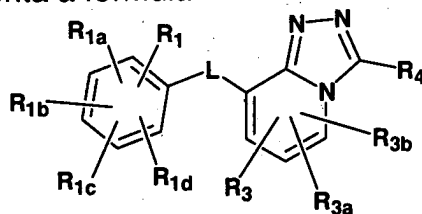
- 5 R₃, R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamino, aminoalquila, arila, heteroarila ou heterociclila;

- 10 R₄ é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, todas as quais podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c};

- 15 R₆, a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila; e

R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}, a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilalquila, cicloalquila, amina, -OH, hidroxialquila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, alquiltio, arilalquiltio, -NO₂, ou -CN.

- 20 9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula IA:



(IA)

em que:

L é selecionado de O, S, OCH₂, CH₂OCH₂ e SO₂NHCH₂; e

- 25 R₃, R_{3a} e R_{3b} são independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, -CF₃, OCF₃, alquila ou alcoxila; ou

em que:

R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halo-

gênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, haloalcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila;

L é O;

5 R₃, R_{3a} e R_{3b} são independentemente selecionados de hidrogênio ou halogênio;

R₄ é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, ambas as quais podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -OCOR₆, haloalquila, haloalcóxi, arila ou heterociclila; e

10 R₆, a cada ocorrência, é independentemente alquila, ou cicloalquila; ou em que:

L é selecionado de O, OCH₂ e CH₂OCH₂;

15 R₄ é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, ambas as quais podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; ou

20 R₄ é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, a qual pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; e

25 R₆, a cada ocorrência, é independentemente alquila ou cicloalquila; ou em que:

L é selecionado de O, OCH₂ e CH₂OCH₂;

R₄ é uma cicloalquila fundida ou em ponte, diferente de bici-

clo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, a qual pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; e

R₆, a cada ocorrência, é independentemente alquila ou cicloalquila.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 1.

11. Uso de um composto de fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para tratamento, prevenção, ou redução da progressão de uma doença requerendo terapia inibidora de 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I.

12. Uso de um composto de fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para tratamento, prevenção, ou redução da progressão de diabetes, hiperglicemia, obesidade, dislipidemia, hipertensão, comprometimento cognitivo, artrite reumatóide, osteoartrite, glaucoma e Síndrome Metabólica.

13. Uso de um composto de fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para inibição da enzima 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I.

W é arila;

R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

ou alternativamente quaisquer dois R_2 , R_{2a} , R_{2b} , e R_{2c} podem ser considerados juntos ao átomo que eles estão ligados para formar um anel de cicloalquila, cicloalquila substituída por halogênio ou heterociclila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR₂CO₂R₆, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituído com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, o qual pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituído com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é heterociclila, o qual pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode

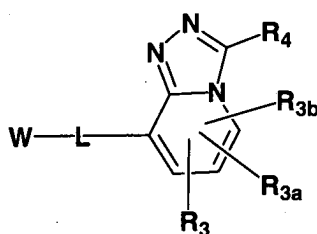
ser opcionalmente substituído com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_5 , a cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, haloalquila, COR_{2a} , CO_2R_{2a} , $SO_2NR_2R_{2a}$, ou SO_2R_{2a} ;

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila todos os quais podem ser opcionalmente substituídos com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; e

R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} , a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamina, arilcarbonilamina, $-NO_2$, $-CN$ ou tiol.

12. Método para tratamento, prevenção, ou redução da progressão de diabetes, hiperglicemia, obesidade, dislipidemia, hipertensão, comprometimento cognitivo, artrite reumatóide, osteoartrite, glaucoma e Síndrome Metabólica, que compreende administrar a um paciente mamífero com necessidade de tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I



(I)

20 enantiômeros, diastereômeros, solvatos, sais ou pró-fármacos do mesmo em que:

W é arila, cicloalquila, heteroarila ou heterociclila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halo-
gênio, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R_{2a}$, $-CONR_2R_{2a}$, $-SO_2NR_2R_{2a}$, $-SOR_{2a}$, $-SO_2R_{2a}$, $-NR_2SO_2R_6$, $-NR_2CO_2R_6$, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila,

heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

ou alternativamente quaisquer dois R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} podem ser considerados juntos para formar uma arila fundida, heteroarila, anel de heterociclila ou anel de espiro heterociclila;

L é uma ligação, O, S, SO, SO_2 , alquenila, cicloalquila, NR_5 , CR_2R_{2a} , $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}$, SO_2NR_2 , OCR_2R_{2a} , $OCR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}$, $CR_2R_{2a}O$, $CR_{2b}R_{2c}CR_2R_{2a}O$, $N(R_5)CR_2R_{2a}$, $CR_2R_{2a}N(R_5)$, SCR_2R_{2a} , $CR_2R_{2a}S$, $CR_2R_{2a}SO$, $CR_2R_{2a}SO_2$, $SOCR_2R_{2a}$, $SO_2CR_2R_{2a}$, $CR_2R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}$, $CR_2R_{2a}SCR_{2b}R_{2c}$, $CR_2R_{2a}SO_2CR_{2b}R_{2c}$, $SO_2NR_2CR_{2a}R_{2b}$, $COCR_2R_{2a}$, $CR_2R_{2a}CO$, $CONR_5CR_{2a}R_{2b}$, $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}S$, $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}SO$, $CR_2R_{2a}CR_{2b}R_{2c}SO_2$, com a condição de que L não seja uma ligação quando W é arila;

R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

ou alternativamente quaisquer dois R_2 , R_{2a} , R_{2b} , e R_{2c} podem ser considerados juntos ao átomo que eles estão ligados para formar um anel de cicloalquila, cicloalquila substituída por halogênio ou heterociclila;

R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR_{2c}O₂R₆, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituído com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, o qual pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituído com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; ou

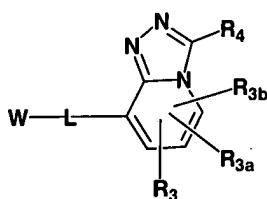
R_4 é heterociclila, o qual pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituído com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c};

R_5 , a cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, haloalquila, COR_{2a}, CO₂R_{2a}, SO₂NR₂R_{2a}, ou SO₂R_{2a};

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos com R₇, R_{7a}, R_{7b}, e R_{7c}; e

R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} , a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamina, arilcarbonilamina, -NO₂, -CN ou tiol.

13. Método de inibição da enzima 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I que compreende administrar a um paciente mamífero com necessidade de tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I



(I)

enantiômeros, diastereômeros, solvatos, sais ou pró-fármacos do mesmo em que:

W é arila, cicloalquila, heteroarila ou heterociclila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos com R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} ;

- 5 R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR_{2c}O₂R₆, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

ou alternativamente quaisquer dois R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} e R_{1d} podem ser considerados juntos para formar uma arila fundida, heteroarila, anel de heterociclila ou anel de espiro heterociclila;

- 15 L é uma ligação, O, S, SO, SO₂, alquenila, cicloalquila, NR₅, CR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}, SO₂NR₂, OCR₂R_{2a}, OCR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}, CR₂R_{2a}O, CR_{2b}R_{2c}CR₂R_{2a}O, N(R₅)CR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}N(R₅), SCR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}S, CR₂R_{2a}SO, CR₂R_{2a}SO₂, SOCR₂R_{2a}, SO₂CR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}OCR_{2b}R_{2c}, CR₂R_{2a}SCR_{2b}R_{2c}, CR₂R_{2a}SO₂CR_{2b}R_{2c}, SO₂NR_{2c}R_{2a}R_{2b}, COCR₂R_{2a}, CR₂R_{2a}CO, CONR₅CR_{2a}R_{2b}, CR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}S, CR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}SO, CR₂R_{2a}CR_{2b}R_{2c}SO₂, com a condição de que L não seja uma ligação quando W é arila;

R_2 , R_{2a} , R_{2b} e R_{2c} são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila ou haloalquila;

- 25 ou alternativamente quaisquer dois R_2 , R_{2a} , R_{2b} , e R_{2c} podem ser considerados juntos ao átomo que eles estão ligados para formar um anel de cicloalquila, cicloalquila substituída por halogênio ou heterociclila;

- R_3 , R_{3a} e R_{3b} são independentemente hidrogênio, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -SO₂NR₂R_{2a}, -SOR_{2a}, -SO₂R_{2a}, -NR₂SO₂R₆, -NR_{2c}O₂R₆, alquila, haloalquila, cicloalquila, alcóxi, arilóxi, alquenila, haloalcóxi, alquiltio, ariltio, arilsulfonila, alquilamina, aminoalquila, arilamina, heteroarilamina, arila, heteroarila ou heterociclila, em que a arila, heteroarila ou heterociclila

pode ser opcionalmente substituída com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_4 é biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, ambos os quais podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituído com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

R_4 é cicloalquila, diferente de biciclo[2,2,2]octila ou biciclo[2,2,1]heptila, o qual pode ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituído com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; ou

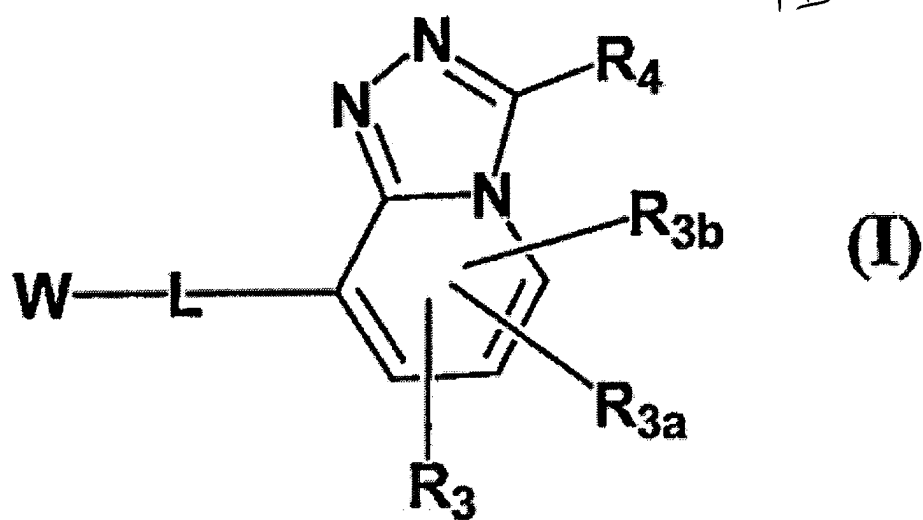
R_4 é heterociclila, o qual pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR₆, -SR₆, -OCOR₆, -CN, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -OCONR₂R_{2a}, -CONR₂R_{2a}, -NR₅CO₂R₆, -SO₂R₆, alquila, alcóxi, arila, amina, heterociclila ou heteroarila, em que a alquila, alcóxi, arila, heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituído com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ;

R_5 , a cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, haloalquila, COR_{2a}, CO₂R_{2a}, SO₂NR₂R_{2a}, ou SO₂R_{2a};

R_6 , a cada ocorrência, é independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, todos as quais podem ser opcionalmente substituídas com R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} ; e

R_7 , R_{7a} , R_{7b} , e R_{7c} , a cada ocorrência, são independentemente halo, alquila, haloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, arilarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amina, -OH, hidroxialquila, acila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarila, alquilamido, alcanoilamina, arilcarbonilamina, -NO₂, -CN ou tiol.

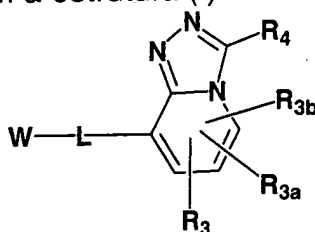
PT 061773-2



RESUMO

Patente de Invenção: "IMIDAZO- E TRIAZOLOPIRIDINAS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS MESMOS E USO DOS MESMOS".

A presente invenção refere-se a novos compostos que são fornecidos os quais são inibidores de 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I. Inibidores de 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I são úteis no tratamento, na prevenção, ou na redução da progressão de doenças requerendo terapia inibidora de 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I. Estes novos compostos têm a estrutura (I):



(I)

ou estereoisômeros ou sais farmacologicamente aceitáveis destes, em que W, L, R₃, R_{3a}, R_{3b} e R₄ estão definidos aqui.