PETITORIO

AS: 104.415

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-081259- -00000-0000
Fecha: 2007-08-09 15:58:40 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 290

FORMULARIO ÚNICO DE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

10 agosto/2007

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **ASTRAZENECA AB** Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4 Bogotá, Colombia Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	**Nombre**: Jonas BOSTRÖM, Kay BRICKMANN, Anders BROO, Patrik HOLM, Robert JUDKINS, Lanna LI, Pernilla SANDBERG, Marianne SWANSON, Christer WESTERLUND. **Dirección:** AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; Skärgårdsvägen 984, FIN-21600 Pargas, FI; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE (Respectivamente). **Nacionalidad o Domicilio**: Suecia y Finlandia (Respectivamente).	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/000026 Fecha 09-01-2006
Publicación Internacional No. WO 2006/073363 A1 Fecha 13-07-2006

6 Título (54): DERIVADOS ANILÍNICOS DE 1,1-DIÓXIDOS DE ISOTIAZOL-3(2H)-ONA COMO MODULADORES DE RECEPTOR X HEPÁTICO

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SE	10-01-2005	0500053-4
	SE	08-07-2005	0501628-2

9 Comprobante de pago No. 07—50,863 **Fecha** 08-08-2007

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

10 **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $482.000
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros Tarjeta de Propietarios Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

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

A2 104 415

3

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-081259- -00000-0000

Fecha: 2007-08-09 15:58:40 Dep: 2020 NUEVA GRANADA
Tra: 11 PATENTES II Eve: 378 PAS NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 290

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 59,863
FECHA : JUNIO 25 DE 2007

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-5	59070666	25/06/2007	19,500,000.00

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

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE [X] PCT/SE2006/000026 **MODELO DE UTILIDAD** [ ] **DISEÑO INDUSTRIAL** [ ]

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO DERIVADOS ANILINICOS DE 1,1-DIÓXIDOS DE ISOTIAZOL-3(2H)-ONA COMO MODULADORES DE RECEPTOR X HEPÁTICO CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES) JONAS BOSTRÖM, KAY BRICKMANN, ANDERS BROO, PATRIK HOLM, ROBERT JUDKINS,

OTROS LANNA LI, PERNILLA SANDBERG, MARIANNE SWANSON, CHRISTER WESTERLUND.

OFICINA DE COMUNICACIONES

104-415

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 July 2006 (13.07.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/073363 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 275/03 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/SE2006/000026

(22) International Filing Date: 9 January 2006 (09.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0500053-4 10 January 2005 (10.01.2005) SE
0501628-2 8 July 2005 (08.07.2005) SE

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BOSTRÖM, Jonas** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **BRICKMANN, Kay** [DE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **BROO, Anders** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **HOLM, Patrik** [FI/FI]; Skärgårdsvägen 984, FIN-21600 Pargas (FI). **JUDKINS, Robert** [GB/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **LI, Lanna** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **SANDBERG, Pernilla** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **SWANSON, Marianne** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **WESTERLUND, Christer** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agent: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

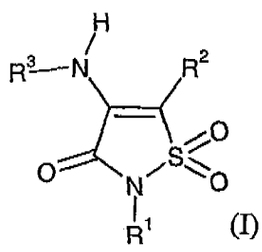
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC,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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

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

(54) Title: DERIVATIVES OF ISOTHIAZOL-3(2H)-ONE 1,1-DIOXIDES AS LIVER X RECEPTOR MODULATORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to certain novel compounds of the formula (I) to processes for preparing such compounds, to their the utility in modulation of nuclear hormone receptors Liver X Receptor (LXR) α (NR1H3) and/or β (NR1H2) and in treating and/or preventing clinical conditions including cardiovascular diseases such as atherosclerosis; inflammatory diseases, Alzheimer's disease, lipid disorders (dyslipidemias) whether or not associated with insulin resistance, type 2 diabetes and other manifestations of the metabolic syndrome, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

WO 2006/073363 A1

ANILINIC DERIVATIVES OF ISOTHIAZOL-3(2H)-ONE 1, 1-DIOXIDES AS LIVER X RECEPTOR MODULATORS

Field of the invention

The present invention relates to certain novel substituted 4-(arylamino or heteroarylamino)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxides, to processes for preparing such compounds, to their the utility in modulation of nuclear hormone receptors Liver X Receptor (LXR) α (NR1H3) and/or β (NR1H2) and in treating and/or preventing clinical conditions including cardiovascular diseases such as atherosclerosis; inflammatory diseases, Alzheimer's disease, lipid disorders (dyslipidemias) whether or not associated with insulin resistance, type 2 diabetes and other manifestations of the metabolic syndrome, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

Background of the invention

Abnormalities of cholesterol and fatty acid homeostasis, that are reflected as diverse dyslipidemias, are causal of atherosclerosis and consequently cardiovascular disease (CVD). This disease is one of the major health problems in industrialized countries and is reaching the same prevalence in adults in developing nations. Most studies show that statins reduce low density lipoproteins (LDL) cholesterol by 25-30% and the relative risk of coronary events by approximately 30%. While this beneficial effect is significant, effectively 70% of the treated cohort remains with unchanged risk. This has prompted intense research in order to identify other common abnormalities of lipid metabolism that if efficiently treated could improve the results of current CVD therapy.

The nuclear hormone receptors LXR α and β use oxysterols as natural ligands. They appear to act as cholesterol sensors with target genes that are required for cholesterol efflux from macrophages, like ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) and apoE, as well as gene products, like cholesterol ester transferase protein (CETP) and phospholipid transport protein (PLTP), that are required for the function of high density lipoprotein (HDL) in the reverse cholesterol transport. In the liver, LXR ligands seem to stimulate the hepatobiliary secretion of cholesterol, a pathway controlled by the ABCG5 and ABCG8. The same cholesterol transporters appear to reduce cholesterol absorption in enterocytes, therefore influencing total body cholesterol balance. These effects of LXR stimulation could help to explain its remarkable anti-atherosclerotic properties observed in animal models.

Recently the synthetic LXR ligands GW3965 (Glaxo) and T-0901317 (Tularik) were reported to increase glucose tolerance in fat fed obese mouse, which was interpreted to result from reduced hepatic gluconeogenesis and increased glucose uptake in adipocytes (Lafitte BA et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Apr 29;100(9):5419-24). Activation of LXR's improves glucose tolerance through coordinated regulation of glucose metabolism in liver and adipose tissue.

JP2001163786A discloses the synthesis of certain novel 2-(substituted alkyl)-4-(substituent)-5-(substituent)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxides wherein the 4- or 5-positions are substituted by e.g. H, lower alkyl or carboxyl. These compounds are reported to have matrixmetalloproteinase (MMP) inhibitory activity (especially matrixmetalloproteinase-13 (MMP-13) inhibitory activity) and aggrecanase inhibitory activity, and are useful in the prevention or treatment of arthritis (especially osteoarthritis) and for inhibiting metastasis, infiltration or proliferation of cancer (especially breast cancer).

EP1069110A1 discloses the synthesis of certain novel 2-(substituted alkyl)-4-(substituent)-5-(substituent)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxides wherein the 4- or 5-positions are substituted by e.g. H, lower alkyl or carboxyl. These compounds are reported to have matrixmetalloproteinase-13 (MMP-13) inhibitory activity and aglycanase inhibitory activity, and are useful for treating arthritic disorders such as reumatoid arthritis.

WO9708143A1 discloses the synthesis of 2-(substituted alkyl)-4-(substituent)-5-(substituent)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxides wherein the substituents in 4- or 5-positions are selectioned from nitro, cyano, trifluoromethyl, carbethoxy, carbomethoxy, carbopropoxy, acetyl, carbamoyl, carbamoyl substituted with an alkyl of 1 to 3 carbon atoms, acetoxy, carboxy, hydroxy, amino, amino substituted with an alkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkyl of 1 to 4 carbon atoms, alkoxy of 1 to 4 carbon atoms or halo, or the 4 and/or 5 positions are unsubstituted, and their use for reducing levels of Tumor Necrosis Factor (TNF) in mammals.

In the application WO05/005417 it is disclosed that certain novel 1-(substituted alkyl)-3 amino-4 phenyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione derivatives have utility in the modulation of nuclear

hormone receptors Liver X Receptor (LXR) α (NR1H3) and/or β (NR1H2) and in treating and/or preventing clinical conditions including cardiovascular diseases.

In the application WO05/005416 it is disclosed that certain novel 5-thioxo-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one and 1*H*-pyrrole-2,5-dithione derivatives have utility in the modulation of nuclear hormone receptors Liver X Receptor (LXR) α (NR1H3) and/or β (NR1H2) and in treating and/or preventing clinical conditions including cardiovascular diseases.

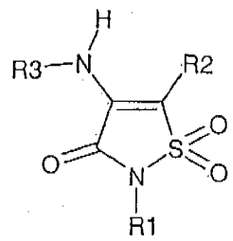
WO05/035551 discloses certain novel 2-(substituent)-4-(substituent)-5-(substituent)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxides. These compounds are reported to modulate the activity of a target protein such as a phosphatase.

The term "LXR modulator" as used herein, refers to the ability of a compound to modulate the biological activity of LXRα and/or LXRβ via increase or decrease of the function and/or expression of LXRα and/or LXRβ, where LXRα and/or LXRβ function may include transcription regulatory activity and/or protein-binding. Modulation may occur *in vitro* or *in vivo*. Modulation, as described herein, includes antagonism, agonism, partial antagonism and/or partial agonism of a function or characteristic associated with LXRα and/or LXRβ, either directly or indirectly, and/or the upregulation or downregulation of LXRα and/or LXRβ expression, either directly or indirectly. More specifically, such an LXR modulator either enhances or inhibits the biological activities of LXR via the function and/or expression of LXR. If such a modulator partially or completely enhances the biological activities of LXR via the function and/or expression of LXR, it is a partial or full LXR agonist, respectively. It is the object of the present invention to provide LXR modulators. Another object of this invention is to provide LXR modulator compounds being LXR agonists.
It should be noted that to show activity in the specific Test Methods described herein, the LXR modulator compound must bind to the ligand binding domain of the LXR and recruit either the specific peptide derived from the co-activator protein, SRC1, to the modulator compound-bound LXR complex in the described Co-activator recruitment assay, or one or more of the nuclear hormone receptor co-factors present in the U2OS cell-based method described herein. The compounds of this invention that form an LXR-modulator compound-complex may recruit at least one or more of the other >80 known different nuclear hormone receptor cofactors in any other cell-based method prepared and assayed according to known

procedures. Compounds according to Formula I, that do not recruit the SRC1-derived peptide or any of the co-factors present in the in cell-based method described herein, is however anticipated to bind to LXR and the LXR-modulator compound-complex so formed will recruit at least one or more of the other >80 known different nuclear receptor cofactors present in other cellular system. The LXR modulator compound-complex may also displace co-repressors, such as NcOR, with simultaneous recruitment of a co-activator or may only displace a co-repressor without co-activator recruitment, leading to partial activation of certain LXR regulated genes. Recruiter peptides derived from any of these other nuclear hormone receptor cofactors may be similarly prepared and assayed according to known procedures.

Description of the invention

According to a first aspect of the invention there is provided a compound of formula I:



formula I

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cycloalkyl or heterocyclyl each optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

phenyl or heteroaryl each optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cycloalkylY or heterocyclylY wherein cycloalkyl or heterocyclyl each optionally is substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

phenylY or heteroarylY wherein phenyl or heteroaryl each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$,or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^cC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^2 represents

phenyl which is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ,

Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$; Het^4 or T wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

The following definitions shall apply throughout the specification and the appended claims unless specifically stated otherwise:

The term "X" denotes a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 6 carbon atoms wherein said alkyl group may optionally be interrupted by one of the following: O, S, $SiR^bR^bR^b$, S(O), SO_2, C(O), NR^a, OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, SO_2NR^a or NR^aSO_2. It shall be understood that when X is present more than once in the same compound then the value may be the same or different. Examples of said "X" include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *tert*-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, vinyl, isopropenyl, allyl, but-2-enyl, ethynyl, 2-propynyl, 2-methoxyethyl, 3-methylpropyl, methylthiomethyl, 3-hydroxypropyl, 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 3-(2-methoxyethoxy)propyl, 2,2-dimethylpropyl, 2-hydroxyethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,3-dihydroxypropyl, 2-cyanoethyl and methyl ethanoylglycinate.

The term "Y" denotes a straight or branched, saturated or unsaturated alkylene group having 1 to 3 carbon atoms wherein said alkylene group binds to nitrogen in 2-position in the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, and may optionally be interrupted or ended by one of the following: O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$, NR^c and/or Y is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: OH, F, CN, NR^aR^a, C_1-C_4alkyl, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$ or SO_2R^b. In the definition of "Y" the term "ended by O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$, NR^c" means that the alkylene group has as the last position O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$ or NR^c before it binds further to phenyl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocyclyl. Examples of said "Y" include, but are not limited to, methylene, ethylene, propylene, 2-methylethylene, and 1-methylethylene.

The term "Z" denotes a straight or branched, saturated or unsaturated alkylene group having 1 to 6 carbon atoms wherein said alkylene group binds to aryl, Het^1, Het^4 or T and one of the following: Q, Het^2, R or Het^3, and may optionally be interrupted or ended by one of the following: O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2, or is one of the following: O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a , SO_2NR^a, NR^aSO_2 and/or Z is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: OH, F, CN, NR^cR^c, $C(O)R^c$, OR^b, SR^c, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^c$, SO_2R^c, phenyl, phenylC_1-C_3alkyl, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, NR^aR^a, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, OR^b. In the definition of "Z" the term "ended by O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2" means that the alkylene group has as the last position O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a or NR^aSO_2 before it binds further to aryl, Het^1, Het^4, T, Q, Het^2, R or Het^3. . Examples of said "Z" include, but are not limited to, methylene, ethylene, propylene, butylene, pentylene, hexylene, O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $C(O)CH_2$, $CH_2C(O)$, $C(O)(C_1$-C_4alkyl), NHC(O), C(O)NH, NH, SO_2NH, $NHSO_2$, $N(C_1$-C_4alkyl)C(O), $C(O)N(C_1$-C_4alkyl), $N(C_1$-C_4alkyl) , $SO_2N(C_1$-C_4alkyl), $N(C_1$-C_4alkyl)SO_2, 1-methylpropylene, 2-methylpropylene and 3-methylpropylene. . In the definition of Z it is to be understood that specific values bind in the order written, i.e. from left to right. For example, when Z is $C(O)CH_2$ then C(O) in said $C(O)CH_2$ binds to aryl, Het^1, Het^4 or T and CH_2 in said $C(O)CH_2$ binds to Q, Het^2, R or Het^3.

The term "Q" denotes a saturated or unsaturated non-aromatic monocyclic ring composed of 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$. Examples of said"Q" include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctanyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclopentadienyl, cyclohexadienyl and cyclooctadienyl.

The term "R" denotes a phenyl group which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

The term "T" denotes an aromatic or partly aromatic bicarbocyclic ring system composed of 8, 9 or 10 carbon atoms. T binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide through the aromatic part of the bicyclic ring. Examples of said "T" include, but are not limited to, bicyclo[4,2,0]octa-1,3,5-triene, azulene, indene, indane, naphtalene, 1,2-dihydronaphtalene, 1,4-dihydronaphtalene and 1,2,3,4-tetrahydronaphtalene.

The term "C_1alkyl" denotes an alkyl group having 1 carbon atom. An example of said alkyl includes, but is not limited to, methyl.

The term "C_1-C_3alkyl" denotes a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 3 carbon atoms. Examples of said alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, vinyl, isopropenyl, allyl, ethynyl, and 2-propynyl.

The term "C_1-C_4alkyl" denotes a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 4 carbon atoms. Examples of said alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, vinyl, isopropenyl, allyl, but-2-enyl, ethynyl, 2-propynyl, and but-2-ynyl.

The term "halogen" denotes fluoro, chloro, bromo and iodo groups.

The term "cycloalkyl" denotes a saturated or unsaturated non-aromatic monocyclic ring composed of 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms. Examples of said "cycloalkyl" include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctanyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclopentadienyl, cyclohexadienyl and cyclooctadienyl.

The term "heterocyclyl" denotes a saturated or unsaturated non-aromatic 3, 4, 5, 6, 7, or 8 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon independently selected from one or more of for example nitrogen, oxygen or sulfur. The term "sulfur" shall be understood to include sulphoxide (S(O)) and sulphone (SO_2). The term "nitrogen" shall be understood to include nitrogen oxide (NO). Examples of said "heterocyclyl" include, but are not limited to, aziridine, azetidine, 2- pyrroline, 3-pyrroline, pyrrolidine, imidazoline, piperidine, piperazine, 2-pyrazoline, oxirane, oxetane, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, 1,4-dioxane, 1,3-dioxolane, 1,2-oxathiolane, morpholine, 3-pyrazoline, pyrazolidine, 2H-pyrane, 4H-pyrane, 1,4-dithiane, 1,4-oxathiane and thiomorpholine.

The term "heteroaryl" denotes an aromatic 5 or 6 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon independently selected from one or more of for example nitrogen, oxygen and sulfur. The term "sulfur" shall be understood to include sulphoxide (S(O)) and sulphone (SO_2). The term "nitrogen" shall be understood to include nitrogen oxide (NO). Examples of said "heteroaryl" include, but are not limited to,

furan, pyrrole, pyrazine, pyrazole, imidazole, triazole, pyrimidine, pyridazine, pyridine, pyridine-1-oxide, isoxazole, oxazole, isothiazole, thiazole, thiophene, 1,2,4-triazole, furazane, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,2,5-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,2,5-thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole and 1,2,3-thiadiazole.

The term "aryl" denotes a phenyl group which binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide.

The term "Het^1" denotes an aromatic 5 or 6 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon independently selected from one or more of, for example nitrogen, oxygen and sulfur. The term "sulfur" shall be understood to include sulphoxide (S(O)) and sulphone (SO_2). The term "nitrogen" shall be understood to include nitrogen oxide (NO). Het^1 binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide. Examples of said "Het^1" include, but are not limited to, furan, pyrrole, pyrazine, pyrazole, imidazole, triazole, pyrimidine, pyridazine, pyridine, pyridine-1-oxide, isoxazole, oxazole, isothiazole, thiazole, thiophene, 1,2,4-triazole, furazane, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,2,5-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,2,5-thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole and 1,2,3-thiadiazole.

The term "Het^2" denotes a saturated or unsaturated non-aromatic 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon independently selected from one or more of for example nitrogen, oxygen or sulfur, and wherein the ring optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$. The term "sulfur" shall be understood to include sulphoxide (S(O)) and sulphone (SO_2). The term "nitrogen" shall be understood to include nitrogen oxide (NO). Examples of said "Het^2" include, but are not limited to aziridine, azetidine, 2- pyrroline, 3-pyrroline, pyrrolidine, imidazoline, piperidine, piperazine, 2-pyrazoline, oxirane, oxetane, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, 1,4-

dioxane, 1,3-dioxolane, 1,2-oxathiolane, morpholine, 3-pyrazoline, pyrazolidine, 2H-pyrane, 4H-pyrane, 1,4-dithiane, 1,4-oxathiane, azepane and thiomorpholine.

The term "Het^3" denotes an aromatic 5 or 6 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon independently selected from one or more of for example nitrogen, oxygen and sulfur, and which is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$. The term "sulfur" shall be understood to include sulphoxide (S(O)) and sulphone (SO_2). The term "nitrogen" shall be understood to include nitrogen oxide (NO). Examples of said "Het^3" include, but are not limited to, furan, pyrrole, pyrazine, pyrazole, imidazole, triazole, pyrimidine, pyridazine, pyridine, pyridine-1-oxide, isoxazole, oxazole, isothiazole, thiazole, thiophene, 1,2,4-triazole, furazane, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,2,5-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,2,5-thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole and 1,2,3-thiadiazole.

The term "Het^4" denotes an aromatic or partly aromatic 8, 9 or 10 membered bicyclic ring system in which one or more of the atoms in the ring optionally is an element other than carbon independently selected from one or more of for example nitrogen, oxygen and sulfur. Het^4 binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide through the aromatic part of the bicyclic ring. The term "sulfur" shall be understood to include sulphoxide (S(O)) and sulphone (SO_2). The term "nitrogen" shall be understood to include nitrogen oxide (NO). Examples of said "Het^4" include, but are not limited to, thieno[2,3-b]furan, benzo[b]furan, benzo[c]furan, indole, isoindole, indolizine, 3H-indole, indoline, isoindoline, benzo[b]thiophene, benzo[c]thiophene, 1H-indazole, 2,3-dihydro-1H-indazole, benzimidazole, 1,3-benzoxazole, 1,3-dihydro-2,1-benzisoxazole, 1,2-benzisoxazole, 1,3-benzothiazole, 1,2-benzisothiazole, 1,3-dihydro-2,1-benzisothiazole, purine, quinoline, 3,4-dihydroquinoline, 1,2-dihydroquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, isoquinoline, 3,4-

dihydroisoquinoline, 1,2-dihydroisoquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 4H-quinolizine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, phtalazine, 1,8-naphtyridine, chroman and isochroman.

R^a independently represents H or a straight or branched, saturated or unsaturated C_1-C_4alkyl chain optionally substituted by one or more F.

R^b independently represents a straight or branched, saturated or unsaturated C_1-C_4alkyl chain optionally substituted by one or more F.

R^c independently represents H or a straight or branched, saturated or unsaturated C_1-C_3alkyl chain optionally substituted by one or more F.

It shall be understood that when a substituent bears more than one of R^a, R^b or R^c then each of these will be the same or different. For example, NR^aR^a includes amino, alkylamino and dialkylamino. Furthermore, it shall be understood that when different substituents in the same compound bear more than one of R^a, R^b or R^c then these will be the same or different.

Further values of R^1, R^2 and R^3 in compounds of formula I now will follow. It will be understood that such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

In a first group of compounds of formula I

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cycloalkyl or heterocyclyl each optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NHC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

phenyl or heteroaryl each optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cycloalkylY or heterocyclylY wherein cycloalkyl or heterocyclyl each optionally is substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

phenylY or heteroarylY wherein phenyl or heteroaryl each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$ or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^cC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^2 represents

phenyl which is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$,

$NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$, and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a second group of compounds of formula I

R^I represents

X which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^b, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

cycloalkyl or heterocyclyl each optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

phenyl or heteroaryl each optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

cycloalkylY or heterocyclylY wherein cycloalkyl or heterocyclyl each optionally is substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

phenylY or heteroarylY wherein phenyl or heteroaryl each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

R^2 represents

phenyl which is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$,

R^3 is the same as in the first group of compounds of formula I.

In a third group of compounds of formula I

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^2 is the same as in the second group of compound of formula I,

R^3 is the same as in the first group of compound of formula I.

In a fourth group of compounds of formula I

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

R^2 is the same as in the second group of compound of formula I,

R^3 is the same as in the first group of compound of formula I.

In a fifth group of compounds of formula I

R^1 is the same as in the first group of compounds of formula I,

R^2 is the same as in the first group of compounds of formula I,

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a sixth group of compounds of formula I

R^1 is the same as in the first group of compounds of formula I,

R^2 is the same as in the first group of compounds of formula I,

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a seventh group of compounds of formula I

R^1 is the same as in the first group of compounds of formula I,

R^2 is the same as in the first group of compounds of formula I,

R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$,

$NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$, and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In an 8th group of compounds of formula I

R^1 is the same as in the second group of compounds of formula I,

R^2 is the same as in the second group of compounds of formula I,

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 9th group of compounds of formula I

R^1 is the same as in the second group of compounds of formula I,

R^2 is the same as in the second group of compounds of formula I,

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ,

Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 10th group of compounds of formula I

R^1 is the same as in the second group of compounds of formula I,

R^2 is the same as in the second group of compounds of formula I,

R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$, and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In an 11th group of compounds of formula I

R^1 is the same as in the third group of compounds of formula I,

R^2 is the same as in the third group of compounds of formula I,

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which

is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 12th group of compounds of formula I

R^1 is the same as in the third group of compounds of formula I,

R^2 is the same as in the third group of compounds of formula I,

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 13th group of compounds of formula I

R^1 is the same as in the third group of compounds of formula I,

R^2 is the same as in the third group of compounds of formula I,

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$, and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b,

SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 14th group of compounds of formula I

R^1 is the same as in the fourth group of compounds of formula I,

R^2 is the same as in the fourth group of compounds of formula I,

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 15th group of compounds of formula I

R^1 is the same as in the fourth group of compounds of formula I,

R^2 is the same as in the fourth group of compounds of formula I,

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 16th group of compounds of formula I

R^1 is the same as in the fourth group of compounds of formula I,

R^2 is the same as in the fourth group of compounds of formula I,

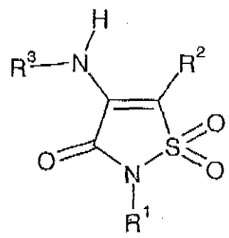
R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$, and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further embodiments of the invention

According to another embodiment of the invention there is provided a compound of general formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cycloalkyl or heterocyclyl each optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

phenyl or heteroaryl each optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cycloalkylY or heterocyclylY wherein cycloalkyl or heterocyclyl each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

phenylY or heteroarylY wherein phenyl or heteroaryl each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^cC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^2 represents

phenyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b,

$C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further values of R^1, R^2 and R^3 will now follow. It will be understood that such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

In a first embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cycloalkyl or heterocyclyl each optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

phenyl or heteroaryl each optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cycloalkylY or heterocyclylY wherein cycloalkyl or heterocyclyl each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH,

CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$; phenylY or heteroarylY wherein phenyl or heteroaryl each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^cC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^2 represents

phenyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally

substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a second embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

cycloalkyl or heterocyclyl each optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

phenyl or heteroaryl each optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

cycloalkylY or heterocyclylY wherein cycloalkyl or heterocyclyl each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted

by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

phenylY or heteroarylY wherein phenyl or heteroaryl each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

R^2 represents

phenyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$.,

R^3 is the same as for the first embodiment.

In a third embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

R^2 is the same as for the second embodiment, and

R^3 is the same as for the first embodiment.

In a fourth embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which

is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$,

R^2 is the same as for the second embodiment, and

R^3 is the same as for the first embodiment.

In a fifth embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 is the same as for the first embodiment,

R^2 is the same as for the first embodiment, and

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a sixth embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 is the same as for the first embodiment,

R^2 is the same as for the first embodiment, and

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a seventh embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 is the same as for the first embodiment,

R^2 is the same as for the first embodiment, and

R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 8th embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 is the same as for the second embodiment,

R^2 is the same as for the second embodiment, and

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$,

$OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 9th embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 is the same as for the second embodiment,

R^2 is the same as for the second embodiment, and

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 10th embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 is the same as for the second embodiment,

R^2 is the same as for the second embodiment, and

R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a,

OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 11th embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 is the same as for the third embodiment,

R^2 is the same as for the third embodiment, and

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following inepently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 12th embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 is the same as for the third embodiment,

R^2 is the same as for the third embodiment, and

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b,

SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 13th embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 is the same as for the third embodiment,

R^2 is the same as for the third embodiment, and

R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 14th embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 is the same as for the fourth embodiment,

R^2 is the same as for the fourth embodiment, and

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 15th embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 is the same as for the fourth embodiment,

R^2 is the same as for the fourth embodiment, and

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

In a 16th embodiment of the invention there is provided a class of compounds of formula (I) wherein

R^1 is the same as for the fourth embodiment,

R^2 is the same as for the fourth embodiment, and

R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b,

SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

The compounds of formula I have activity as medicaments. In particular the compounds of formula I are LXR agonists.

Specific compounds of the invention are one or more of the following:

2-*tert*-butyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-butyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-butyl-5-phenyl-4-[(4-piperidin-1-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-butyl-4-[(4-isopropoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-butyl-5-phenyl-4-[(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

tert-butyl {4-[(2-*tert*-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]phenyl}carbamate

4-[(4-isopropoxyphenyl)amino]-2-isopropyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-isopropyl-5-phenyl-4-[(4-piperidin-1-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-azepan-1-ylphenyl)amino]-2-*tert*-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-isopropyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-butyl-4-[(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

tert-butyl 6-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate

2-butyl-4-[(3-chloro-4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-(3-chlorophenyl)-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-ethyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)amino]-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(4-hydroxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-(1H-indol-5-ylamino)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-N,N-dimethyl-1-benzofuran-2-carboxamide

2-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-(3-chlorophenyl)-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-phenyl-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-{[4-(benzyloxy)phenyl]amino}-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-{[4-(4-benzylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-(1-benzofuran-5-ylamino)-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-(4-chlorophenyl)-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-phenyl-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylamino)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(6-methoxypyridin-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-phenyl-4-[(2-thioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-methyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-methoxyphenyl)amino]-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-cyclohexylphenyl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-(2-methoxyethyl)-5-phenyl-4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-fluorophenyl)amino]-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-[(6-aminopyridin-3-yl)methyl]-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

N-({4-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)acetamide

ethyl 5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-3-methyl-1-benzothiophene-2-carboxylate

5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1-benzofuran-2-carboxylic acid

tert-butyl 5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1-benzofuran-2-carboxylate

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-ethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-(2-methoxyethyl)-4-[(3-morpholin-4-yl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

ethyl 5-{[2-(2-methoxyethyl)-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl]amino}-3-methyl-1-benzothiophene-2-carboxylate

4-[(5-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-hydroxyphenyl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-(1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-[(6-aminopyridin-3-yl)methyl]-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-methyl-4-[(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-phenyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ylamino)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

2-butyl-4-[(2,5-diethoxy-4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-(2-methoxyethyl)-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-ethyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

6-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-*N*-methyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-carboxamide

4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-ethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt.

In one aspect of the invention, there is provided a compound according to formula (I) in which R^1 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, *tert*-butyl, 2-methoxyethyl, 6-aminopyridin-3-ylmethyl, 6-difluoromethoxyphenyl or 6-difluoromethoxybenzyl;

R^2 is selected from phenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl or 4-trifluoromethylphenyl; and

R^3 is selected from 4-methoxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 4-isopropoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-hydroxymethylphenyl, 1-benzyloxyphenyl, 4-cyclohexylphenyl, 4-morpholin-4-ylphenyl, 4-piperidin-1-ylphenyl, 4-pyrrolidin-1-ylphenyl, 4-azepan-1-ylphenyl, 4-benzylpiperazin-1-ylphenyl, 4-(*tert*butoxycarbonylamino)phenyl, 4-(*N*-acetylsulfonamide)phenyl, 2-dimethylaminocarbonyl-1-benzofuran-5-yl, 2-acetyl-1-benzofuran-5-yl, 2-*tert*butoxycarbonyl-1-benzofuran-5-yl, 2-carboxy-1-benzofuran-5-yl, 1-benzofuran-5-yl, 2-ethoxycarbonyl-3-methyl-1-benzothiophene-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, 5-cyclohexyl-2-methoxyphenyl, 3-chloro-4-morpholin-4-ylphenyl, 2,5-diethoxy-4-morpholin-4-ylphenyl, 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl, 2-methylaminocarbonyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-6-yl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl, 2-*tert*butoxycarbonyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-6-yl, 5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl, 2-thioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl, 1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione-5-yl, 1*H*-benzimidazol-2-yl, 1*H*-1,2,4-triazol-3-yl, 3-morpholin-4-yl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl or 5-methyl-1-phenyl-pyrazol-3-yl.

In another aspect of the invention, there is provided a compound according to formula (V) in which R^1 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, *tert*-butyl, 2-methoxyethyl, 6-aminopyridin-3-ylmethyl, 6-difluoromethoxyphenyl or 6-difluoromethoxybenzyl, and R^2 is selected from phenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl or 4-trifluoromethylphenyl.

In another aspect of the invention, there is provided a compound according to formula (VI) in which R^1 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, *tert*-butyl, 2-methoxyethyl, 6-aminopyridin-3-ylmethyl, 6-difluoromethoxyphenyl or 6-difluoromethoxybenzyl, R^2 is selected from phenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl or 4-trifluoromethylphenyl and L is a leaving group such as for instance Cl, Br, I, p-toluensulfonate, methanesulfonate (MsO) or trifluoromethanesulfonate (OTf).

According to a further embodiment of the invention R^1 and R^3 are the same as for any claims, aspects or embodiments of the invention and R^2 is unsubstituted phenyl.

According to an alternative aspect of the invention R^1 and R^2 are as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, and R^3 represents

aryl which is substituted by one of the following independently selected from: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 and R^2 are as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, and R^3 represents
aryl which is substituted by Q or Het^2 and wherein aryl is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 is as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, R^2 is unsubstituted phenyl, and R^3 represents
aryl which is substituted by one of the following independently selected from: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 is as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, R^2 is unsubstituted phenyl, and R^3 represents

aryl which is substituted by Q or Het^2 and wherein aryl is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 and R^2 are as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, and R^3 represents

Het^1 which is substituted by one of the following independently selected from: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein Het^1 is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 and R^2 are as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, and R^3 represents

Het^1 which is substituted by Het^2 or R and wherein Het^1 is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 is as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, R^2 is unsubstituted phenyl, and R^3 represents

Het^1 which is substituted by one of the following independently selected from: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein Het^1 is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 is as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, R^2 is unsubstituted phenyl, and R^3 represents Het^1 which is substituted by Het^2 or R and wherein Het^1 is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 and R^2 are as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, and R^3 represents
aryl which optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 and R^2 are as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, and R^3 represents

aryl which optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 is as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, R^2 is unsubstituted phenyl, and R^3 represents aryl which optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 is as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, R^2 is unsubstituted phenyl, and R^3 represents aryl which optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 and R^2 are as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, and R^3 represents

Het^1 which optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 and R^2 are as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, and R^3 represents

Het^1 which optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 is as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, R^2 is unsubstituted phenyl, and R^3 represents

Het^1 which optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 is as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, R^2 is unsubstituted phenyl, and R^3 represents

Het^1 which optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $phenylC_1alkyl$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 and R^2 are as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, and R^3 represents

Het^4 which optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $phenylC_1alkyl$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $phenylC_1alkyl$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 and R^2 are as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, and R^3 represents

Het^4 which optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $phenylC_1alkyl$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$,

$OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 is as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, R^2 is unsubstituted phenyl, and R^3 represents Het^4 which optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 is as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, R^2 is unsubstituted phenyl, and R^3 represents Het^4 which optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 and R^2 are as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, and R^3 represents

T which optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein T optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the

following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 and R^2 are as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, and R^3 represents

T which optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein T optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 is as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, R^2 is unsubstituted phenyl, and R^3 represents

T which optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein T optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

According to an alternative aspect of the invention R^1 is as for any aspect, claim or embodiment hereinbefore or hereinafter, R^2 is unsubstituted phenyl, and R^3 represents T which optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,
and wherein T optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

The above aspects may be combined with any other aspects, embodiments or claims hereinbefore or hereinafter.

According to an alternative embodiment of the invention R^1 is selected from methyl, *tert*-butyl, 2-methoxyethyl, 4-(difluoromethoxy)benzyl or (6-aminopyridin-3-yl)methyl, R^2 is selected from phenyl, p-chlorophenyl or m-chlorophenyl, and R^3 is selected from 4-

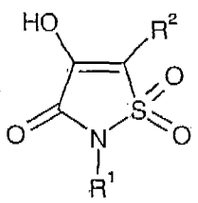
(difluoromethoxy)phenyl, 4-methoxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 4-isopropoxyphenyl, 4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]phenyl, 4-(hydroxymethyl)phenyl, 4-(benzyloxy)phenyl, 4-fluorophenyl or 4-[(acetylamino)sulfonyl]phenyl.

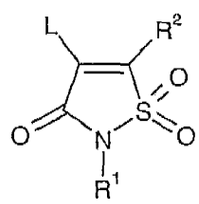
According to an alternative embodiment of the invention R^1 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, *tert*-butyl, 2-methoxyethyl, 4-(difluoromethoxy)benzyl or (6-aminopyridin-3-yl)methyl, R^2 is selected from phenyl, p-chlorophenyl or m-chlorophenyl, and R^3 is selected from 4-morpholin-4-ylphenyl, 3-chloro-4-morpholin-4-ylphenyl, 2,5-diethoxy-4-morpholin-4-ylphenyl, 4-pyrrolidin-1-ylphenyl, 4-piperidin-1-ylphenyl, 4-azepan-1-ylphenyl or 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)phenyl.

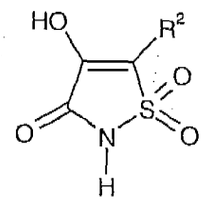
According to an alternative embodiment of the invention R^1 is selected from methyl, ethyl, n-butyl or 2-methoxyethyl, R^2 is selected from phenyl or 4-(trifluoromethyl)phenyl, and R^3 is selected from 2-acetyl-1-benzofuran-5-yl, 1-benzofuran-5-yl, 2-(dimethylamino)-1-benzofuran-5-yl, 2-carboxy-1-benzofuran-5-yl, 2-(*tert*-butoxycarbonyl)-1-benzofuran-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-benzimidazol-5-yl, 2-(ethoxycarbonyl)-3-methyl-1-benzothien-5-yl, 2-thioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl, 1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl, 2-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl or 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl.

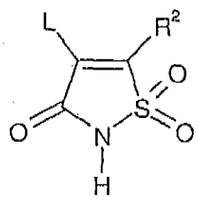
The above aspects may be combined with any other aspects, embodiments or claims hereinbefore or hereinafter.

In a further aspect of the invention there is provided a compound of general formula (V), (VI), (IX) or (X)


(V)


(VI)


(IX)


(X)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^1 is defined as for any aspects, embodiments or claims hereinbefore or hereinafter, R^2 is defined as for any aspects, embodiments or claims hereinbefore or hereinafter, and L is a suitable leaving group such as Cl, Br, I, p-toluensulfonate, methanesulfonate or trifluoromethanesulfonate, with the proviso that the following compounds are excluded: 4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, 5-(4-aminophenyl)-4-hydroxy-2-methylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, 4-hydroxy-2-methyl-5-(4-nitrophenyl)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, 4-hydroxy-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, 5-(3,4-dichlorophenyl)-4-hydroxyisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, 2-benzyl-4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, and 4-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide.

Certain compounds of the present invention may exist as tautomers or stereoisomers (e.g. racemate, enantiomer, diastereomer or *E*- or *Z*-isomer). It is to be understood that the present invention encompasses all such tautomers and stereoisomers.

Certain compounds of the present invention may exist as solvates or hydrates. It is to be understood that the present invention encompasses all such solvates or hydrates.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, nitric, methansulphonic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, *para*-toluene sulfonic, 2-mesitylen sulfonic, citric, acetic, tartaric, fumaric, lactic, succinic, malic, malonic, maleic, 1,2-ethanedisulphonic, adipic, aspartic, benzenesulfphonic, benzoic, ethanesulphonic or nicotinic acid. In addition a suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention, is, for example, a base-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently acidic, for example, a metal salt, for example, sodium, potassium, calcium, magnesium, zinc or aluminum, an ammonium salt, a salt with an organic base which affords a physiologically acceptable cation, which includes quartenery ammonium hydroxides, for example methylamine, ethylamine, diethylamine, trimethylamine, *tert*-butylamine, triethylamine, dibenzylamine, N,N-dibenzylethylamine, cyclohexylethylamine, tris-(2-hydroxyethyl)amine, hydroxyethyl diethylamine, (1R, 2S)-2-hydroxyinden-1-amine, morpholine, N-methylpiperidine, N-ethylpiperidine, piperazine, methylpiperazine,

adamantylamine, choline hydroxide, tetrabutylammonium hydroxide, tris-(hydroxymethyl)methylamine hydroxide, L-arginine, N-methyl D-glucamine, lysine or arginine.

The compound of the formula (I), or other compounds disclosed herein, may be administered in the form of a pro-drug which is broken down in the human or animal body to give a compound of the formula (I). Examples of pro-drugs include *in vivo* hydrolysable esters and *in vivo* hydrolysable amides of a compound of the formula (I).

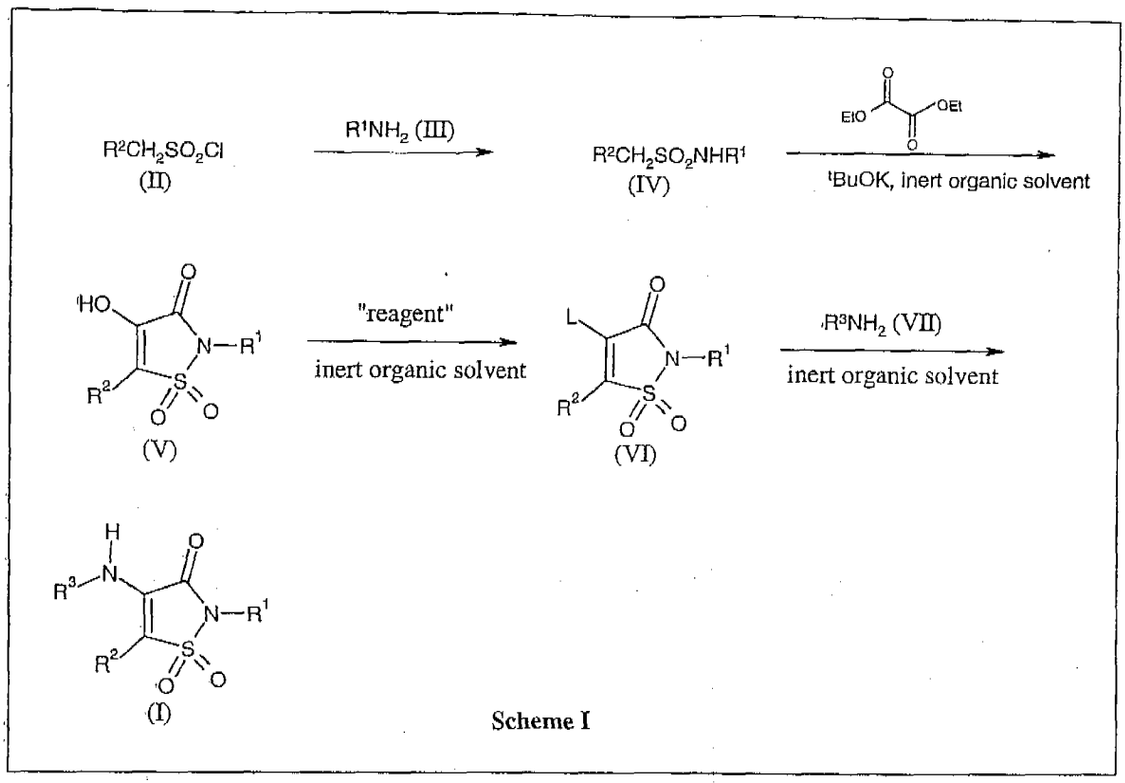
The compounds of the present invention may also contain unnatural proportions of atomic isotopes at one or more of the atoms that constitute such compounds. For example, the compounds may be radiolabeled with radioactive isotopes, such as for example tritium (^{3}H), iodine-125 (^{125}I) or carbon-14 (^{14}C). All isotopic variations of the compounds of the present invention, whether radioactive or not, are intended to be encompassed within the scope of the present invention.

Methods of preparation

The compounds of the invention may be prepared as outlined in the Schemes below. However, the invention is not limited to these methods. The compounds may also be prepared as described for structurally related compounds in the prior art. The reactions can be carried out according to standard procedures or as described in the experimental section.

In the Schemes below the term "reagent" means a reagent that can transform a hydroxy group into a leaving group L. Examples of such leaving groups are for instance Cl, Br, I, methanesulfonate (OMs), p-toluensulfonate or trifluoromethanesulfonate (OTf). Furthermore, in all Schemes below R^1, R^2 and R^3 are as defined for any aspects, embodiments or claims hereinbefore or hereinafter.

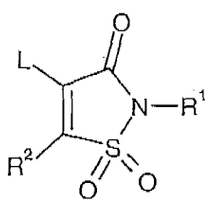
Schemes I - VI illustrate different processes for synthesizing compounds of formula (I).



Scheme I

Scheme I describes a method of preparation of compounds according to formula (I), wherein R^1, R^2 and R^3 are as defined for any aspects or embodiments hereinbefore or hereinafter, and L is a leaving group such as for instance Cl, Br, I, p-toluensulfonate, methanesulfonate or trifluoromethanesulfonate, comprising the following steps:

a) A process for the preparation of a compound according to formula (I) comprising the step of reacting a compound of formula (VI)



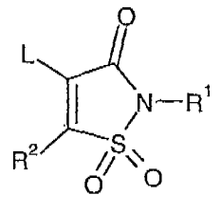
(VI)

with a compound of formula (VII)

R^3NH_2 (VII),

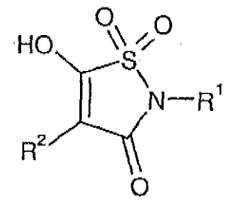
optionally in the presence of an inert organic solvent such as dimethylformamide.

b) A process for the preparation of a compound according to formula (VI)



(VI)

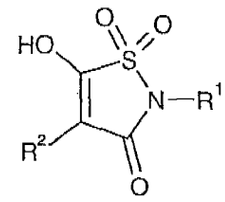
comprising the step of reacting a compound of formula (V)



(V)

with a reagent that can transform the hydroxy group in the compound of formula (V) into a leaving group L, optionally in the presence of an inert organic solvent.

c) A process for the preparation of a compound according to formula (V)



(V)

comprising the step of reacting a compound of formula (IV)

$R^2CH_2SO_2NHR^1$ (IV)

with diethyl oxalate, or a suitable equivalent thereof, in the presence of a base such as for instance potassium *tert*-butoxide, optionally in the presence of an inert organic solvent such as THF.

d) A process for the preparation of a compound according to formula (IV)

$R^2CH_2SO_2NHR^1$ (IV),

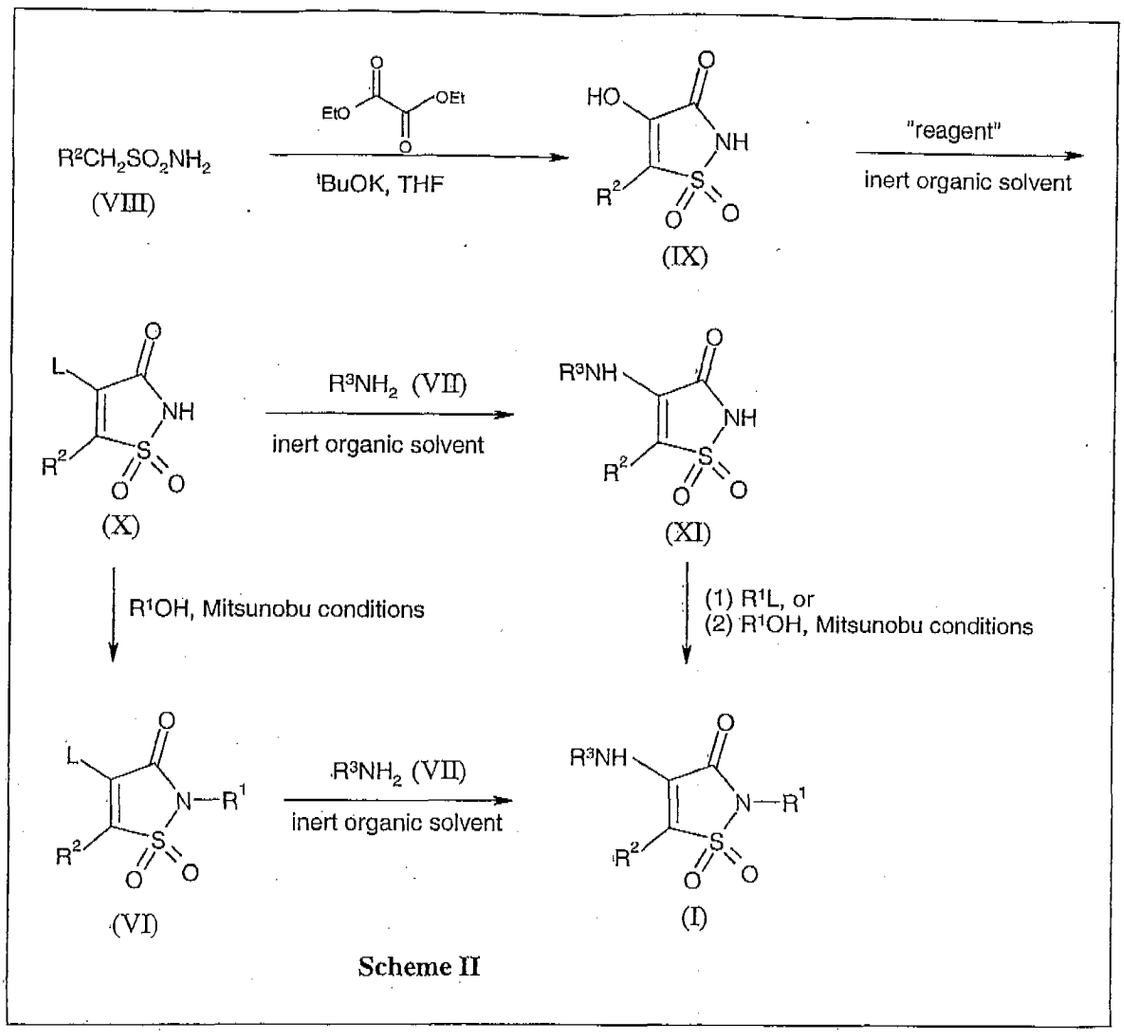
comprising the step of reacting a compound of formula (II)

$R^2CH_2SO_2Cl$ (II)

with a compound of formula (III)

R^1NH_2 (III),

optionally in the presence of a base and an inert organic solvent.

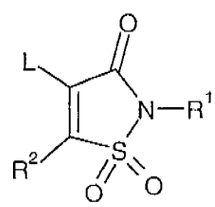


Scheme II

Scheme II describes a method of preparation of compounds according to formula (I), wherein R^1, R^2 and R^3 are as defined for any aspects or embodiments hereinbefore or hereinafter, and L is a leaving group such as for example Cl, Br, I, p-toluensulfonate, methanesulfonate or trifluoromethanesulfonate, comprising the following steps:

a) A process for the preparation of a compound according to formula (I) comprising the step of reacting

(i) a compound of formula (VI)



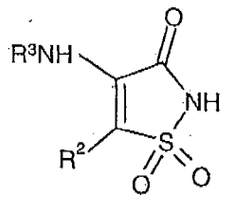
(VI)

with a compound of formula (VII)

R^3NH_2 (VII),

optionally in the presence of an inert organic solvent such as dimethylformamide; or

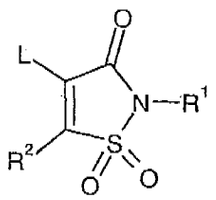
(ii) a compound of formula (XI)



(XI)

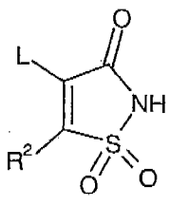
either with R^1OH using Mitsunobu conditions or with an alkylating agent such as R^1L.

b) A process for the preparation of a compound according to formula (VI)



(VI),

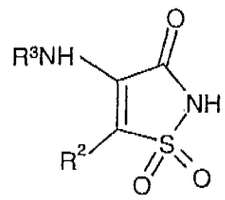
comprising the step of reacting a compound of formula (X)



(X)

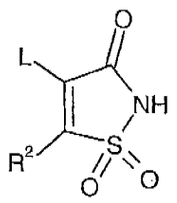
with R^1OH using Mitsunobu conditions.

c) A process for the preparation of a compound according to formula (XI)



(XI)

comprising the step of reacting a compound of formula (X)



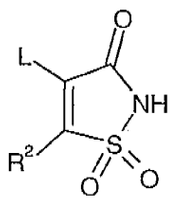
(X)

with a compound of formula (VII)

R^3NH_2 (VII),

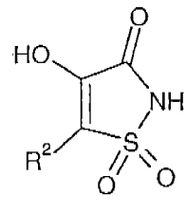
optionally in the presence of an inert organic solvent.

d) A process for the preparation of a compound according to formula (X)



(X)

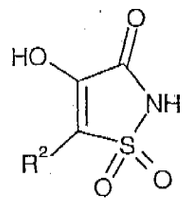
comprising the step of reacting a compound of formula (IX)



(IX)

with a reagent that transforms the hydroxy group in the compound of Formula (IX) into a leaving group L.

e) A process for the preparation of a compound of formula (IX)

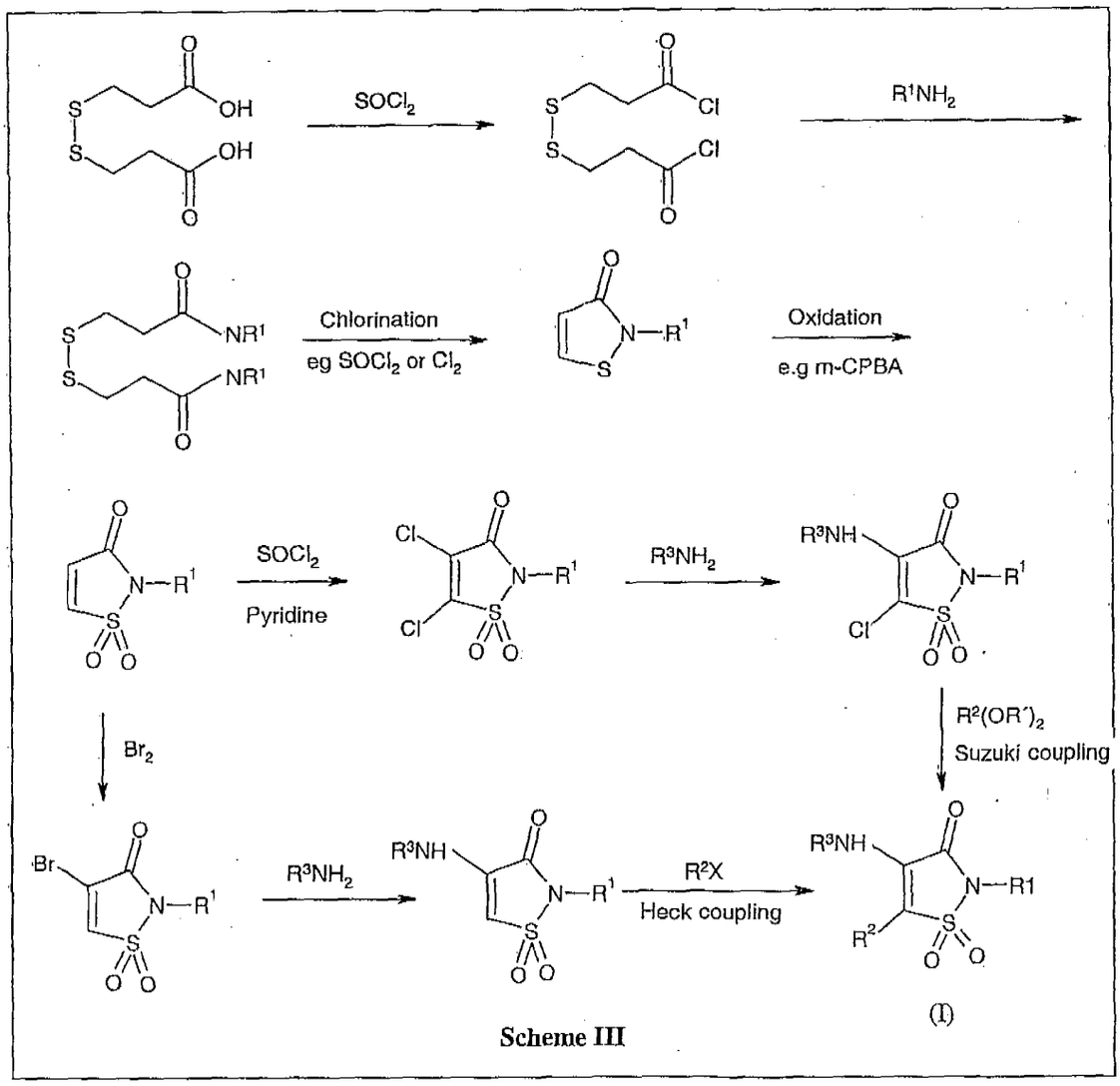


(IX)

comprising the step of reacting a compound of formula (VIII)

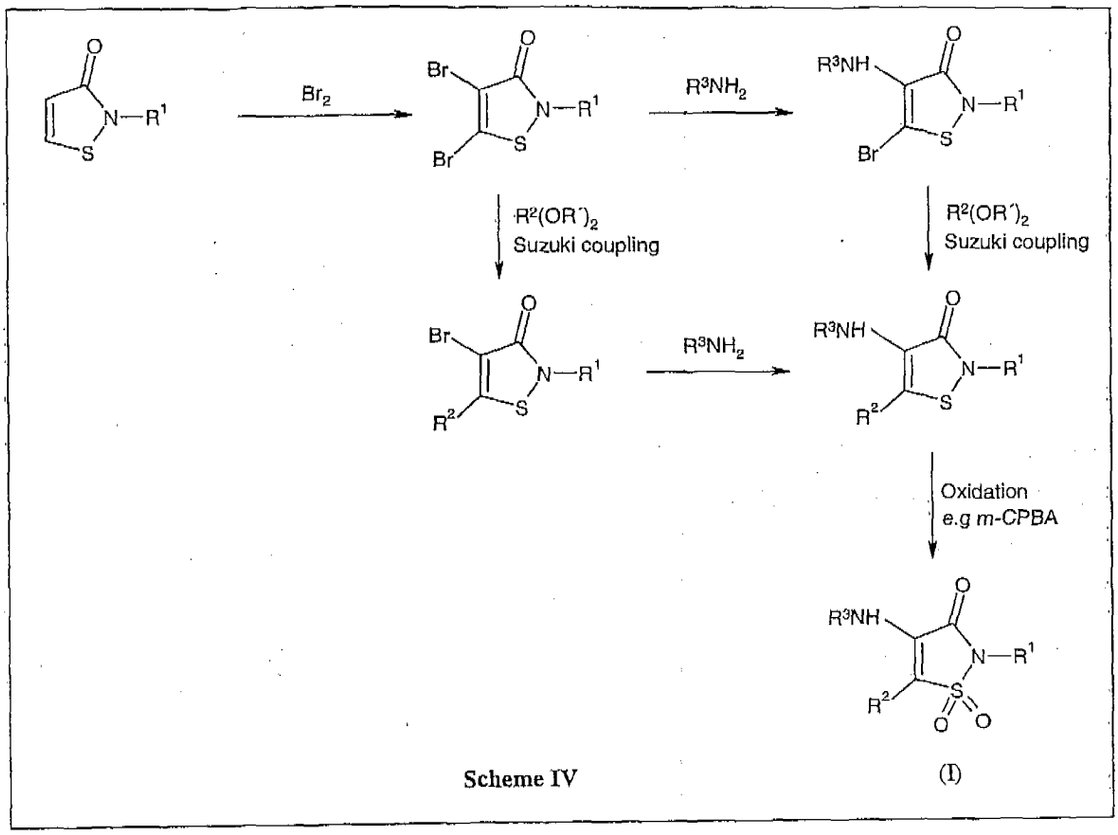
$R^2CH_2SO_2NH_2$ (VIII)

with diethyl oxalate, or a suitable equivalent thereof, in the presence of a base such as for instance potassium *tert*-butoxide, optionally in the presence of an inert organic solvent such as THF.

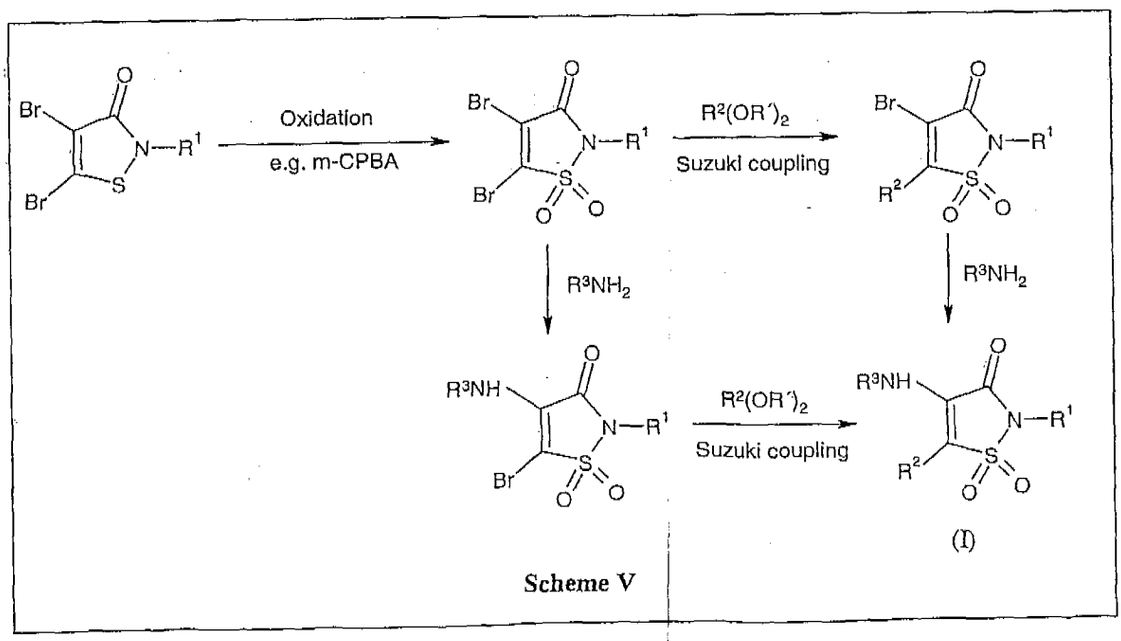


Scheme III

In Scheme III R^2X is an aryl halide, wherein R^2 is defined as for any aspects, embodiments or claims hereinbefore or hereinafter. Furthermore, in Schemes III, IV and V $R^2(OR')_2$ is a reagent wherein R^2 is defined as for any aspects, embodiments or claims hereinbefore or hereinafter and R´is a hydrocarbon.



Scheme IV (I)



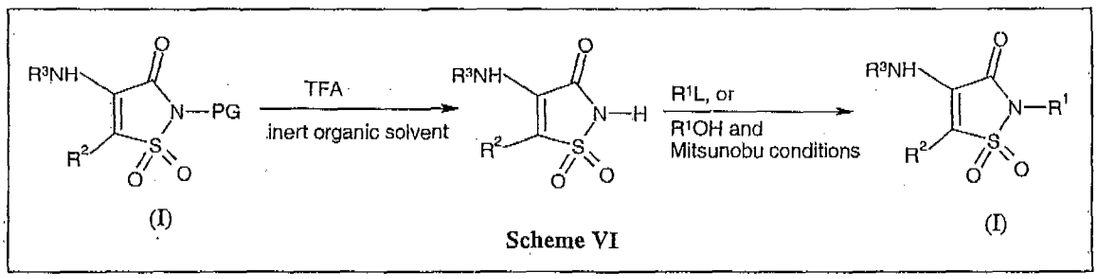
Scheme V (I)

5

The expression "inert organic solvent" refers to a solvent which does not react with the starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of the desired product. Examples of such solvents are dimethylformamide, methylene chloride and acetonitrile.

The individual reactions steps in Schemes I-V may be performed while heating either using conventional means such as heating the reaction mixture on an oil bath, or heating the reaction mixture in a microwave oven.

Furthermore, it shall be understood that the R^1 group in a compound of formula (I) can be replaced by another R^1 group, e.g. cyclopentyl. For example, when R^1 is *tert*-butyl it can be removed by deprotection with trifluoroacetic acid, and the resulting compound can subsequently be reacted with an alkylating agent containing the new R^1 group. This is illustrated in Scheme VI, where PG denotes a protecting group.



Scheme VI

It shall be understood that in some of the reactions in this application it may be necessary to use protecting group for functionalities such as for example hydroxyl groups, amino groups, and carboxyl. groups Further representative protecting groups can be found in T. W. Green and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley and Sons, Inc., New York (1999), which is incorporated hereby by reference in its entirety.

It shall be understood that the diethyl oxalate used in the Schemes above can be exchanged for equivalent reagents such as e.g. methyl oxalyl chloride.

It shall be understood thst the potassium *tert*-butoxide used in the Schemes above can be exchanged for equivalent reagents such as e.g. lithium *tert*-butoxide.

Compounds of formula (II) and (IV) are commercially available or may be prepared as described in the experimental part in this patent application or by methods known by those skilled in the art.

Compounds of formula (VII) are commercially available or may be prepared as described in the experimental part in this patent application or by methods known by those skilled in the art.

Certain compounds of formula (V), (VI), (IX) or (X) are believed to be novel and are claimed herein as useful intermediates in the preparation of compounds of formula (I).). All intermediates are commercially available or may may be prepared as described in the experimental part in this patent application or by methods known by those skilled in the art. Furthermore, the intermediates may be prepared in an analogous way to the procedures described in the experimental part in this patent application.

It is to be understood that when R^1 or R^3 represent nitrogen oxides in compounds of formula I these are prepared from the corresponding amines and an oxidizing agent such as metachloroperbenzoic acid (MCPBA) optionally in the presence of an inert organic solvent such as dichloromethane.

Persons skilled in the art will appreciate that, in order to obtain compounds of the invention in an alternative and in some occasions, more convenient manner, the individual process steps mentioned hereinbefore may be performed in a different order, and/or the individual reactions may be performed at different stage in the overall route (i.e. chemical transformations may be performed upon different intermediates to those associated hereinbefore with a particular reaction).

Pharmaceutical preparations

The compounds of the invention will normally be administered via the oral, parenteral, intravenous, intramuscular, subcutaneous or in other injectable ways, buccal, rectal, vaginal, transdermal and/or nasal route and/or via inhalation, in the form of pharmaceutical

preparations comprising the active ingredient or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in a pharmaceutically acceptable dosage form. Depending upon the disorder and patient to be treated and the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

Suitable daily doses of the compounds of the invention in therapeutical treatment of humans are about 0.0001-100 mg/kg body weight, preferably 0.01-10 mg/kg body weight.

Oral formulations are preferred particularly tablets or capsules which may be formulated by methods known to those skilled in the art to provide doses of the active compound in the range of 0.007 mg to 700 mg for example 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg and 250 mg.

According to a further aspect of the invention there is thus provided a pharmaceutical formulation including any of the compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, in admixture with pharmaceutically acceptable excipients, oils which may be glycerides, diluents and/or carriers.

Pharmacological properties

The compounds of formula (I) are useful for normalization of cholesterol homeostasis, decreasing intestinal cholesterol absorption, improving reverse cholesterol transport, improving HDL functionality, increasing HDL-cholesterol levels, decreasing LDL-cholesterol levels, decreasing cholesterol content of apoB-containing lipoproteins, stimulating cholesterol efflux from vascular cells and/or decreasing the inflammatory response of vascular cells. As a consequence of these properties the compounds of formula (I) are expected to have anti-atherosclerotic effects.

The compounds of formula (I) are useful in the prevention or treatment of cardiovascular disease in a mammal, particularly a human. The compounds of formula (I) are useful in the prevention or treatment of atherosclerosis in a mammal, particularly a human. Cardiovascular disease includes but is not limited to conditions associated with atherosclerosis, arteriosclerosis, hypercholesterolemia, and other kinds of dyslipidemia that increase the risk for cardiovascular disease. In particular the compounds of formula (I) are useful in the

treatment or prevention of cardiovascular disease, especially those involving atherosclerosis, hypercholesterolemia and dyslipidemia.

The compounds of formula (I) also serve to prevent lipid accumulation in, or remove lipids from, tissue deposits such as atherosclerotic plaques or xanthomas in a patient with atherosclerotic disease manifest by clinical signs such as angina, claudication, bruits, one that has suffered a mycardial infarction, stroke or transient ischemic attack, or one diagnosed by angiography, sonography or MRI.

The compounds of formula (I) also serve to prevent or reduce the risk of developing atherosclerosis, as well as for halting or slowing the progression of atherosclerotic disease once it has become clinically evident, comprising the administration of a prophylactically or therapeutically effective amount, as appropriate, of a compound of formula (I) to a mammal, including a human, who is at risk of developing atherosclerosis or who already has atherosclerotic disease.

Atherosclerosis encompasses vascular diseases and conditions that are recognized and understood by physicians practicing in the relevant fields of medicine. Atherosclerotic cardiovascular disease including restenosis following revascularization procedures, coronary heart disease (also known as coronary artery disease or ischemic heart disease), cerebrovascular disease including multi-infarct dementia, and peripheral vessel disease including erectile dysfunction are all clinical manifestations of atherosclerosis and are therefore encompassed by the terms "atherosclerosis" and "atherosclerotic disease".

The present compounds of formula (I) are also useful for the prophylaxis and/or treatment of clinical conditions associated with atherosclerosis such as inherited or induced hypercholesterolemia as well as inherited or induced reduced sensitivity to insulin (insulin resistance syndrome also known as metabolic syndrome) and associated metabolic disorders.These clinical conditions will include, but will not be limited to, general obesity, abdominal obesity, arterial hypertension, hyperinsulinaemia, type 2 diabetes, type 1 diabetes and other more rare forms of diabetes mellitus and the dyslipidaemia characteristically appearing with insulin resistance. This dyslipidaemia, also known as the atherogenic lipoprotein profile, is characterised by moderately elevated non-esterified fatty acids, elevated VLDL triglyceride rich particles, high ApoB levels, low HDL levels associated with low apoAI levels in the presence of small, dense, LDL particles, phenotype B.

The compounds of formula (I) are expected to be useful in treating patients with combined or mixed hyperlipidemias and dyslipidemias, especially low HDL levels with or without other manifestations of the metabolic syndrome.

The compounds of formula (I) are expected to be useful in treating patients with low HDL levels of other reasons than metabolic syndrome or type 2 diabetes.

Treatment with the compounds of formula (I) are expected to lower the cardiovascular morbidity and mortality associated with atherosclerosis due to their antidyslipidaemic as well as antiinflammatory properties. The cardiovascular disease conditions include macro-angiopathies of various internal organs causing myocardial infarction, congestive heart failure, cerebrovascular disease and peripheral arterial insufficiency. The insulin sensitizing effect of the compounds of formula (I) is also expected to prevent or delay the development of type 2 diabetes from the metabolic syndrome and diabetes of pregnancy. Therefore the development of long-term complications associated with chronic hyperglycaemia in diabetes mellitus such as the micro-angiopathies causing renal disease, retinal damage and peripheral vascular disease of the lower limbs are expected to be delayed.

The compounds of formula (I) may also be useful for the prevention or treatment of inflammation and neurodegenerative diseases or neurological disorders. Accordingly, this invention also provides a method for preventing or treating inflammation in the CNS, reducing amyloid pathology and a method for preventing or treating neurodegenerative diseases or disorders characterized by neuron degeneration, neuron injury or impaired plasticity or inflammation in the CNS. The neurodegenerative diseases or conditions characterized by neuron degeneration and inflammation will include but will not be limited to stroke, Alzheimer's disease, fronto-temporal dementias (taupathies), peripheral neuropathy, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis.

The compounds of formula (I) are useful in preventing or treating inflammatory conditions or diseases. These diseases or conditions will include but will not be limited to atherosclerotic diseases such as angina pectoris and myocardial infarction but also rheumatoid arthristis, juvenile rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, osteoarthritis, degenerative joint disease, one or more connective tissue diseases, ankylosing spondolytis, bursitis, Sjogren´s syndrome, psoriasis, psoriatic arthritis, neuraligia, synovitis, glomerulonephritis, vasculitis or sarcoidosis as well as inflammatory bowel diseases such as Coeliac disease, proctitis,

eosinopilic gastro-enteritis, mastocytosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, microscopic colitis, indeterminant colitis, irritable bowel disorder, irritable bowel syndrome and distal proctitis. Compounds of formula (I) may also be used in other inflammatory conditions of the lung including asthma, adult respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia bronchitis.

Furthermore the compounds of formula (I) may be useful in treatment of various conditions outside the cardiovascular system whether or not associated with insulin resistance, like polycystic ovarian syndrome, obesity and cancer.

The present invention provides a method of treating and/or preventing rheumatoid arthritis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing juvenile rheumatoid arthritis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing systemic lupus erythematosus comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing osteoarthritis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing degenerative joint disease comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing one or more connective tissue diseases comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing ankylosing spondolytis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing bursitis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing Sjogren´s syndrome comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing psoriasis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing psoriatic arthritis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing neuraligia comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing synovitis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing glomerulonephritis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing vasculitis or sarcoidosis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing inflammatory bowel disease comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing Crohn´s disease comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing ulcerative colitis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing Coeliac disease comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing proctitis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing eosinopilic gastro-enteritis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing mastocytosis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing microscopic colitis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing indeterminant colitis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing irritable bowel disorder comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing irritable bowel syndrome comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing the insulin resistance syndrome and/or metabolic disorders (as defined above) comprising the administration of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing type 2 diabetes comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing cardiovascular disease comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing atherosclerosis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing hypercholesterolemia comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing inflammatory conditions comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing Alzheimer´s disease comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing arteriosclerosis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing conditions associated with a need for improving HDL function comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing hyperlipidemic conditions comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing dyslipidemic conditions comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing dyslipidemia comprising the administration of an effective amount of a compound of formula (I) to a mammal (particularly a human) in need thereof.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) as a medicament.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of rheumatoid arthritis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of juvenile rheumatoid arthritis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of systemic lupus erythematosus.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of osteoarthritis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of degenerative joint disease.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of one or more connective tissue diseases.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of ankylosing spondolytis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of bursitis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of Sjogren´s syndrome.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of psoriasis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of psoriatic arthritis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of neuraligia.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of synovitis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of glomerulonephritis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of vasculitis or sarcoidosis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of inflammatory bowel disease.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of Crohn´s disease.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of ulcerative colitis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of Coeliac disease.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of proctitis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of eosinopilic gastro-enteritis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of mastocytosis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of microscopic colitis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of indeterminant colitis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of irritable bowel disorder.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of irritable bowel syndrome.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of dyslipidemic conditions.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prohylaxis of insulin resistance syndrome and/or metabolic disorders.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular disease.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of atherosclerosis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of hypercholesterolemia.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of inflammatory conditions.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of Alzheimer´s disease.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of arteriosclerosis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of type 2 diabetes.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for improving HDL function.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of hyperlipidemic conditions.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of dyslipidemia.

Combination Therapy

The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with the development and progress of

atherosclerosis such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes, inflammation and obesity. The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that decreases the ratio of LDL:HDL or apoB:apoA-1or an agent that causes a decrease in circulating levels of LDL-cholesterol or apoB or triglycerides. In patients with diabetes mellitus the compounds of the invention may also be combined with therapeutic agents used to correct carbohydrate metabolism and treat complications related to micro-angiopathies.

In another aspect of the present invention, the compund of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with cholesterol biosynthesis inhibitors, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable cholesterol biosynthesis inhibitors include HMG CoA reductase inhibitors, squalene synthesis inhibitors and squalene epoxidase inhibitors. Suitable squalene synthesis inhibitor are squalestatin 1, TAK-475, compounds described in WO2005012284 and a suitable squalene epoxidase inhibitor is NB-598.

In this aspect of the invention, the compund of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administrated in association with an HMG CoA reductase inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitably the HMG CoA reductase inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are statins well known in the art. Particular statins are selected from the group consisting of atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, lovastatin, mevastatin, nicostatin, nivastatin, pravastatin and simvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, especially sodium or calcium, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A particular statin is atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A more particular statin is atorvastatin calcium salt. A particularly preferred statin is, however, rosuvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A preferable particular statin is rosuvastatin calcium salt.

In the present application, the term "cholesterol biosynthesis inhibitors" also includes chemical modifications of the HMG CoA reductase inhibitors, squalene synthesis inhibitors and squalene epoxidase inhibitors, such as esters, prodrugs and metabolites, whether active or inactive.

In another aspect of the present invention, the compund of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt,, may be administered in association with an inhibitor of the ileal bile acid transport system (IBAT inhibitor), or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

Suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have been described, see for instance the compounds described in WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07449, WO 98/03818, WO 98/38182, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/62810, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO 01/66533, WO 02/32428, WO 02/50051, WO 03/040124, WO 03/040127, WO03/043992, WO03/061604, WO 04/020421, WO 04/076430, EP 864 582, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595 and EP 624 596 and the contents of these patent applications are incorporated herein by reference.

Further suitable compunds possessing IBAT inhibitory activity have been described in WO 94/24087, WO 98/56757, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/34570, WO 00/35889, WO 01/68637, WO 02/08211, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/022286, WO 03/091232, WO 03/106482, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 869 121, EP 1 070 703 and EP 597 107 and the contents of these patent applications are incorporated herein by reference.

Particular classes of IBAT inhibitors suitable for use in the present invention are benzothiazepines, and the compounds described in the claims, particularly claim 1, of WO 00/01687, WO 96/08484 and WO 97/33882 are incorporated herein by reference. Other suitable classes of IBAT inhibitors are the 1,2-benzothiazepines, 1,4-benzothiazepines and 1,5-benzothiazepines. A further suitable class of IBAT inhibitors is the 1,2,5-benzothiadiazepines.

One particular suitable compound possessing IBAT inhibitory activity is (3*R*,5*R*)-3-butyl-3-ethyl-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl β-D-glucopyranosiduronic acid (EP 864 582). A further suitable compound possessing IBAT inhibitory activity is S-8921 (EP 597 107).

In another aspect of the present invention, the compund of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a cholesterol absorption antagonist , or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example AVE-5530 or for example azetidinones such as ezetrol (zetia, ezetimibe) and those described in US 5,767,115 which are incorporated herein by reference. Suitable compounds possessing cholesterol absorption antagonist activity have been described, see for instance the compounds described in WO 02/50027, WO 02/66464, WO 04/005247, WO 04/000803, WO 04/000804, WO 04/000805, WO05021495, WO05021497 and WO05033100 which are incorporated herein by reference. In another aspect of the present invention, the compund of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a bile acid sequestrant or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable bile acid sequestrants include HBS-107, cholestyramine (Questran® , LoCholest®), cholestemide (Cholebine®), colesevelam (Welchol®), cholestipol (Colestid®) and cosevelam hydrochloride.

In another aspect of the present invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with other agents that increase reverse cholesterol transport by other means than increasing expression of ABC-transporters, eg. ApoA-1 mimetica. See for instance the compounds described in WO-2004094471 which are incorporated herein by reference. Suitable apoA-1 mimetica include D-F4, ETC 216, ETC 642, RTC 588, ETC 1001, Apo A1 Milano, D-4F and AVP-26452.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) modulating agent. PPAR modulating agents include a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art. These include the compounds described in WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, WO 04/000790, WO 04/000295, WO 04/000294,

WO 03/051822, WO 03/051821, WO 02/096863, WO 04/056748, WO 03/051826, WO 02/085844, WO 01/40172, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (in particular the compounds described in the patent applications listed on page 634) and J Med Chem, 2000, 43, 527 which are all incorporated herein by reference. Particularly a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist refers to muraglitazar (BMS 298585), rivoglitazone (CS-011), netoglitazone (MCC-555), balaglitazone (DRF-2593, NN-2344), clofibrate (Atromid-S®), fenofibrate, bezafibrate (Oralipin®), gemfibrozil (Lopid®), ciprofibrate (Ciprol®), pioglitazone (Actos®), rosiglitazone (Avandia®), AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, E-3030, K-111, KRP-101, LBM-642 (oxeglitazar), LY-518674, LY-674, naveglitazar (LY-818), LY-929, 641597, GW-590735, GW-677954, GW-501516, metaglidasan (MBX-102), MBX-2044, ONO-5129, PLX-204, R-483 (BM131258), R-119702, , T-131 (AMG-131), TAK-559 or TAK-654. Particularly a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist refers to tesaglitazar ((S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methanesulphonyl-oxyphenyl}ethoxy)phenyl]propanoic acid) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In yet another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a pyruvate dehydrogenase kinase (PDK) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example JTT-705, torcetrapib (CP-529414) and those referenced and described in WO 00/38725 page 7 line 22 - page 10, line 17 which are incorporated herein by reference.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a microsomal-triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example implipatide, CP-346086, JTT-130 and those described in WO 03/004020, WO

03/002533, WO 02/083658 and WO 00/242291, and the contents of these patent applications are incorporated herein by reference, or those described in Science, 282, 751-54, 1998 which are incorporated herein by reference.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with an agonist to the receptor HM74A (nicotinic acid receptor). Examples of HM74A agonists are e g compounds described in WO2005011677, WO2004032928, WO2004033431 or a nicotinic acid derivative, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, including slow release and combination products, for example, nicotinic acid (niacin), acipimox, nicofuranose, NIASPAN® and niceritrol.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a acyl coenzymA: cholesterol O-acyltransferase (ACAT) inhibitor or ACAT2, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example CS-505, eflucimibe (F-12511), K-604 and SMP-797.

In yet another aspect of the invention, the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with modulators of nuclear hormone receptors such as farnesoid X receptor (FXR), or pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof for example INT-747, or modulators of nuclear receptors such as retenoid X receptor (RXR), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a phytosterol compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example stanols and FM-VP4.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with other therapies for the treatment of metabolic syndrome or type 2 diabetes

and its associated complications, these include biguanide drugs, for example metformin, phenformin and buformin, insulin (synthetic insulin analogues, amylin) and oral antihyperglycemics (these are divided into prandial glucose regulators and alpha-glucosidase inhibitors). An example of an alpha-glucosidase inhibitor is acarbose or voglibose or miglitol. An example of a prandial glucose regulator is repaglinide or nateglinide.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a sulfonylurea for example: glimepiride, glibenclamide (glyburide), gliclazide, glipizide, gliquidone, chloropropamide, tolbutamide, acetohexamide, glycopyramide, carbutamide, glibonuride, glisoxepid, glybuthiazole, glibuzole, glyhexamide, glymidine, glypinamide, phenbutamide, tolcylamide and tolazamide. Preferably the sulfonylurea is glimepiride or glibenclamide (glyburide). More preferably the sulfonylurea is glimepiride. Therefore the present invention includes administration of a compound of the present invention in conjunction with one, two or more existing therapies described in this paragraph. The doses of the other existing therapies for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications will be those known in the art and approved for use by regulatory bodies for example the FDA and may be found in the Orange Book published by the FDA. Alternatively smaller doses may be used as a result of the benefits derived from the combination.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with an antihypertensive compound for example althiazide, benzthiazide, captopril, carvedilol, chlorothiazide sodium, clonidine hydrochloride, cyclothiazide, delapril hydrochloride, dilevalol hydrochloride, doxazosin mesylate, fosinopril sodium, guanfacine hydrochloride, methyidopa, metoprolol succinate, moexipril hydrochloride, monatepil maleate, pelanserin hydrochloride, phenoxybenzemine hydrochloride, prazosin hydrochloride, primidolol, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, terazosin hydrochloride, candesartan, candesartan cilexetil, telmisartan, amlodipine besylate, amlodipine maleate and bevantolol hydrochloride, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. Particular ACE inhibitors or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvate of such salts or prodrugs thereof, including active metabolites, which can be used in combination with a compound of formula (I) include but are not limited to, the following compounds: alacepril, alatriopril, ancovenin, benazepril, benazepril hydrochloride, benazeprilat, benzoylcaptopril, captopril, captopril-cysteine, captopril-glutathione, ceranopril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diacid, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroxymithine, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sodium, fosinopril, fosinopril sodium, fosinoprilat, fosinoprilic acid, hemorphin-4, imidapril, indolapril, indolaprilat, lisinopril, lyciumin A, lyciumin B, moexipril, moexiprilat, muracein A, muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, spirapril hydrochloride, spiraprilat, spiropril, spiropril hydrochloride, temocapril, temocapril hydrochloride, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, zofenopril and zofenoprilat. Preferred ACE inhibitors are ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril and enalaprilat. More preferred ACE inhibitors are ramipril and ramiprilat.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with an angiotensin II receptor antagonist. Preferred angiotensin II receptor antagonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvate of such salts or a prodrugs thereof for use in combination with a compound of formula (I) include, but are not limited to, compounds: candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan and eprosartan. Particularly preferred angiotensin II receptor antagonists or pharmaceutically acceptable derivatives thereof are candesartan and candesartan cilexetil, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with an andrenergic blocker. Andrenergic blocker include an alpha andrenergic blocker, or a beta andrenergic blocker, or a mixed alpha/beta andrenergic blocker or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

Examples of andrenergic blockers are bretylium tosylate, dihydroergotamine so mesylate, phentolamine mesylate, solypertine tartrate, zolertine hydrochloride, carvedilol, labetalol hydrochloride, fenspiride hydrochloride, labetalol hydrochloride, proroxan, alfuzosin hydrochloride, acebutolol, acebutolol hydrochloride, alprenolol hydrochloride, atenolol, bunolol hydrochloride, carteolol hydrochloride, celiprolol hydrochloride, cetamolol hydrochloride, cicloprolol hydrochloride, dexpropranolol hydrochloride, diacetolol hydrochloride, dilevalol hydrochloride, esmolol hydrochloride, exaprolol hydrochloride, flestolol sulfate, labetalol hydrochloride, levobetaxolol hydrochloride, levobunolol hydrochloride, metalol hydrochloride, metoprolol, metoprolol tartrate, nadolol, pamatolol sulfate, penbutolol sulfate, practolol, propranolol hydrochloride, sotalol hydrochloride, timolol, timolol maleate, tiprenolol hydrochloride, tolamolol, bisoprolol, bisoprolol fumarate and nebivolol or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with an andrenergic stimulant for example combination product of chlorothiazide and methyldopa, the combination product of methyidopa hydrochlorothiazide and methyldopa, clonidine hydrochloride, clonidine, the combination product of chlorthalidone and clonidine hydrochloride and guanfacine hydrochloride, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with calcium channel blocker for example clentiazem maleate, amlodipine besylate, isradipine, nimodipine, felodipine, nilvadipine, nifedipine, teludipine hydrochloride, diltiazem hydrochloride, belfosdil, verapamil hydrochloride or fostedil, or an AT-1 blocker, or a saluretic, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a diuretic for example the combination product of hydrochlorothiazide and

spironolactone and the combination product of hydrochlorothiazide and triamterene, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a vasodilator for example coronary vasodilators (for example fostedil, azaclorzine hydrochloride, chromonar hydrochloride, clonitrate, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, droprenilamine, erythrityl tetranitrate, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, lidoflazine, mioflazine hydrochloride, mixidine, molsidomine, nicorandil, nifedipine, nisoldipine, nitroglycerine, oxprenolol hydrochloride, pentrinitrol, perhexiline maleate, prenylamine, propatyl nitrate, terodiline hydrochloride, tolamolol and verapamil), or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a anti-anginal agents for example amlodipine besylate, amlodipine maleate, betaxolol hydrochloride, bevantolol hydrochloride, butoprozine hydrochloride, carvedilol, cinepazet maleate, metoprolol succinate, molsidomine, monatepil maleate, primidolol, ranolazine hydrochoride, tosifen or verapamil hydrochloride or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with an anti-coagulants selected from argatroban, bivalirudin, dalteparin sodium, desirudin, dicumarol, Iyapolate sodium, nafamostat mesylate, phenprocoumon, tinzaparin sodium and warfarin sodium or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with an antithrombotic agents for example anagrelide hydrochloride, bivalirudin, cilostazol, dalteparin sodium, danaparoid sodium, dazoxiben hydrochloride, efegatran sulfate, enoxaparin sodium, fluretofen, ifetroban, ifetroban sodium, lamifiban, lotrafiban

hydrochloride, napsagatran, orbofiban acetate, roxifiban acetate, sibrafiban, tinzaparin sodium, trifenagrel, abciximab and zolimomab aritox or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with other agents that act as or deliver a Factor IIa agonist for example 3DP-4815, AZD-0837, melagatran, ximelagatran, ART-123, lepirudin, AVE-5026, bivaluridin, dabigatran etexilate, E-4444, odiparcil, ardeparin sodium, pegmusirudin, LB-30870, dermatan sulfate, argatroban, MCC-977, desirudin, deligoparin sodium, PGX-100, idraparinux sodium, SR-123781, SSR-182289A, SCH-530348, TRIB50, TGN-167, TGN-255, and compounds described in WO94/29336, WO97/23499 and WO02/44145, which are incorporated hereby by reference.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a fibrinogen receptor antagonists for example roxifiban acetate, fradafiban, orbofiban, lotrafiban hydrochloride, tirofiban, xemilofiban, monoclonal antibody 7E3 and sibrafiban or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a platelet inhibitors for example cilostezol, clopidogrel bisulfate, epoprostenol, epoprostenol sodium, ticlopidine hydrochloride, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindae, indomethacin, mefenamate, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazone and piroxicam, dipyridamole or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a platelet aggregation inhibitors for example acadesine, beraprost, beraprost sodium, ciprostene calcium, itezigrel, lifarizine, lotrafiban hydrochloride, orbofiban acetate,

oxagrelate, fradafiban, orbofiban, tirofiban and xemilofiban or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a hemorrheologic agents for example pentoxifylline or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with lipoprotein associated coagulation inhibitors; or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a Factor Vlla inhibitor or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a Factor Xa inhibitor or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a low molecular weight heparin for example enoxaparin, nardroparin, dalteparin, certroparin, parnaparin, reviparin and tinzaparin or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with an anti-obesity compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example a pancreatic lipase inhibitor e.g. orlistat (EP 129,748), ATL-962, GT-389255 or an appetite (satiety) controlling substance for example sibutramine (Meridia®, Reductil®, GB 2,184,122 and US 4,929,629), PYY 3-36

(amylin), APD-356, 1426, Axokine, T-71, a cannabinoid 1 (CB1) antagonist or inverse agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example rimonabant (EP 656354), AVE-1625, CP945598, SR-147778, SLV-319, and as described in WO01/70700, or a Fatty Acid Synthesis (FAS) inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof or a melanin concentrating hormone (MCH) antagonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example 856464 and as described in WO 04/004726.

In another aspect of the invention, the compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administrated in association with an anti-inflammatory agent such as glucocorticoids, non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAID) or intestinal anti-inflammatory agents, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable glucocorticoids will include, but will not be limited to betametason, dexametason, methyl prednisolon, prednisolon, prednison, triamcinolon, hydrocortison, cortison and budesonid. Suitable non-steroidal anti-inflammatory agents will include, but will not be limited to indometacin, diclofenac, ibuprofen as well as acetylsalicylic acid. Suitable intestinal anti-inflammatory agents will include, but will not be limited to amino salicylates such as sulfasalazin, mesalazin, olsalazin and balsalazid.

In another aspect of the invention, the compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administrated in association with a cholinesterase inhibitor or an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, such as donepezil, rivastigmin or galantamin or memantin.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of treating and/or preventing metabolic disorders in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount

of one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prohylaxis of type 2 diabetes and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of treating and/or preventing hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prohylaxis of dyslipidemia in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prohylaxis of the insulin resistance syndrome in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount

of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prohylaxis of cardiovascular disease in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prohylaxis of atherosclerosis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prohylaxis of hypercholesterolemia in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in

this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prohylaxis of inflammatory conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a

compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prohylaxis of Alzheimer´s disease in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prohylaxis of arteriosclerosis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing conditions associated with a need for improving HDL function in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing rheumatoid arthritis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound

of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing juvenile rheumatoid arthritis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing systemic lupus erythematosus in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing osteoarthritis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing degenerative joint disease in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a

salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing one or more connective tissue diseases in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing ankylosing spondolytis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing bursitis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing Sjogren´s syndrome in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of

the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing psoriasis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing psoriatic arthritis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing neuraligia in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing synovitis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the

other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing glomerulonephritis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing vasculitis or sarcoidosis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing inflammatory bowel disease in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing Crohn´s disease in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the

other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing ulcerative colitis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing Coeliac disease in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing proctitis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing eosinopilic gastro-enteritis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount

of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing mastocytosis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing microscopic colitis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing indeterminant colitis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing irritable bowel disorder in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of

the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing irritable bowel syndrome in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing dyslipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:
a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in a first unit dosage form;

b) one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; in a second unit dosage form; and

c) container means for containing said first and second dosage forms.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form;

b) one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and

c) container means for containing said first and second dosage forms.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the the treatment and/or prophylaxis of metabolic disorders and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the the treatment and/or prophylaxis of metabolic syndrome or type 2 diabetes and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a

medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of dyslipidemia in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular disease in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of atherosclerosis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of hypercholesterolemia in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt,

and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of a conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of a conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), of such or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of a conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of a conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of inflammatory conditions in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of Alzheimer´s disease in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of arteriosclerosis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of a conditions associated with a need for improving HDL function in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of rheumatoid arthritis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a

medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of juvenile rheumatoid arthritis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of systemic lupus erythematosus in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of osteoarthritis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of degenerative joint disease in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of one or more connetive tissue diseases in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt,

and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of ankylosing spondolytis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of bursitis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of Sjogren´s syndrome in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of psoriasis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of psoriatic arthritis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of neuraligia in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of synovitis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of glomerulonephritis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of vasculitis or sarcoidosis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a

medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of inflammatory bowel disease in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of Crohn´s disease in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of ulcerative colitis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of Coeliac disese in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of proctitis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt,

and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of eosinopilic gastro-enteritis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of mastocytosis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of microscopic colitis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of indeterminant colitis in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of irritable bowel disorder in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of irritable bowel syndrome in a warm-blooded animal, such as man.

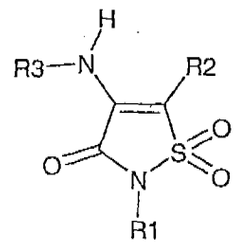
According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of insuline resistance syndrome in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of dyslipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

Further aspects of the invention

Further aspect 1. A compound of general formula I



or a pharmaceutically acceptable salt or solvatethereofor a solvate of such a salt wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cycloalkyl or heterocyclyl each optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

phenyl or heteroaryl each optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cycloalkylY or heterocyclylY wherein cycloalkyl or heterocyclyl each optionally is substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

phenylY or heteroarylY wherein phenyl or heteroaryl each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^cC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^2 represents

phenyl which is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$, and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl,

$C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

and in the above definitions

X represents a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 6 carbon atoms wherein said alkyl group may optionally be interrupted by O, S, S(O), SO_2, C(O), NR^a, OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, SO_2NR^a or NR^aSO_2;

Y binds to nitrogen in 2-position in the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, and represents a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 3 carbon atoms wherein said alkyl group may optionally be interrupted or ended by O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$, NR^c and/or Y is optionally substituted by one or more of the following: OH, F, CN, NR^aR^a, C_1-C_4alkyl, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$ or SO_2R^b;

Z binds to aryl, Het^1, Het^4 or T and one of the following: Q, Het^2, R or Het^3, and represents a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 6 carbon atoms wherein said alkyl group may optionally be interrupted or ended by O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2, optionally consists only of one of the following: O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a , SO_2NR^a, NR^aSO_2 and/or Z is optionally substituted by one or more of the following: OH, F, CN, NR^cR^c, $C(O)R^c$, OR^b, SR^c, $S(O)R^c$, SO_2R^c, phenyl, phenylC_1-C_3alkyl, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, NR^aR^a, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, OR^b;

Q represents a saturated or unsaturated non-aromatic monocyclic ring composed of 3, 4, 5, 6, 7, 8 carbon atoms, which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R represents a phenyl group which is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$,

$NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

aryl represents a phenyl group which binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide;

T binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide, and represents a bicyclic aromatic or partly aromatic carbocyclic ring composed of 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 carbon atoms, and where it is the aromatic part of the bicyclic ring that binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide;

Het^1 binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, and represents an aromatic 3-10 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen and sulfur;

Het^2 represents a saturated or unsaturated non-aromatic 3-10 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, and wherein the ring optionally is substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^3 represents an aromatic 3-10 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen and sulfur, and which is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^4 binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, and represents an aromatic or partly aromatic 6-10 membered bicyclic ring in which one or more of the atoms in

the ring optionally is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen and sulfur, and where it is the aromatic part of the bicyclic ring that binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide;

R^a independently represents H or a straight or branched, saturated or unsaturated C_1-C_4alkyl chain optionally substituted by one or more F;

R^b independently represents a straight or branched, saturated or unsaturated C_1-C_4alkyl chain optionally substituted by one or more F;

R^c independently represents H or a straight or branched, saturated or unsaturated C_1-C_3alkyl chain optionally substituted by one or more F.

Further aspect 2. A compound according to further aspect 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

cycloalkyl or heterocyclyl each optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

phenyl or heteroaryl each optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

cycloalkylY or heterocyclylY wherein cycloalkyl or heterocyclyl each optionally is substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

phenylY or heteroarylY wherein phenyl or heteroaryl each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

R^2 represents

phenyl which is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$.

Further aspect 3. A compound according to further aspect 2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further aspect 4. A compound according to further aspect 3 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$.

Further aspect 5. A compound according to further aspect 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b,

$S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Furhter aspect 6. A compound according to further aspect 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further aspect 7. A compound according to further aspect 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$, and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b,

SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further aspect 8. A compound according to further aspect 2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further aspect 9. A compound according to further aspect 2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further aspect 10. A compound according to further aspect 2 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$, and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further aspect 11. A compound according to further aspect 3 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further aspect 12. A compound according to further aspect 3 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further aspect 13. A compound according to further aspect 3 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$, and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further aspect 14. A compound according to further aspect 4 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further aspect 15. A compound according to further aspect 4 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further aspect 16. A compound according to further aspect 4 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvent of such a salt,

wherein

R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Further aspect 17. A compound according to further aspect 1 in which R^1 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, *tert*-butyl, 2-methoxyethyl, 6-aminopyridin-3-ylmethyl, 6-difluoromethoxyphenyl or 6-difluoromethoxybenzyl;
R^2 is selected from phenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl or 4-trifluoromethylphenyl; and
R^3 is selected from 4-methoxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 4-isopropoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-hydroxymethylphenyl, 1-benzyloxyphenyl, 4-cyclohexylphenyl, 4-morpholin-4-ylphenyl, 4-piperidin-1-ylphenyl, 4-pyrrolidin-1-ylphenyl, 4-azepan-1-ylphenyl, 4-benzylpiperazin-1-ylphenyl, 4-(*tert*butoxycarbonylamino)phenyl, 4-(*N*-acetylsulfonamide)phenyl, 2-dimethylaminocarbonyl-1-benzofuran-5-yl, 2-acetyl-1-benzofuran-5-yl, 2-*tert*butoxycarbonyl-1-benzofuran-5-yl, 2-carboxy-1-benzofuran-5-yl, 1-benzofuran-5-yl, 2-ethoxycarbonyl-3-methyl-1-benzothiophene-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, 5-cyclohexyl-2-methoxyphenyl, 3-chloro-4-morpholin-4-ylphenyl, 2,5-diethoxy-4-morpholin-4-ylphenyl, 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl, 2-methylaminocarbonyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-6-yl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl, 2-*tert*butoxycarbonyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-6-yl, 5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl, 2-thioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl, 1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione-5-yl, 1*H*-benzimidazol-2-yl, 1*H*-1,2,4-triazol-3-yl, 3-morpholin-4-yl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl or 5-methyl-1-phenyl-pyrazol-3-yl.

Further aspect 18. A compound selected from one or more of the following:
2-*tert*-butyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide
2-*tert*-butyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide
2-*tert*-butyl-5-phenyl-4-[(4-piperidin-1-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide
2-*tert*-butyl-4-[(4-isopropoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-butyl-5-phenyl-4-[(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

tert-butyl {4-[(2-*tert*-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]phenyl}carbamate

4-[(4-isopropoxyphenyl)amino]-2-isopropyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-isopropyl-5-phenyl-4-[(4-piperidin-1-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-azepan-1-ylphenyl)amino]-2-*tert*-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-isopropyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-butyl-4-[(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

tert-butyl 6-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate

2-butyl-4-[(3-chloro-4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-(3-chlorophenyl)-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-ethyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)amino]-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-butyl-4-[(4-methoxyphenyl)(methyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(4-hydroxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-(1H-indol-5-ylamino)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-N,N-dimethyl-1-benzofuran-2-carboxamide

2-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-(3-chlorophenyl)-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-phenyl-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-{[4-(benzyloxy)phenyl]amino}-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-{[4-(4-benzylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-(1-benzofuran-5-ylamino)-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-(4-chlorophenyl)-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-phenyl-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylamino)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(6-methoxypyridin-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-phenyl-4-[(2-thioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-methyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-methoxyphenyl)amino]-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-cyclohexylphenyl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-(2-methoxyethyl)-5-phenyl-4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-fluorophenyl)amino]-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-[(6-aminopyridin-3-yl)methyl]-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

N-({4-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)acetamide

ethyl 5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-3-methyl-1-benzothiophene-2-carboxylate

5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1-benzofuran-2-carboxylic acid

tert-butyl 5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1-benzofuran-2-carboxylate

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-ethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-(2-methoxyethyl)-4-[(3-morpholin-4-yl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

ethyl 5-{[2-(2-methoxyethyl)-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl]amino}-3-methyl-1-benzothiophene-2-carboxylate

4-[(5-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-hydroxyphenyl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-(1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-[(6-aminopyridin-3-yl)methyl]-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-methyl-4-[(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-phenyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ylamino)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

2-butyl-4-[(2,5-diethoxy-4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-(2-methoxyethyl)-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

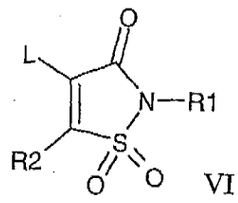
2-ethyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

6-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-*N*-methyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-carboxamide

4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

tert-butyl 6-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1-benzofuran-2-carboxylate,
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt.

Further aspect 19. A process for the preparation of a compound according to any one of further aspects 1-18, wherein R^1, R^2 or R^3 are as defined in claim 1, comprising the step of reacting
a compound of formula VI,



VI

wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1 and L is a leaving group such as Cl, Br, I, methanesulfonate or trifluoromethanesulfonate, with a compound of formula VII,

R^3NH_2 VII

wherein R^3 is as defined in claim 1, optionally in the presence of an inert organic solvent such as dimethylformamide.

Further aspect 20. A pharmaceutical formulation comprising a compound according to any one of further aspects 1-18 in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.

Further aspect 21. A compound according to any one of further aspects 1-18 for use in therapy.

Further aspect 22. The use of a compound according to any of further aspects 1-18 for the manufacture of a medicament for the modulation of the nuclear hormone receptors LXR α and/or β.

Further aspect 23. The use of a compound according to any one of further aspects 1-18 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular disease.

Further aspect 24. The use of a compound according to any one of further aspects 1-18 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of atherosclerosis.

Further aspect 25. The use of a compound according to any one of further aspects 1-18 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of hypercholesterolemia.

Further aspect 26. The use of a compound according to any one of further aspects 1-18 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport.

Further aspect 27. The use of a compound according to any one of further aspects 1-18 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption.

Further aspect 28. The use of a compound according to any one of further aspects 1-18 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels.

Further aspect 29. The use of a compound according to any one of further aspects 1-18 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels.

Further aspect 30. The use of a compound according to any one of further aspects 1-18 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of inflammatory conditions.

Further aspect 31. The use of a compound according to any one of further aspects 1-18 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of Alzheimer´s disease.

Further aspect 32. The use of a compound according to any one of further aspects 1-18 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of arteriosclerosis.

Further aspect 33. The use of a compound according to any one of further aspects 1-18 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of type 2 diabetes.

Further aspect 34. The use of a compound according to any one of further aspects 1-18 in the manufacture of a medicament the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for improving HDL function.

Further aspect 35. The use of a compound according to any one of further aspects 1-18 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of lipid disorders (dyslipidemia) whether or not associated with insulin resistance.

Further aspect 36. A method of treating and/or preventing lipid disorders (dyslipidemia) whether or not associated with insulin resistance comprising the administration of a compound according to any one of further aspects 1-18 to a mammal in need thereof.

Further aspect 37. A method for treatment and/or prophylaxis of cardiovascular disease comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of further aspects 1-18.

Further aspect 38. A method of treating and/or preventing atherosclerosis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I according to any one of further aspects 1-18 to a mammal in need thereof.

Further aspect 39. A method for treatment and/or prophylaxis of hypercholesterolemia comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of further aspects 1-18.

Further aspect 40. A method for treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of further aspects 1-18.

Further aspect 41. A method for treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of further aspects 1-18.

Further aspect 42. A method for treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of further aspects 1-18.

Further aspect 43. A method for treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of further aspects 1-18.

Further aspect 44. A method for treatment and/or prophylaxis of inflammatory conditions comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of further aspects 1-18.

Further aspect 45. A method for treatment and/or prophylaxis of Alzheimer´s disease comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of further aspects 1-18.

Further aspect 46. A method for treatment and/or prophylaxis of arteriosclerosis comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of further aspects 1-18.

Further aspect 47. A method for treatment and/or prophylaxis of type 2 diabetes comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of further aspects 1-18.

Further aspect 48. A method for treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for improving HDL function comprising administering to a mammal, including man, in

need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of further aspects 1-18.

For the further aspects 1-48 above the definitions mentioned hereinbefore or the following definitions shall apply:

The term "X" denotes a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 6 carbon atoms wherein said alkyl group may optionally be interrupted by O, S, S(O), SO_2, C(O), NR^a, OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, SO_2NR^a or NR^aSO_2.

The term "Y" denotes a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 3 carbon atoms wherein said alkyl group binds to nitrogen in 2-position in the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, and may optionally be interrupted or ended by O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$, NR^c and/or Y is optionally substituted by one or more of the following: OH, F, CN, NR^aR^a, C_1-C_4alkyl, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$ or SO_2R^b. In the definition of "Y" the term "ended by O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$, NR^c" means that the alkyl group has as the last position O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$ or NR^c before it binds further to phenyl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocyclyl.

The term "Z" denotes a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 6 carbon atoms wherein said alkyl group binds to aryl, Het^1, Het^4 or T and one of the following: Q, Het^2, R or Het^3, and may optionally be interrupted or ended by O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2, optionally consists only of one of the following: O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2 and/or Z is optionally substituted by one or more of the following: OH, F, CN, NR^cR^c, $C(O)R^c$, OR^b, SR^c, $S(O)R^c$, SO_2R^c, phenyl, phenylC_1-C_3alkyl, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, NR^aR^a, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, OR^b. In the definition of "Z" the term "ended by O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2" means that the alkyl group has as the last position O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a or NR^aSO_2 before it binds further to aryl, Het^1, Het^4, T, Q, Het^2, R or Het^3.

The term "Q" denotes a saturated or unsaturated non-aromatic monocyclic ring composed of 3, 4, 5, 6, 7, 8 carbon atoms, which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$. Examples of such Q include but are not limited to but is not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctanyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclopentadienyl, cyclohexadienyl and cyclooctadienyl.

The term "R" denotes a phenyl group which is optionally substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

The term "T" denotes a bicyclic aromatic or partly aromatic carbocyclic ring composed of 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 carbon atoms. T binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide through the aromatic part of the bicyclic ring.

The term "C_1alkyl" denotes an alkyl group having 1 carbon atom. An example of said alkyl includes, but is not limited to, methyl.

The term "C_1-C_3alkyl" denotes a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 3 carbon atoms.

The term "C_1-C_4alkyl" denotes a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 4 carbon atoms.

The term "cycloalkyl" denotes a saturated or unsaturated non-aromatic monocyclic ring composed of 3, 4, 5, 6, 7, 8 carbon atoms, and includes but is not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctanyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclopentadienyl, cyclohexadienyl and cyclooctadienyl.

The term "heterocyclyl" denotes a saturated or unsaturated non-aromatic 3-8 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur. The term "sulfur" shall be understood to include sulphoxide (S(O)) and sulphone (SO_2). The term "nitrogen" shall be understood to include nitrogen oxide (NO).

The term "heteroaryl" denotes an aromatic 3-8 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen and sulfur. The term "sulfur" shall be understood to include sulphoxide (S(O)) and sulphone (SO_2). The term "nitrogen" shall be understood to include nitrogen oxide (NO).

The term "aryl" denotes a phenyl group which binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide.

The term "Het^1" denotes an aromatic 3-10 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen and sulfur. The term "sulfur" shall be understood to include sulphoxide (S(O)) and sulphone (SO_2). The term "nitrogen" shall be understood to include nitrogen oxide (NO). Het^1 binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide.

The term "Het^2" denotes a saturated or unsaturated non-aromatic 3-10 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, and wherein the ring optionally is substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$,

$NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$. The term "sulfur" shall be understood to include sulphoxide (S(O)) and sulphone (SO_2). The term "nitrogen" shall be understood to include nitrogen oxide (NO).

The term "Het^3" denotes an aromatic 3-10 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen and sulfur, and which is substituted by one or more of the following: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$. The term "sulfur" shall be understood to include sulphoxide (S(O)) and sulphone (SO_2). The term "nitrogen" shall be understood to include nitrogen oxide (NO).

The term "Het^4" denotes an aromatic or partly aromatic 6-10 membered bicyclic ring in which one or more of the atoms in the ring optionally is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen and sulfur. Het^4 binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide through the aromatic part of the bicyclic ring. The term "sulfur" shall be understood to include sulphoxide (S(O)) and sulphone (SO_2). The term "nitrogen" shall be understood to include nitrogen oxide (NO).

R^a independently represents H or a straight or branched, saturated or unsaturated C_1-C_4alkyl chain optionally substituted by one or more F.

R^b independently represents a straight or branched, saturated or unsaturated C_1-C_4alkyl chain optionally substituted by one or more F.

R^c independently represents H or a straight or branched, saturated or unsaturated C_1-C_3alkyl chain optionally substituted by one or more F.

The invention is illustrated, but not limited, by the following Examples.

The naming of the compounds in this patent application was made either using a program from ACD Labs (version 6.0/Name, 6.0 Name Batch or labs 8.0/Name) or using the function Autonom 2000 Name in the program Isis Draw.

Examples

Abbreviations

AcOH	acetic acid
DCM	dichloromethane
DMF	*N, N'*-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
HOBt	1*H*-1,2,3-benzotriazole-1-ol
HPFC	high performance flash chromatography
HPLC	high performance liquid chromatography
LC-MS	liquid chromatography mass spectroscopy
MeCN	acetonitrile
MeOH	methanol
NMR	nuclear magnetic resonance
TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
UV	ultra violet
rt	room temperature
h	hour(s)
mins	minutes
b	broad
bs	broad singlet
d	doublet

dd	double doublet
m	multiplet
s	singlet
t	triplet

General Experimental Procedures

Phase Separator from IST was used. Flash column chromatography employed normal phase silica gel 60 (0.040-0.063 mm, Merck) or IST Isolute®SPE columns normal phase silica gel or Biotage Horizon HPFC System or a Horizon TM flash system using silica FLASH+ HPFC Cartridges. HPLC purifications were performed on either a Gilson preparative HPLC system with a UV triggered fraction collector, equipped with an ACE C8 5 µm 250 mm x 20 mm column, or a Kromasil C18 column, or on a Waters preparative HPLC system equipped with a Kromasil C8 10 µm 250 mm x 21.2 mm column, or on a Waters preparative HPLC system equipped with an ACE C8 5 µm 250 mm x 50 mm column or an ACE C8 5 µm 250 mm x 20 mm column, or on a Waters FractionLynx HPLC system with a mass triggered fraction collector, equipped with a ACE C8 5µm 100 mm x 21.2 mm column; using MeCN/ NH_4OAc buffer system with a gradient from 100% mobilphase A (5% MeCN + 95% 0.1 M NH_4OAc) to 100% mobilphase B (100% MeCN) unless otherwise stated. ^1H NMR and ^{13}C NMR measurements were performed on a BRUKER ACP 300 or on a Varian Unity Plus 400, 500 or 600 spectrometer, operating at ^1H frequencies of 300, 400, 500, 600 MHz, respectively, and ^{13}C frequencies of 75, 100, 125 and 150 MHz, respectively. Chemical shifts are given in δ values (ppm) with the solvents used as internal standard, unless otherwise stated. Microwave heating was performed using single node heating in a Smith Creator or Emrys Optimizer from Personal Chemistry, Uppsala, Sweden. Mass spectral data were obtained using a Micromass LCT or Waters Q-Tof micro system and, where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected.

Pyridine N-oxides are prepared by oxidizing the corresponding pyridine compounds with an oxidizing agent such as metachloroperbenzoic acid (MCPBA) in an inert organic solvent such as DCM at rt for 2-24 h.

Synthesis

Starting Material and Intermediates

N-(*tert*-Butyl)-1-phenylmethanesulfonamide

The title compound can be prepared as described in the reference below:

Org. Biomol. Chem., 2003, 19, 3390-3395

2-*tert*-Butyl-4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

Potassium *tert*-butoxide (0.845g, 10.56mmol) was added to a solution of N-(*tert*-butyl)-1-phenylmethanesulfonamide (1.2g, 5.28mmol) and diethyl oxalate (0.85mL, 6.33mmol) in THF (8mL) and the mixture was heated at 150°C for 15 mins in a microwave reactor. The reaction mixture was acidified with 1M HCl, the THF was evaporated and the residue was extracted with DCM. The mixture was evaporated, the residue was triturated in petroleum ether and the solvent was decanted to give the title compound (7g, 63%) as a solid; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44-7.32 (m, 5H), 3.90 (br s, 1H), 1.36 (s, 9H); Mass Spectrum: $M\text{-}H^+$ 280

2-*tert*-Butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

Oxalyl chloride (3.39g, 2.71mmol) was added dropwise to a solution of 2-*tert*-butyl-4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (5g, 17.77mol) and DMF (15mL) in DCM (220mL) at 0°C. The reaction mixture was then heated at 50°C for 4 h, concentrated and the residue was diluted with EtOAc and washed with water, then brine and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography, using a 98:2 mixture of petroleum ether and EtOAc as eluant. The product containing fractions were evaporated, the residue was triturated in petroleum ether and the solvent was decanted to give the title compound (3.9g, 74%) as a solid; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97-7.92 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 3H), 1.75 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 156.5, 142.8, 132.3, 129.3, 128.8, 123.4, 63.0, 27.7.

N-Ethyl-1-phenylmethanesulfonamide

The title compound can be prepared as described in the reference below:

Orazi, Orfeo O.; Corral, Renee A.; Bravo, Rodolfo; J. Heterocycl. Chem.; 23; 1986; 1701-1708.

2-Ethyl-4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

N-Ethyl-1-phenylmethanesulfonamide (20g) was divided into batches of 0.5g each and taken in an 8mL vial. To each vial was added potassium tert-butoxide (0.426g, 3.8mmol), ethyl oxalate (0.408mL, 3.01mmol) and dry THF (4mL). Each vial was heated in a microwave reactor at 145°C under pressure for 20 mins. Reaction mixture from all the vials were combined and treated with 1.5 N HCl (75mL) and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water (3 x 25mL) and brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated. A small amount of the DCM was added to the solid residue and stirred well. Filtration gave nearly pure title compound (21g, 82.6%) as off-white solid; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.8 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.3-7.5 (m, 3H), 7.9 – 8.0 (m, 2H).

4-Chloro-2-ethyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-Ethyl-4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (5g, 19.76mmol) was dissolved in dry DCM (250mL) and cooled to 0°C under N_2. Dry DMF (15mL) was added, followed by oxalyl chloride (3mL, 34.4mmol). The ice-bath was removed and the mixture was refluxed at 50°C under N_2 for 4 h. The reaction mixture was evaporated and the residue was diluted with EtOAc and washed with water (3 x 25mL) and brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated. Another (16g, 63.24mmol) of 2-ethyl-4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide was dissolved in dry DCM (500mL) and cooled to 0°C under N_2. Dry DMF (20mL) was added followed by oxalyl chloride (9 mL, 103.2 mmol). The ice-bath was removed and the mixture was refluxed at 50°C under N_2 for 4 h. The reaction mixture was evaporated and the residue was diluted with EtOAc and washed with water (3 x 50mL) and brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated where by red solid was obtained. The crude material from both batches were combined and purified by column chromatography on silica gel using 2.5-3 % EtOAc in petroleum ether as eluant, and recrystallised from MeOH to give the title compound (15.7g, 70%) as a white solid; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.42 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 3.84 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 7.6 – 7.7 (m, 3H), 7.9 – 8.0 (m, 2H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 272.

***N*-Butyl-1-phenylmethanesulfonamide**

The title compound can be prepared as described in the reference below:
Heterocycles, 1993, 36(4), 733-742

2-Butyl-4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

N-Butyl-1-phenylmethanesulfonamide (2.0g, 8.80mmol) was dissolved in dry DMF (13mL) under an atmosphere of nitrogen. Diethyl oxalate (1.44g, 9.83mmol) was added and the reaction mixture was cooled to 0°C using an ice-bath. Potassium *tert*-butoxide (1.25g, 11.14mmol) was added in one portion and the reaction mixture was stirred for 5 mins at 0°C, followed by 19 h at rt. The mixture was cooled in an ice-bath and HCl (2M) was carefully added to give a pH~1 of the mixture. Most of the solvents were evaporated and the residue was partitioned between HCl (2M) and EtOAc. The combined organic layers were washed with water several times, dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness. The residue was purified using preparative HPLC (ACE C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradient) to give the title compound (0.96 g, 39%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.88-7.83 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.14 (bs, 1H), 6.98-7.15 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.27-1.37 (m, 2H), 0.88 (t, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 163.1, 158.4, 132.3, 128.7, 124.2, 123.2, 37.8, 30.9, 20.2, 14.1; Mass Spectrum: M-H$^+$ 280.

2-Butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-Butyl-4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (444mg, 1.58mmol) was dissolved in dry DCM (15mL) at rt and under an atmosphere of nitrogen. Oxalyl chloride (0.15mL, 1.73mmol) was added dropwise and the reaction mixture was refluxed for 1.5 h. DMF (0.08mL) was added followed by oxalyl chloride (0.15mL, 1.73mmol) in 2 portions and the reaction mixture was refluxed for another 6 h. The solvents were evaporated and the residue was partitioned between water and DCM. The combined organic layers were washed with water and the two phases were separated using a phase separator. Evaporation of the organic phase gave the title compound (440mg, 88%) as a brown oil with approximately 95% purity according to ^{1}H-NMR and was used without further purification; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96-8.00 (m, 2H), 7.53-7.62 (m, 3H), 3.74-3.80 (t, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H), 1.39-1-50 (m, 2H), 0.98 (t, 3H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156.3, 137.1, 132.7, 129.6, 129.2, 127.6, 123.7, 40.9, 30.1, 20.1, 13.7.

***N*-Butyl-1-(3-chlorophenyl)methanesulfonamide**

A solution of (3-chlorophenyl)methanesulfonyl chloride (3.00g, 13.33mmol) in dry THF (50mL) was added dropwise to a solution of butylamine (2.63mL, 26.65mmol) in dry THF (50mL) at 0°C and under an atmosphere of nitrogen. After the addition was completed the ice-bath was removed and the mixture was stirred at rt for 1.5 h. It was evaporated and the

residue was partitioned between DCM and HCl (1M). The combined organic layers were washed with water, dried with $MgSO_4$ and evaporated to dryness to give the title compound (2.89g, 83%) as a white powder; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.42 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 4.16 (bs, 1H), 2.99-3.05 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 2H), 0.92 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 132.2, 129.0, 128.3, 127.7, 126.6, 126.4, 55.9, 41.2, 30.0, 17.3, 11.21; Mass Spectrum: M-H$^+$ 260.

2-Butyl-5-(3-chlorophenyl)-4-hydroxyisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

Diethyl oxalate (0.37mL, 2.75mmol) was added to a solution of *N*-butyl-1-(3-chlorophenyl)methanesulfonamide (600mg, 2.29mmol) in dry THF (4mL) at rt under an atmosphere of nitrogen. The mixture was cooled in an ice-bath and potassium tert-butoxide (386mg, 3.44mmol) was added. The mixture was stirred at 0°C for 1 h and then at rt for 1 h. Finally, the mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for 10 mins followed by additional 5 mins at 150°C. The reaction mixture was cooled in an ice-bath and HCl (2mL, 2M) was added. It was evaporated and the residue was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and evaporated to give a slightly beige crude solid product. The crude product was dried in vacuum for 2 days to give the title compound (0.697 g, 96%) as a beige solid with about 90% purity according to 1H-NMR. The product was used without further purification; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (bs, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 3.78 (t, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.00 (t, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.5, 142.9, 135.3, 130.4, 130.2, 127.6, 126.0, 125.6, 118.0, 40.3, 30.2, 19.9, 13.4; Mass Spectrum: M-H$^+$ 315.

2-Butyl-4-chloro-5-(3-chlorophenyl)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

Dry DMF (0.17mL, 2.21mmol) was added to a solution of 2-butyl-5-(3-chlorophenyl)-4-hydroxyisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (697mg, 2.21mmol) in dry DCM (15mL) at rt and under an atmosphere of nitrogen. Oxalyl chloride (0.37mL, 4.41mmol) was added dropwise and the mixture was heated to reflux for 2.5 h. The reaction mixture was evaporated to dryness. The residue was dissolved in EtOAc and it was washed with several portions of water, dried with $MgSO_4$, and evaporated to give the title compound (685mg, 84%) as a brown oil which was used without further purification; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (t, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.50-7.55 (t, 1H), 3.79 (t, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H),

1.39-1.51 (m, 2H), 1.00 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5, 155.9, 142.4, 135.8, 132.8, 131.0, 129.0, 127.3, 125.1, 41.0, 30.4, 20.1, 13.7.

_N_-Ethyl-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methanesulfonamide

[[4-(Trifluoromethyl)phenyl]methyl]sulfonyl chloride (0.60g, 2.32mmol) was added dropwise to a saturated solution of ethylamine in THF (10mL). The mixture was stirred at room temperature for 1h. It was evaporated and the residue was dissolved in DCM and the resulting mixture was washed with 5% HCl, dried and evaporated to give the title compound (0.49g, 79%) as a solid; ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (bs, 1H), 3.08-3.14 (m, 2H), 1.19 (t, 3H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 265.

2-Ethyl-4-hydroxy-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

Potassium tert-butoxide (0.309g, 1.83mmol) was added to a solution of *N*-ethyl-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methanesulfonamide (0.49g, 1.83mmol) and diethyl oxalate (0.322g, 2.20mmol) in THF (4mL) at 0°C. The mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for 10 mins. HCl (1M, 2 mL) was added dropwise to the mixture at 0°C. It was evaporated and the residue was extracted with DCM. The organic layer was dried and evaporated to give the title compound (0.480g, 81%) as a solid; ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 3.87 (q, 2H), 1.49 (t, 3H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 320.

4-Chloro-2-ethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

Oxalyl chloride (0.379g, 2.99mmol) was added dropwise to a solution of 2-ethyl-4-hydroxy-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.480g, 1.49mmol) and DMF (0.109g, 1.49mmol) in DCM (12mL). The mixture was refluxed for 1h. It was evaporated and water was added. The resulting mixture was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were washed with brine and evaporated to give the title compound (0.306 g, 71 %) as a solid; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 8.07-8.11 (m, 4H), 3.81 (q, 2H), 1.33 (t, 3H).

N-Butyl-1-(4-chlorophenyl)methanesulfonamide

n-Butylamine (3.25g, 44.43mmol) was dissolved in THF (25mL) and it was then cooled in an ice-bath. ((4-Chlorophenyl)methyl)sulfonyl chloride (5.0g, 22.21mmol) in THF (25mL) was dropped in. The cooling-bath was removed after the addition. The mixture was stirred for 2 h and then evaporated to dryness. DCM (50mL) was added to the residue. It was washed with

HCl (5%, 10mL), water (30mL x 3) and brine (20mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the title compound (5.43g, 93%) as a solid; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.11 (bt, 1H), 2.99 (dd, 2H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 0.90 (t, 3H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 260.

2-Butyl-5-(4-chlorophenyl)-4-hydroxyisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The reaction was done in two vials. In each vial: N-butyl-1-(4-chlorophenyl)methanesulfonamide (0.5g, 1.91mmol) was dissolved in THF (3mL). Ethyl oxalate (0.335g, 2.29mmol) was added. The mixture was cooled in an ice-bath. Potassium tert-butoxide (0.28g, 2.48mmol)) was added under nitrogen atmosphere. The mixture was heated in a microwave reactor at 150 °C for 10 mins. It was then cooled in an ice-bath. HCl (10%, ca.1mL) was added, pH~1. The mixtures of the two vials were combined and evaporated to remove THF. It was then extracted with DCM (20mL). The extract was dried ($MgSO_4$) and evaporated. Column chromatography (ISOLUTE SI, 20 g/70 mL) of the residue, eluting with heptane, then EtOAc:heptane (20:80), gave fraction A (0.9g, containing ca. 60% of the title compound) and fraction B (0.035g, the title compound). ^{1}H NMR (400 MHz, THF-d_8): δ 7.92 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 3.68 (t, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 0.97 (t, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, THF-d_8): 159.2, 146.7, 135.4, 129.8, 129.4, 125.6, 117.7, 39.8, 31.2, 20.6, 13.7. Mass Spectrum: M-H$^+$ 314.

2-Butyl-4-chloro-5-(4-chlorophenyl)isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

2-Butyl-5-(4-chlorophenyl)-4-hydroxyisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide (0.9g, ca. 60%, 1.71mmol) was dissolved in DCM (50mL). DMF (0.13mL) was added. Under nitrogen atmosphere, oxalyl chloride (0.434g, 3.42mmol) was dropped in. The mixture was then heated to reflux for 2 h and then evaporated to dry. Water (30mL) was added into the residue. It was then extracted with DCM (20mL x 3). The extracts were combined and washed with water (50mL x 3) and brine (20mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was then purified by column chromatography (ISOLUTE SI, 20 g/70 mL), eluting with DCM:heptane (25:75), to give the title compound (0.496g, 87%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 3.76 (t; 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 0.98 (t, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.8, 142.4, 139.0, 130.2, 129.9, 127.7, 121.8, 40.8, 30.2, 19.9, 13.4.

***N*-(2-Methoxyethyl)-1-phenylmethanesulfonamide**

Phenylmethanesulfonyl chloride (3.0g, 15.7mmol) was dissolved in dry THF (15mL) and it was added dropwise to a solution of 2-methoxyethylamine (2.36g, 31.5mmol) in dry THF (50mL) at 0°C. After addition the ice-bath was removed and the reaction was stirred at rt for 2.5 h. The solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in DCM. The mixture was washed with one portion of 5% aqueous HCl, several portions of water, dried through a phase separator and evaporated to give the title compound (3.58g, 94%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43-7.35 (m, 5H), 4.52 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.14-3.09 (m, 2H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 228.

4-Hydroxy-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

A solution of *N*-(2-methoxyethyl)-1-phenylmethanesulfonamide (3.5 g, 14.5 mmol) and diethyl oxalate (2.33g, 16.0mmol) in dry DMF was cooled in an ice-bath. Potassium tert-butoxide (2.17g, 18.4mmol) was added and after 5 min the ice-bath was removed and the reaction was stirred at rt for 22 h. HCl (2M, 45mL) was added to the mixture and the acidic solution was extracted 3 times with DCM. The combined organic layer was washed 4 times with water, dried through a phase separator and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC [0.1M NH_4OAc/MeCN, gradient A:B (9:1 to 1:9)] to give the title compound (0.250 g, 6%) as a solid; ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.90-7.94 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.34 (s, 3H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 282.

4-Chloro-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

Oxalyl chloride (0.185g, 1.46mmol) was added dropwise to a solution of 4-hydroxy-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.250g, 0.88mmol) in DCM (15 mL). The mixture was refluxed for 2 days and then evaporated. The residue was dissolved in water and extracted 3 times with DCM. The combined organic layer was washed 2 times with water, dried through a phase separator and evaporated to give the title compound (0.245g, 92%) as a solid; ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.94-7.97 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 3H), 3.94 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.38 (s, 3H).

N-[4-(Difluoromethoxy)benzyl]-1-phenylmethanesulfonamide

4-(Difluoromethoxy)benzyl amine (1.73g, 9.97mmol) was dissolved in THF (10mL). It was cooled in an ice-bath. Under nitrogen atmosphere, triethylamine (1.46mL, 10.46mmol) was

added and then benzylsulfonyl chloride (1.9g, 9.97mmol) in THF (10mL) was dropped in. The cooling bath was removed after the addition. The mixture was stirred for 3 h and then evaporated to dryness. DCM (50mL) was added to the residue. It was then washed with 1% HCl (15mL), water (50mL x 3) and brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the title compound (3.01g. 92%) as a solid; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.40 (m, 5H), 7.26 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.49 (t, 1H), 4.36 (bt, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.10 (d, 2H); Mass Spectrum: $M\text{-}H^+$ 326.

2-[4-(Difluoromethoxy)benzyl]-4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

N-[4-(Difluoromethoxy)benzyl]-1-phenylmethanesulfonamide (0.6g, 1.83mmol) and ethyl oxalate (0.32g, 2.20mmol) were mixed in THF (4mL, dry). Under an atmosphere of nitrogen, potassium tert-butoxide (0.27g, 2.38mmol) was added and the reaction mixture was heated in a microwave reactor at 150 °C for 10 mins and then at 150 °C for 5 mins. The mixture was then cooled in an ice-bath and HCl (10%,1mL) was added, pH~1. The mixture was evaporated to remove THF and the residue was extracted with DCM (20mL). The extract was dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the crude product (0.634g). It was used in the next step without further purification.

4-Chloro-2-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

2-[4-(Difluoromethoxy)benzyl]-4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide (0.98g, ca.60% purity, 1.80mmol)) was dissolved in DCM (40mL) and DMF (0.14mL) was added. Under an atmosphere of nitrogen, oxalyl chloride (0.46g 3.61mmol) was dropped in. The mixture was then heated to reflux for 5 h and then evaporated to dryness. Water (20mL) was added and the reaction mixture was extracted with DCM (20mL x 3). The extracts were combined and washed with water (50mL x 3) and brine (20mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was purified by column chromatography (ISOLUTE SI, 20 g/70 mL), eluting with DCM: heptane (30:70), to give the title compound (0.442g, 62%) as a semi-solid; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (d, 2H), 7.48-7.58 (m, 5H), 7.11 (d, 2H), 6.51 (t, 1H), 4.86 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.8, 151.2, 143.5, 132.5, 130.8, 130.5, 129.4 , 128.8 , 127.2, 123.2, 119.5, 115.7 (t), 43.1.

N-Isopropyl-1-phenylmethanesulfonamide

The title compound can be prepared as described in the reference below:

Orazi, Orfeo O.; Corral, Renee A.; Bravo, Rodolfo; J.Heterocycl.Chem.; 23; 1986; 1701-1708.

4-Chloro-2-isopropyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

Step A. **Methyl[(benzylsulfonyl)(isopropyl)amino](oxo)acetate**

A mixture of N-isopropyl-1-phenylmethanesulfonamide (1.0g, 4.7mmol) and methyl oxalyl chloride (2.0 mL, 21,6 mmol) was heated at 120°C for 1h. Evaporation gave methyl[(benzylsulfonyl)(isopropyl)amino](oxo)acetate which was used directly in the next step without any purification.

Step B. **4-Hydroxy-2-isopropyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide**

Potassium *tert*-butoxide (1.5g, 13.4mmol) was added to a solution of crude methyl[(benzylsulfonyl)(isopropyl)amino](oxo)acetate (2.0g, 21.6mmol) in DMF (15mL). After 17 h the mixture was evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography using a 4:1 mixture of EtOAc and MeOH as eluant, to give the title compound (0.5g, 40%) as a solid.

Step C **4-Chloro-2-isopropyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide**

DMF (25mL) and oxalyl chloride (0.2mL, 2.29mmol) were added separately to a solution of 4-hydroxy-2-isopropyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.5g, 1.87mmol) in DCM (25mL) at 0 °C. The reaction mixture was then heated at 50°C for 4h, water was added and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, then brine and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography using a 4:1 mixture of hexane and EtOAc as eluant to give the title compound (0.25 g, 46 %) as a solid; ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10-7.94 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 3H), 4.50 (sep, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).

4-Hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

The title compound can be prepared as described in the reference below:

J.Org.Chem., 1984, 49(12), 2212-2217.

4-Chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

Dry DMF (1.2ml) was added dropwise to a mixture of oxalyl chloride (4.96g, 39.1mmol) and 4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (2.2g, 9.77mmol) in DCM. The resulting solution was heated under reflux until it turned orange. The mixture was then cooled

to room temperature and filtered affording the title compound (1.18g, 50%) as white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 7.41-7.54 (m, 3H), 7.77-7.80 (m, 2H), 12.70 (br.s, 1H); ^{13}C-NMR (100MHz, d_6-DMSO): δ 126.1, 127.1, 128.3, 129.9, 130.6, 144.9, 162.2.

4-Chloro-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

A solution of 4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (2.0g, 8.21mmol) and MeI (3.5g, 24.6mmol) in DMF (30ml) was cooled with an ice bath, and anhydrous potassium carbonate (1.13g, 8.21mmol) was added. The mixture was then allowed to warm to rt and stirred for 21h. Water (60ml) was added and the white precipitate formed, was filtered off and washed with water. Toluene was added to the precipitate and the mixture was evaporated and the residue was dried for three days under vacuum to give the title compound (2.2g, 102%) containing traces of water and toluene. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.23 (s, 3H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.86-7.88 (m, 2H); ^{13}C-NMR (100MHz, CD_3CN): δ 24.5, 123.8, 1291, 129.5, 130.7, 133.0, 143.1, 157.6.

***tert*-Butyl (5-{[4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenylisothiazol-2(3*H*)-yl]methyl}pyridin-2-yl)carbamate**

(4–Piperazin-1-ylphenyl)amine (0.42g, 2.3mmol) was added to an ice cold solution of 4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.57g, 2.3mmol) in DMF (4ml) and the mixture was stirred for 1h. *tert*-Butyl[5-(bromomethyl)pyridin-2-yl]carbamate (0.67g, 2.3mmol) and anhydrous poatassium carbonate (0.32g, 2.3mmol) were added. The reaction mixture was stirred over night, concentrated and the residue was dissolved in DCM. The mixture was washed with water and concentrated and the residue was purified using preparative HPLC to give the title compound (0.22g, 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 1.42 (s, 9H), 3.10-3.11 (m, 4H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.71-3.74 (m, 4H), 3.78-3.84 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 5H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).

***tert*-Butyl (5-{[4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenylisothiazol-2(3*H*)-yl]methyl}pyridin-2-yl)carbamate**

[4-[Difluoromethoxy)phenyl]amine (0.27g, 1.7mmol) was added to an ice cold solution of 4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.41g, 1.7mmol) in DMF (4ml) and the mixture was stirred for 1h. *tert*-Butyl[5-(bromomethyl)pyridin-2-yl]carbamate (0.48g,

1.7mmol) and anhydrous poatassium carbonate (0.23g, 1.7mmol) were added. The reaction mixture was stirred over night, concentrated and the residue was dissolved in DCM. The mixture was washed with water and concentrated and the residue was purified using preparative HPLC to give the title compound (0.12g, 13%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 1.41 (s, 9H), 3.77 (dd, 2H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.27 (t, 1H), 7.39-7.45 (m, 5H), 7.48 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (dd, 2H), 9.57 (s, 1 H), 11.18 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H$^+$ 573.

4-{[4-(Benzyloxy)phenyl]amino}-2-*tert*-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-Butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.3g, 1 mmol), 4-benzyloxyaniline hydrochloride (0.307g, 1.3 mmol) and TEA (0.304g, 3 mmol) was dissolved in dry DMSO (10 ml). The reaction was heated at 110 °C for 25 min in a microwave reactor. The reaction mixture was diluted with water (200 ml) and extracted with EtOAc (200 ml), the organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography using a 65:35 mixture of heptane:EtOAc as eluant to give the title compound (0.345 g, 75 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.30 (m, 5H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 5H), 6.65-6.55 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 1.78 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 160.2, 156.3, 136.9, 131.2, 129.6, 129.0, 128.8, 128.2, 128.1, 127.5, 125.1, 123.9

1-(5-Amino-1-benzofuran-2-yl)ethanone

Iron powder (0.680g, 12.19mmol) was added in portions to a solution of 1-(5-nitro-1-benzofuran-2-yl)ethanone (0.500g, 2.44mmol) and NH_4Cl (0.652g, 12.19mmol) in EtOH (15mL) and water (4mL) and the mixture was refluxed for 1 h. The mixture was filtered through Celite and washed out with DCM. The solvents were evaporated and the residue was dissolved in DCM. The organic layer was washed with water, dried through a phase separator and evaporated. The product was purified by silica gel column chromatography using a EtOAc/hexane/MeOH (49:49:2) as eluant, to give the title compound (0.232g, 54%) as a yellow solid; ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.50 (ds, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 2.54 (s, 3H); Mass Spectrum: M+H$^+$ 176.

***tert*-Butyl 5-amino-1-benzofuran-2-carboxylate**

The title compound can be prepared as described in J.Med.Chem. 2000 43(14) 2675-84.

***tert*-Butyl [5-(bromomethyl)pyridin-2-yl]carbamate**

The title compound was prepared as described in the reference below:

WO0066557, Linschoten, M. et al, AstraZeneca AB, Nov. 9. 2000.

Example 1

2-*tert*-Butyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

A solution of 2-*tert*-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.400g, 1.33mmol) and 4-morpholinoaniline (0.476g, 2.67mmol) in DMF (4mL) was heated at 140°C for 15 mins in a microwave reactor. EtOAc was then added, and the resulting mixture was washed with brine and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography using a 1:1 mixture of petroleum ether and EtOAc as eluant, to give the title compound (0.328g, 56%) as a solid; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.18 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 6.62 (d, 2H), 6.52(d, 2H), 3.83 (t, 4H), 3.00 (t, 4H), 1.79 (s, 9H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 440.

Example 2

2-*tert*-Butyl-5-pheny 4-[(4-piperidin-1-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

A solution of 2-*tert*-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.150g, 0.50mmol) and 4-piperidinoaniline (0.176g, 1.00mmol) in DMF (2mL) was heated at 120°C for 15 mins in a microwave reactor. EtOAc was then added and the resulting mixture was washed with brine and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography using a 9:1 mixture of petroleum ether and EtOAc as eluant, to give the title compound (0.110g, 50%) as a solid; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22-7.18 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 5H), 6.58 (d, 2H), 6.54 (d, 2H), 3.02 (t, 4H), 1.80 (s, 9H), 1.70-1.62 (m, 4H), 1.58-1.54(m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 160.3, 149.9, 131.3, 129.6, 128.8, 128.1, 127.8, 125.3, 123.5, 116.3, 109.4, 61.9, 51.1, 27.9, 25.7, 24.4; Mass Spectrum: M+H$^+$ 440.

Example 3

2-*tert*-Butyl-4-[(4-isopropoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

A solution of 2-*tert*-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.150g, 0.50mmol) and 4-isopropoxyaniline (0.151g, 1.00mmol) in MeCN (2mL) was heated at 120°C for 35 mins in a microwave reactor. The mixture was evaporated and the residue was

purified by silica gel column chromatography using a 5:1 mixture of petroleum ether and EtOAc as eluant, to give the title compound (0.100g, 48%) as a solid; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20-7.14 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.48 (d, 2H), 4.34 (sep, 1H), 1.77 (s, 9H), 1.22 (d, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 160.1, 155.5, 131.4, 129.7, 129.3, 128.9, 128.1, 125.2, 124.1, 116.1, 109.9, 70.5, 61.9, 27.9, 22.0; Mass Spectrum: M-H$^+$ 414.

Example 4

2-*tert*-Butyl-4-[(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

A solution of 2-*tert*-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.150g, 0.50mmol), 6-morpholin-4-ylpyridin-3-amine (0.108g, 0.60mmol) and TEA (0.06mL, 0.60mmol) in MeCN (2mL) was heated at 140°C for 1h in a microwave reactor. The mixture was evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography using a 3:1 mixture of EtOAc and petroleum ether as eluant, to give the title compound (0.038g, 17%) as a solid; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 7.24-7.1.5 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 3.75 (t, 4H), 3.33 (t, 4H), 1.77 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 159.9, 157.5, 142.9, 131.6, 131.9, 130.0, 129.1, 128.3, 124.7, 124.2, 110.2, 105.9, 66.7, 62.1, 46.1, 27.9; Mass Spectrum: M+H$^+$ 443.

Example 5

2-Ethyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

A solution of 4-chloro-2-ethyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.217g, 0.80mmol) and 4-morpholinoaniline (0.285g, 1.60mmol) in DMF (2.0mL) was heated at 110°C for 15 mins in a microwave reactor. The mixture was purified by preparative HPLC (C8 50x250, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradient) which gave impure product. Repurification was done by preparative HPLC (C8 50x250, 0.1M NH_4OAc/MeCN, 50% MeCN isocratic) to give the title compound (0.096 g, 29%) as a solid; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22-7.16 (m 1H), 7.12-7.09 (m, 4H), 6.62-6.57 (m 2H), 6.52-6.48 (m, 2H), 3.84 (q, 2H), 3.81-3.78 (m, 4H), 2.99-2.95 (m, 4H), 1.47 (t 3H); ^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 159.4, 149.2, 131.5, 129.5, 128.9, 128.4, 128.1, 125.1, 123.6, 115.6, 109.8, 66.9, 49.7, 35.6, 14.0; Mass Spectrum: M-H$^+$ 414.

Example 6

4-[(2-Acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

A mixture of 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (300mg, 0.90mmol) and 1-(5-amino-1-benzofuran-2-yl)ethanone (387mg, 2.21mmol) in dry MeCN (4.5mL) was heated in a microwave reactor at 130°C for 1 h, then at 130°C for 1 h, then at 140°C for 1 h and finally at 140°C for 1.5 h. The mixture was purified using preparativ HPLC (Kromasil-column C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradient) to give the title compound (116mg, 28%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.86 (bs, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.03-7.15 (m, 7H), 3.76 (t, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H) 1.43-1.54 (m, 2H), 1.05 (t, 3H); Mass Spectrum: M-H^+ 437

Example 7

2-Butyl-4-[(hydroxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

A mixture of 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.110 g, 0.33 mmol), 4-hydroxyaniline hydrochloride (0.144g, 0.99mmol) and TEA (0.14 ml, 0.991 mmol) in DMF (0.5 ml) was heated at 140°C for 25 mins in a microwave reactor. The mixture was purified by preparative HPLC (column Ace C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradient) to give the title compound (0.074g, 57%); ^1H NMR 400MHz ($CDCl_3$) 7.26-7.20 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.48 (d, 2H), 3.78 (t, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.02 (t, 3H); Mass Spectrum: M+H 373.

Example 8

2-Butyl-5-phenyl-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylamino)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

A solution of 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.110g, 0.33mmol) and 3-amino-1,2,4-triazole (0.083g, 0.991mmol) in DMF (0.5mL) was heated at 140°C for 25 mins in a microwave reactor. The residue was purified by preparative HPLC (Column Ace C8 (5u), 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradient) to give the title compound (0.0036g, 2.2%); ^1H-NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 7.78 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 3.74 (t, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H), 0.99 (t, 3H); Mass Spectrum: M+H 348.

Example 9

2-Butyl-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

2-Butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.63g, 2.1 mmol) and 4-(difluoromethoxy)-aniline (0.67g, 4.2mmol) were mixed in MeCN (4 mL, dry). The mixture

was put in the microwave reactor at 160 °C for 1 h, then additional 1 h and then 1 h more. It was evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography (ISOLUTE SI, 50 g/150 mL), eluting with DCM/heptane (50:50, then 75:25), to give the title compound (0.688g, 78%) as a yellow solid; ^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 0.99 (t, 3H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 3.77 (t, 2H), 6.34 (t, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.11-7.17 (m, 4H), 7.22-7.26 (m, 1H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 421.

Example 10

2-Butyl-5-(3-chlorophenyl)-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-Morpholin-4-ylaniline (53mg, 0.30 mmol) was added to a solution of 2-butyl-4-chloro-5-(3-chlorophenyl)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (50mg, 0.15mmol) in dry DMF (1.0mL) at rt and under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was heated in a microwave reactor at 140°C for 25 mins, whereafter the solvents were removed. Another portion of 4-morpholin-4-ylaniline (160mg, 0.90mmol) was added to a solution of 2-butyl-4-chloro-5-(3-chlorophenyl)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (150mg, 0.45mmol) in dry DMF (2.0mL) at rt and under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was heated in a microwave reactor at 140°C for 25 mins, whereafter the solvents were removed. The obtained two mixtures were combined and purified using preparative HPLC (column ACE C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradient) followed by column chromatography (Horizons Biotage, Heptane:EtOAc, 3:1, isocratic run) to give the title compound (132mg, 62%) as a yellow solid; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (bs, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 6.65-6.69 (m, 2H), 6.55-6.60 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 4H), 3.75-3.80 (t, 2H), 3.04-3.08 (m, 4H), 1.83-1.91 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 2H), 1.01 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 159.3, 149.8, 134.2, 132.6, 130.3, 129.3, 129.0, 127.9, 127.3, 126.8, 124.3, 115.6, 107.8, 66.9, 49.6, 40.5, 30,4, 20.3, 13.8; Mass Spectrum: M-H$^+$ 474.

Example 11

4-[(2-Acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-ethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

A solution of 4-chloro-2-ethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.160g, 0.471mmol), 1-(5-amino-1-benzofuran-2-yl)ethanone (0.165g, 0.942mmol) and TEA (0.048g, 0.471mmol) in DMF (1mL) was heated at 140°C for 25mins in a microwave reactor.

EtOAc was then added to the reaction mixture, and the resulting mixture was washed with brine and dried and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC (Kromasil C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradient) to give the title compound (0.078g, 34%) as a solid; ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (bs, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.91 (q, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.52 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.97, 26.62, 35.97, 109.13, 112.04, 112.88, 117.50, 123.66, 124.74 (t, J=272.2Hz), 125.02, 127.21, 128.89, 129.86, 131.15 (q, J=32.8Hz), 132.04, 132.76, 153.25, 154.22, 158.65, 188.49; Mass Spectrum: M-H^+ 478.

Example 12

2-Butyl-5-(4-chlorophenyl)-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

2-Butyl-4-chloro-5-(4-chlorophenyl)isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide (0.20g, 0.60mmol) and 4-(difluoromethoxy)-aniline (0.190g, 1.20mmol) were mixed in MeCN (2.5mL). The mixture was heated in a microwave reactor at 130 °C for 15 mins, then additional 60 mins and then at 140 °C for 15 mins, then additional 30 mins. The mixture was evaporated and the residue was purified by column chromatography (ISOLUTE SI 20 g/70 mL), eluting with heptane, then DCM:heptane (25:75, then 50:50), to give the title compound (0.122g, 45%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.37 (t, 1H), 3.76 (t, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 0.97 (t, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.9, 148.0, 135.6, 133.1, 131.3, 130.3, 128.4, 123.7, 123.1, 120.1, 115.5 (t), 110.1, 40.3, 30.1, 20.0, 13.4; Mass Spectrum: M-H^+ 455.

Example 13

4-[(2-Acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

A solution of 4-chloro-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.245g, 0.81mmol) and 1-(5-amino-1-benzofuran-2-yl)ethanone (0.285g, 1.63mmol) in DMF (4mL) was heated at 130°C for 4h in a microwave reactor. The product was purified by preparative HPLC [0.1M NH_4OAc/MeCN, gradient A:B (8:2 to 3:7)]. The product fractions were evaporated and the residue was extracted with DCM. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$, dried through a phase separator and evaporated to give the title compound (0.123g, 34%) as a solid; ^1H NMR(500 MHz, CD_3CN): δ 7.32 (ds, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.02-

7.16 (m, 7H), 3.93 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 441.

Example 14

2-[4-(Difluoromethoxy)benzyl]-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

4-Chloro-2-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide (80mg, 0.2mmol) and 4-(difluoromethoxy)-aniline (64mg, 0.4mmol) were mixed in MeCN (2mL). The mixture was heated in a microwave rector at 130 °C for 15 mins, then an additional 15 mins and then at 140 °C for 15 mins. It was then evaporated to dry. Column chromatography (ISOLUTE SI 10 g/70 mL) of the residue, eluting with EtOAc:heptane (10:90, then 20:80), gave a product mixture. It was further purified by re-chromatography (ISOLUTE SI, 5 g/25 mL), eluting with EtOAc:heptane (10:90, then 20:80), to give the title compound (6mg, 6%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 6H), 6.75 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 6.51 (t, 1H), 6.33 (t, 1H), 4.87 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.0, 151.2, 147.9, 133.1, 131.3, 130.8, 130.6, 129.5, 129.3, 128.2, 124.4, 123.5, 120.0, 119.7, 115.8 (t), 115.5 (t), 111.6, 42.9; Mass Spectrum: $M-H^+$ 521.

Example 15

2-*tert*-Butyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

A mixture of 2-*tert*-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.300g, 1.001mmol), (4-methoxyphenyl)amine (0.136g, 1.101mmol) and TEA (0.140ml, 1.001mmol) in MeCN (3ml) was heated in a micowave reactor at 120°C for 20mins, 130°C for 30mins, 140°C for 30mins and then using an oil bath at 120°C for 24h. The mixture was evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography using a 17% EtOAc in petroleum ether 40-60°C as eluent, to give the title compound (0.152g, 39%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.14(m, 1H), 7.12-7.08(m, 1H), 7.07(bs, 1H), 6.62(d, 2H), 6.50(d, 2H), 3.67(s, 3H), 1.77(s, 9H); ^{13}C NMR(125MHz $CDCl_3$): δ 160.2, 157.2, 131.2, 129.6, 129.4, 128.9, 128.1, 125.1, 123.9, 113.8, 109.9, 61.9, 55.7, 27.9; Mass Spectrum: $M+H^+$ 387.

Example 16

2-*tert*-Butyl-5-phenyl-4-[(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

A mixture of 2-*tert*-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.150g, 0.500mmol), (4-pyrrolidin-1-ylphenyl)amine (0.081g, 0.500mmol) and TEA (0.070ml, 0.500mmol) in MeCN (2ml) and DMF (1ml) was heated in a microwave reactor at 120°C for 45mins. TEA (0.070ml, 0.500mmol) was added and the mixture was heated at 120°C for 15mins. The precipitate from the reaction mixture was isolated by filtration and washed with MeCN. The crude product was dissolved in MeOH and purified by silica gel column chromatography using 15-100% EtOAc in petroleum ether 40-60°C as eluent, to give the title compound (0.146g, 69%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22-7.02(m, 5H), 6.55(d, 2H), 6.14(d, 2H), 3.15-3.10(m, 4H), 1.99-1.92(m, 4H), 1.77(s, 9H); 13C NMR (125MHz $CDCl_3$): δ 160.8, 149.9, 131.6, 129.7, 128.5, 127.9, 125.5, 124.7, 123.9, 111.2, 108.8, 61.8, 47.9, 27.9, 25.6; Mass Spectrum: $M+H^+$ 426.

Example 17

tert-Butyl {4-[(2-tert-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]phenyl}carbamate

A mixture of 2-*tert*-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.200g, 0.667mmol) and *tert*-butyl (4-aminophenyl)carbamate (0.278g, 1.344mmol) in DMF (2ml) was heated in a microwave reactor at 120°C for 30mins. EtOAc was added, and the mixture was washed with brine and evaporated. The residue was triturated in MeOH, the solvent was decanted and the residue was purified by silica gel column chromatography using 15-65% EtOAc in petroleum ether 40-60°C as eluent, to give the title compound (0.147g, 47%) as a solid. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO): δ 9.18(s, 1H), 9.16(s, 1H), 7.22(dt, 1H), 7.18(dt, 2H), 7.08-7.00(m, 4H), 6.64(d, 2H), 1.65(s, 9H), 1.44(s, 9H); ^{13}C NMR (d_6-DMSO): δ 160.3, 153.0, 136.8, 132.3, 131.9, 129.6, 129.3, 128.6, 125.9, 123.2, 117.9, 109.2, 79.8, 61.4, 28.8, 27.9; Mass Sopectrum: $M-H^+$ 470.

Example 18

4-[(4-Isopropoxyphenyl)amino]-2-isopropyl-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

4-Chloro-2-isopropyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.2g, 0.7 mmol), 4-isopropoxyaniline (0.106g, 0.7 mmol) and TEA (0.071g, 0.7 mmol) was dissolved in dry MeCN (3 ml). The reaction mixture was heated at 160 °C for 30 min in a microwave reactor. The solvent was evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography using a 70:30 mixture of heptane:EtOAc as eluant to give the title compound (0.166 g, 59 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21-7.15 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 4H), 7.06 (brs, 1H), 6.65-6.59 (m, 2H), 6.53-6.48 (m, 2H), 4.48 (hep, 1H), 4.35 (hep, 1H), 1.63 (d, 6H), 1.23 (d, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 159.0, 155.5, 131.6, 129.5, 128.9, 128.1, 125.0, 124.1, 124.0, 116.0, 109.7, 70.4, 47.8, 21.9, 20.4.

Example 19

2-Isopropyl-5-phenyl-4-[(4-piperidin-1-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

A mixture of 4-chloro-2-isopropyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.150g, 0.525mmol), (4-piperidin-1-ylphenyl)amine (0.093g, 0.525mmol) and TEA (0.053g, 0.525mmol) in MeCN (2ml) was heated in a microwave at 160°C for 30mins. The reaction mixture was evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography using 30% EtOAc in hexane as eluent, to give the title compound (0.169g, 76%). ^{1}H NMR (500 MHz $CDCl_3$): δ 7.24-7.16(m, 1H), 7.16-7.08(m, 5H), 6.58(d, 2H), 6.54(d, 2H), 4.56-4.44(m, 1H), 3.03(t, 4H), 1.70-1.61(m, 10H), 1.61-52(m, 3H); ^{13}C NMR (125MHz $CDCl_3$): δ 159.2, 150.1, 131.1, 129.6, 128.8, 128.1, 127.6, 125.3, 123.6, 116.3, 109.3, 51.1, 47.9, 25.7, 24.4, 20.5; Mass Spectrum: M+H$^+$ 426.

Example 20

4-[(4-Azepan-1-ylphenyl)amino]-2-*tert*-butyl-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

A mixture of 2-*tert*-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.150g, 0.500mmol), (4-azepan-1-ylphenyl)amine (0.095g, 0.500mmol) and TEA (0.070ml, 0.500mmol) in MeCN (2ml) was heated in a microwave reactor at 120°C for 65mins. TEA (0.070ml, 0.500mol) was added and the reaction mixture was heated in a microwave reactor at 120°C for 15mins. The reaction mixture was filtered and the residue was purified by silica gel column chromatography using 15-20% EtOAc in petroleum ether 40-60°C as eluent, to give the title compound (0.121g, 53%). ^{1}H NMR (500 MHz $CDCl_3$): δ 7.16-7.04(m, 5H), 7.00(s, 1H), 6.53(d, 2H), 6.23(d, 2H), 3.33(t, 4H), 1.77(s, 9H), 1.73-1.61(m, 4H), 1.50-1.45(m, 4H); ^{13}C NMR(125MHz $CDCl_3$): δ 160.4, 146.6, 131.8, 129.8, 128.5, 127.9, 125.4, 124.5, 124.3, 110.7, 108.3, 61.8, 49.7, 27.9, 27.3, 26.9; Mass Spectrum: M+H$^+$ 454.

Example 21

2-Isopropyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

A mixture of 4-chloro-2-isopropyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.150g, 0.525mmol), (4-morpholin-4-ylphenyl)amine (0.094g, 0.525mmol) and TEA (0.070ml, 0.525mmol) in MeCN (2ml) was heated in a microwave reactor at 150°C for 15mins and 160°C for 30mins. The reaction mixture was evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography using 35% EtOAc in hexane as eluent, to give the title compound (0.157g, 70%). ^{1}H NMR (500 MHz $CDCl_3$): δ 7.24-7.18(m, 1H), 7.15-7.10(m, 5H), 6.64(d, 2H), 6.59(bs, 2H), 4.54-4.45(m 1H), 3.85(bs, 4H), 3.03(bs, 4H), 1.65(d, 6H); ^{13}C NMR (125MHz $CDCl_3$): δ 159.1, 131.3, 129.5, 128.9, 128.2, 125.2, 123.6, 15.9, 66.8, 50.0, 47.9, 20.5; Mass spectrum: M+H$^+$ 428.

Example 22

2-Butyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

2-Butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (50mg, 0.17mmol) was dissolved in MeCN (1.0 mL, dry) and 4-methoxyophenylamine (41mg, 0.33mmol) was added. The reaction mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for 5 mins. The reaction mixture was diluted with MeCN and water (1:1, 2.5mL) and purified by preparative HPLC using MeCN/0.1M NH_4OAC as eluant and then by column chromatography using Heptane EtOAc (4:1) as eluant to give the title compound (8mg, 10%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.15 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 5H), 6.7-6.6 (d, 2H), 6.55-6.45 (d, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.95-1.8 (m, 2H), 1.55-1.4 (m, 2H), 1.0 (t, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 159.6, 134.2, 129.6, 129.1, 128.2, 124.0, 113.8, 110.0, 55.7, 40.4, 30.5, 20.3, 13.7; Mass Spectrum M-H$^+$: 386.

Example 23

2-Butyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

2-Butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.04g, 0.13mmol) and 4-morpholinoaniline (0.05g, 0.27mmol) in MeCN (1.5ml) was heated in a microwave reactor at 140°C for 5 mins, then at 140°C for 15 mins, then at 140°C for 15 mins and finally at 140°C for 20 mins. The mixture was purified by preparative HPLC (Kromasil-column C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradient) to give the title compound (29mg, 50%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.66 (bs, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 4H), 6.67-6.72 (m, 2H), 6.51-6.56 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 6H), 2.92-2.97 (m, 4H), 1.76-1.85 (m, 2H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.00 (t, 3H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 440.

Example 24

***tert*-Butyl 6-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate**

A mixture of 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (1.000g, 3.336mmol), *tert*-butyl 6-amino-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate (0.828g, 3.336mmol) and TEA (0.460ml, 3.33gmmol) in dry MeCN (5ml) was heated in a microwave reactor at 120°C for 35mins, 140°C for 20mins and 160°C for 45mins.

The reaction mixture was evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography (Horizons Biotage) using 10-25% EtOAc in petroleum ether 40-60°C as eluent, to give the title compound (0.760g, 45%). ^{1}H NMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.26-7.22(m, 1H), 7.22-7.14(m, 4H), 6.83(d, 1H), 6.65(dd, 1H), 6.30(d, 1H), 4.42(s, 2H), 3.79(t, 2H), 3.45(t, 2H), 3.45(t, 2H), 1.92-1.84(m, 2H), 1.56-1.44(m, 11H), 1.01(t, 3H); ^{13}C NMR (125MHz $CDCl_3$): δ 159.5, 155.0, 134.1, 130.9, 129.6, 129.4, 128.3, 126.6, 125.4, 122.6, 120.0, 111.1, 80.1, 40.5, 30.5, 28.9, 20.3, 13.8; Mass Spectrum: M+H$^+$ 512.

Example 25

2-Butyl-4-[(3-chloro-4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

A solution of 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.025g, 0.083mmol) and 3-chloro-4-morpholinoaniline (0.039g, 0.183mmol) in MeCN (1ml) was heated in a microwave reactor at 130°C for 90 mins. The product was purified by preparative HPLC (Kromasil C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradient). The combined product fractions were evaporated and freeze-dried to give the title compound (0.004mg, 9%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.74 (bs, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 3H), 3.76-3.71 (m, 6H), 2.85-2.81 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.00 (t, 3H); Mass Spectrum: M+H$^+$ 476.

Example 26

4-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)amino]-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

Acetyl chloride (0.020ml, 0.243mmol) was added to a solution of 2-butyl-5-phenyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ylamino)isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide (example 60)

(0.100g, 0.243mmol) and TEA (0.040mmol, 0.267mmol) in dry THF (2ml) and the reaction mixture was stirred at rt for 40mins. EtOAc was added and the mixture was washed with brine and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography using a 1:5 mixture of EtOAc/petroleum ether 40-60°C mixture as eluent, to give the title compound (0.071g, 64%). ^{1}H NMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.30-7.22(m, 2H), 7.22-7.14(m, 4H), 6.88, 6.68(dd, 1H), 6.68(td, 1H), 6.36, 6.31(d, 1H), 4.58, 4.47(s, 2H), 3.79(t, 2H), 3.63, 3.48(t, 2H), 2.43, 2.39(t, 2H), 2.16, 2.15(s, 3H), 1.94-1.84(m, 2H), 1.56-1.44(m, 2H), 1.01(t, 3H); ^{13}C NMR(125MHz $CDCl_3$): δ 169.8, 159.6, 135.8, 134.4, 131.0, 130.8, 129.6, 129.4, 128.3, 127.0, 126.2, 126.0, 122.6, 122.2, 120.4, 120.0, 111.4, 111.2, 47.8, 43.9, 40.5, 39.4, 30.5, 29.3, 26.8, 22.0, 21.8, 20.3, 13.8; Mass Spectrum $M+H^+$ 454.

Example 27

There is no Example 27.

Example 28

2-Butyl-4-(1H-indol-5-ylamino)-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

2-Butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (110mg, 0.330mmol) was dissolved in dry DMF (0.5mL) under nitrogen atmosphere. 1*H*-Indol-5-amine (131mg, 0.991mmol) was added and the reaction mixture was heated in a microwave reactor at 140°C for 25mins. The crude product was purified by preparative HPLC affording the title compound (126mg, 96.5%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.01 (t, 3H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 6.20-6.22 (m, 1H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.99-7.18 (m, 8H), 7.76 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H).

Example 29

5-[(2-Butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-N,N-dimethyl-1-benzofuran-2-carboxamide

A mixture of 5-[(2-Butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1-benzofuran-2-carboxylic acid (example 51) (0.100g, 0.227mmol), dimethylamine in THF (2M, 0.321ml), EDC (0.132g, 0.681mmol), HOBt (0.065g, 0.249mmol) and TEA (0.090ml, 0.681mmol) in DMF (2ml) was heated at 70°C for 18h. EtOAc was added and the mixture was washed with brine, evaporated and the residue was purified by flash chromatography (Horizons Biotage) using 50-65% EtOAc in hexane as eluent to give the title compound

(0.054g, 51%); ^{1}H NMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.18(dd, 1H), 7.14-7.10(m, 3H), 7.08-7.02(m, 2H), 6.99(s, 1H), 6.91(d, 1H), 6.84(dd, 1H), 3.81(t, 2H), 3.30(bs, 3H), 3.14(bs, 3H), 1.94-1.86(m, 2H), 1.56-1.46(m, 2H), 1.02(t, 3H); ^{13}C NMR(125MHz $CDCl_3$): δ 161.0, 159.5, 152.1, 151.0, 132.1, 131.4, 129.5, 129.5, 128.3, 127.1, 124.9, 121.6, 115.9, 111.9, 111.4, 111.2, 40.5, 30.5, 20.3, 13.8.; Mass Spectrum M+H$^+$ 468.

Example 30

2-[4-(Difluoromethoxy)benzyl]-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

4-Chloro-2-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (40 mg, 0.1 mmol) and 4-morpholinoaniline (36 mg 0.2 mmol) were mixed in MeCN (1 ml). The reaction mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for 15 mins and then evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography (ISOLUTE SI, 5g/25 ml), eluting with DCM, then MeOH/DCM (1:99) and a product mixture was obtained. It was further purified by re-chromatography (ISOLUTE SI, 5g/25 ml), eluting with EtOAc/heptane (10:90, then 25:75), to give the title compound (14 mg, 26%) as a yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.96-2.99 (m, 4H), 3.78-3.81 (m, 4H), 4.86 (s, 2H), 6.47-6.51 (m, 2H), 6.50 (t, J=74 Hz, 1H), 6.57-6.60 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 7H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 42.8, 49.4, 66.6, 109.7, 115.3, 115.8 (t, J = 259 Hz), 119.6, 123.5, 124.7, 127.9, 128.9, 129.3, 130.6, 131.2, 131.5, 149.1, 151.2, 159.3; Mass Spectrum: M-H$^+$ 540.

Example 31

2-Butyl-5-(3-chlorophenyl)-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

2-Butyl-4-chloro-5-(3-chlorophenyl)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.250g, 0.75mmol) and 4-(difluoromethoxy)aniline (0.238g, 1.50mmol) were mixed in MeCN (2mL) and heated in a microwave reactor at 160°C for 60 mins. The reaction mixture was evaporated and the residue was purified on a Horizon TM flash system using Heptane and EetOAc as eluant giving the title compound (0.25g, 72.9%). ^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.1 (m, 4H), 7.0 (s, 1H), 6.9-6.7 (dd, 4H), 6.4 (t, 1H, J=Hz), 3.8 (t, 2H), 1.95-1.8 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.05 (t, 3H); ^{13}C-NMR (125MHz, $CDCl_3$): δ 179.6, 159.0, 134.4, 133.3, 132.0, 129.9,

129.6, 129.6, 127.3, 124.3, 120.4, 115.9, 40.6, 30.4, 23.6, 20.3, 13.7; Mass Spectrum: M-H+ 456.

Example 32

2-Butyl-5-phenyl-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

2-Butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (110mg, 0.330mmol) was dissolved in dry DMF (0.5mL) under nitrogen atmosphere. [4-(Trifluoromethoxy)phenyl]amine (175mg, 0.991mmol) was added and the reaction mixture was heated in a microwave reactor for 25mins at 140°C. The crude product was purified by preparative HPLC affording the title compound (84mg, 56.6%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.00 (t, 3H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 6.85-6.93 (m, 4H), 7.11-7.20 (m, 4H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.82 (bs, 1H).

Example 33

2-Butyl-4-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

2-Butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (110mg, 0.331mmol) was dissolved in dry DMF (0.5mL) under nitrogen atmosphere. (4-Aminophenyl)methanol (122mg, 0.991mmol) was added and the reaction mixture was heated in a microwave reactor for 25mins at 140°C. The crude product was purified by preparative HPLC affording the title compound (6mg, 4.7%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.00 (t, 3H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 3.03 (t, 1H), 3.75 (t, 2H), 4.40 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.13-7.19 (m, 4H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.76 (bs, 1H).

Example 34

4-{[4-(Benzyloxy)phenyl]amino}-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

A mixture of 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.600g, 2.001mmol), [4-(benzyloxy)phenyl]amine (1.415g, 6.004mmol) and TEA (0.840ml, 6.004mmol) in DMF (5ml) was heated in a microwave reactor at 140°C for 25mins. EtOAc was added to the mixture, and it was washed with brine, evaporated and the residue was purified by flash chromatography using a 5:1 EtOAc/petroleum ether 40-60°C mixture as eluent to give the title compound (0.721g, 78%). ^{1}H NMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.42-7.33(m,

4H), 7.22-7.17(m, 1H), 7.15-7.09(m, 5H), 6.65(d, 2H), 6.61(d, 2H), 4.96(s, 2H), 3.79(t, 2H), 1.92-1.84(m, 2H), 1.54-1.44(m, 2H), 1.01(t, 3H); Mass Spectrum $M+H^+$ 463.

Example 35

4-{[4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

A mixture of 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.400g, 1.334mmol), [4-(4-benzylpiperazin-1-yl)phenyl]amine (0.357g, 1.334mmol) and TEA (0.190ml, 1.334mmol) in MeCN (5ml) was heated in a microwave.reactor at 120°C for 35mins, 160°C for 20mins and 180°C for 20mins. The reaction mixture was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (Horizons Biotage) using 35-65% EtOAc in petroleum ether 40-60°C as eluent to give the title compound (0.721g, 78%). ^{1}H NMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.40-7.32(m, 3H), 7.30-7.24(m, 2H), 7.22-7.18(m, 1H), 7.16-7.08(m, 4H), 6.60(d, 2H), 6.52(d, 2H), 3.78(t, 2H), 3.57(d, 2H), 3.05(t, 4H), 2.57(t, 4H), 1.92-1.84(m, 2H), 1.54-1.46(m, 2H), 1.01(t, 3H); ^{13}C NMR (125MHz $CDCl_3$).: 159.7,149.4, 138.1, 131.5, 129.5, 129.4, 128.9, 128.5, 128.1, 127.9, 127.4, 125.1, 123.6, 118.8, 109.4, 63.3, 53.1, 49.5, 40.4, 30.5, 20.3, 13.8; Mass Spectrum: $M+H^+$ 531.

Example 36

2-[4-(Difluoromethoxy)benzyl]-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide and 4-methoxyaniline in a similar manner as described for e.g. Examples 14 and 30. H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.67 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.48-6.52 (m, 2H), 6.50 (t, J=74 Hz, 1H), 6.60-6.64 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 7H), 7.52-7.56 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 42.8, 55.5, 109.9, 113.6, 115.8 (t, J = 259 Hz), 119.6, 123.8, 124.6, 128.0, 128.7, 129.0, 129.3, 130.6, 131.3, 131.4, 151.2, 157.3, 159.3; Mass Spectrum: $M-H^+$ 485.

Example 37

4-(1-Benzofuran-5-ylamino)-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

A solution of 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.047g, 0.141mmol) and 1-benzofuran-5-amine (0.046g, 0.345mmol) in MeCN (1.5ml) was heated in

a microwave reactor at 130°C for 60 mins and at 140°C for 45 mins. The reaction mixture was evaporated and the residue was purified by column chromatography using EtOAc:heptane (1:3) as eluant. Crystallisation from hexane and EtOH gave the title compound (0.015g, 27%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): 7.80 (bs, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.17-7.09 (m, 4H), 7.07-7.02 (m, 3H), 6.85 (dd, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 3.76 (t, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 2H), 1.01 (t, 3H); Mass Spectrum: M+H$^+$ 397.

Example 38

2-Butyl-4-[(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

2-Butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (110mg, 0.330mmol) was dissolved in dry DMF (0.5mL) under nitrogen atmosphere. 5-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-amine (172mg, 0.991mmol) was added and the reaction mixture was heated in a microwave reactor for 25mins at 140°C. The crude product was purified by preparative HPLC affording the title compound (89mg, 58.6%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 0.99 (t, 3H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 5.87 (s, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 8H), 7.74 (bs, 1H).

Example 39

2-Butyl-4-[(6-methoxypyridin-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

2-Butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (58mg, 0.20mmol) and 6-methoxypyridin-3-amine (49mg, 0.40mmol) was dissolved in MeCN (1.0mL) and the reaction mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for 5 mins. The reaction mixture was diluted with MeCN and water and purified by preparative HPLC using MeCN/0.1M NH_4OAc as eluant giving the title compound (3.4mg, 4.3%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, 1H), 7.25-7.1 (m, 4H), 7.0 (bs, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.3 (d, 1H), 3.78 (t, 2H), 1.9-1.8 (m, 2H), 1.5-1.4 (m, 2H), 1.0 (t, 3H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 386.

Example 40

2-Butyl-5-phenyl-4-[(2-thioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)amino]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

2-Butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (110mg, 0.330mmol) was dissolved in dry DMF (0.5mL) under nitrogen atmosphere. 6-Amino-1,3-benzothiazole-2-

thiol (181mg, 0.991mmol) was added and the reaction mixture was heated in a microwave reactor for 25mins at 140°C. The crude product was purified by preparative HPLC affording the title compound (7mg, 4.5%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.00 (t, 3H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 6.86-7.00 (m, 3H), 7.11-7.28 (m, 5H), 7.84 (bs, 1H).

Example 41

2-Methyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

4-Chloro-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (70mg, 0.27mmol) and 4-morpholinoaniline (97mg, 0.54mmol) in MeCN (2ml) was heated in a microwave reactor at 140°C for 15 mins, then at 140°C for 15 mins. The mixture was purified by preparative HPLC (Kromasil-column C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradient) to give the title compound (46mg, 42%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.10-7.23 (m, 6H), 6.58-6.63 (m, 2H), 6.49-6.55 (m, 2H), 3.77-3.83 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.96-3.01 (m, 4H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 400.

Example 42

4-[(4-Methoxyphenyl)amino]-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 4-methoxyaniline in a similar manner as described for e.g. Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.67 (bs, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.57-6.52 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.20 (s, 3H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 345.

Example 43

4-[(4-Cyclohexylphenyl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 4-cyclohexylaniline in a similar manner as described for e.g. Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 1.19-1.44 (m, 5H), 1.64-1.84 (m, 5H), 2.31-2.40 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.67-6.72 (m, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.05-7.14 (m, 4H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.75 (bs, 1H) ; Mass Spectrum: $M+H^+$ 441.

Example 44

4-[(2-Acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 1-(5-amino-1-benzofuran-2-yl)ethanone in a similar manner as described for e.g. Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.89 (bs, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16-7.10 (m, 4H), 7.09-7.03 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 397.

Example 45

2-(2-Methoxyethyl)-5-phenyl-4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-amine in a similar manner as described for e.g. Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.37 (bs, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 4H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 413.

Example 46

4-(1H-Indol-5-ylamino)-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 1H-indol-5-amine in a similar manner as described for e.g. Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.78 (bs, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.69 (dd, 1H), 6.23-6.20 (m, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.39 (s, 3H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 398.

Example 47

4-[(4-Fluorophenyl)amino]-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 4-fluoroaniline in a similar manner as described for e.g. Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.27 (s, 3H), 6.66-6.71 (m, 4H), 7.12-7.26 (m, 5H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 24.2, 111.1, 115.1, 115.3, 123.8, 123.9, 124.5, 128.2, 129.0, 129.2, 129.3, 131.1, 131.2, 131.8, 131.9, 158.6, 159.0, 161.1; ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 24.2, 111.1, 123.8, 123.9, 124.5, 128.2, 129.2, 129.3, 131.2, 131.8, 131.9, 158.6, 159.0, 161.1; Mass Spectrum: $M-H^+$ 331.

Example 48

2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from *tert*-butyl (5-{[4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenylisothiazol-2(3*H*)-yl]methyl}pyridin-2-yl)carbamate and 4-morpholino-4-ylaniline in a similar manner as described for e.g. Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 3.10-3.13 (m, 4H), 3.52-3.69 (m, 2H), 3.71-3.73 (m, 4H), 6.14 (d, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 5H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.70-7.37 (m, 2H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 490.

Example 49

N-({4-[(2-Butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)acetamide

The title compound was prepared from 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and N-[(4-aminophenyl)sulfonyl]acetamide in a similar manner as described for e.g. Examples 6-9, 22-25, 28 and 32-35. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.00 (t, 3H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 4H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 8.03 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H).

Example 50

Ethyl 5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-3-methyl-1-benzothiophene-2-carboxylate

The title compound was prepared from 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and ethyl 5-amino-3-methyl-1-benzothiophene-2-carboxylate in a similar manner as described for e.g. Examples 6-9, 22-25, 28 and 32-35. ^{1}H NMR (400 MHz, *d*-THF): δ 8.85 (bs, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.97-6.95 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.35 (t, 3H), 1.01 (t, 3H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 498.

Example 51

5-[(2-Butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1-benzofuran-2-carboxylic acid

A mixture of 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (1.000g, 3.336mmol), *tert*-butyl 5-amino-1-benzofuran-2-carboxylate (0.778g, 3.336mmol) and TEA (0.340ml, 2.471mmol) in MeCN (5ml) was heated in a microwave reactor at 160°C for 1.5h. The reaction mixture was evaporated and the residue was purified by flash chromatography using 5:1 DCM/EtOAc (+1% AcOH) as eluent to give the title compound (0.425g, 29%). ^{1}H NMR (500MHz CD_3OD); δ 13.54(bs, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.29(d, 1H), 7.14-6.97(m, 6H), 3.71(t, 2H), 1.75(qnt, 2H), 1.42(sex, 2H), 0.95 (t, 2H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 439

Example 52

tert-Butyl 5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1-benzofuran-2-carboxylate

A mixture of 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (1.000g, 3.336mmol), *tert*-butyl 5-amino-1-benzofuran-2-carboxylate (0.778g, 3.336mmol) and TEA (0.340ml, 2.471mmol) in MeCN (5ml) was heated in a microwave reactor at 160°C for 1.5h. The reaction mixture was evaporated and the residue was purified by flash chromatography using 12-100% EtOAc in petroleum ether 40-60°C as eluent to give the title compound (0.171g, 10%). ^{1}H NMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.32- 7.26(m; 1H), 7.26-7.18(m, 1H), 7.16-7.10(m, 3H), 7.10-7.04(m, 2H), 6.94(d, 1H), 6.86(dd, 1H), 3.81(t, 2H), 1.94-1.86(m, 2H), 1.63(s, 9H), 1.58-1.44(m, 2H), 1.02(t, 3H); ^{13}C NMR (125MHz $CDCl_3$): 159.8, 159.0, 153.0, 148.2, 132.2, 129.5, 129.4, 128.3, 127.2, 124.9, 122.5, 116.3, 112.6, 112.3, 111.2, 83.2, 40.5, 30.5, 28.4, 20.3, 13.8; Mass Spectrum: M-H$^+$ 495.

Example 53

2-(2-Methoxyethyl)-4-[(3-morpholin-4-yl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 3-morpholin-4-yl-1*H*-1,2,4-triazol-5-amine in a similar manner as described for Example 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.49-7.61 (m, 5H), 5.71 (bs, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.58-3.62 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.10-3.14 (m, 4H); Mass Spectrum: M+H$^+$

Example 54

Ethyl 5-{[2-(2-methoxyethyl)-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl]amino}-3-methyl-1-benzothiophene-2-carboxylate

The title compound was prepared from 4-chloro-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and ethyl-5-amino-3-methyl-1-benzothiophene-2-carboxyalate in a similar manner as described for Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400 MHz, THF-d_8): δ 1.35 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.29-4.34 (m, 2H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 3H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 8.89 (bs, 1H); Mass Spectrum: M+H$^+$ 501.

Example 55

4-[(5-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 5-cyclohexyl-2-methoxyaniline in a similar manner as described for Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 0.92-1.05 (m, 2H), 1.08-1.33 (m, 3H), 1.41-1.49 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 3H), 2.05-2.15 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.70-3.75 (m, 5H), 3.91 (t, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 4H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.55 (bs, 1H); Mass Spectrum: M+H$^+$ 471.

Example 56

4-[(4-Hydroxyphenyl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 4-aminophenol in a similar manner as described for Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 3.37 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.40-6.45 (m, 2H), 6.65-6.71 (m, 2H), 6.82 (bs, 1H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.63 (bs, 1H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 373.

Example 57

4-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 2-amino-1H-benzimidazole in a similar manner as described for e.g. Examples 6-

9, 22-25, 28 and 32-35. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.00 (t, 3H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 7.12-7.19 (m, 4H), 7.34-7.68 (m, 5H), 8.03-8.06 (m, 2H).

Example 58

2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from *tert*-butyl (5-{[4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenylisothiazol-2(3*H*)-yl]methyl}pyridin-2-yl)carbamate and 4-(diflouromethoxy)aniline in a similar manner as described for e.g. Example 5. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 3.57-3.71 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 6H), 7.86 (d, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 473.

Example 59

2-Methyl-4-[(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 6-morpholin-4-ylpyridin-3-amine in a similar manner as described for Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 3.20 (s, 3H), 3.26-3.30 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 4H), 6.31 (d, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 4H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.71 (d, 1H); Mass Spectrum: $M-H^+$ 399.

Example 60

2-Butyl-5-phenyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ylamino)isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

A mixture of *tert*-butyl 6-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate (example 24) (0.585g, 1.144mmol) in DCM (10ml) and TFA (2ml) was stirred at rt for 2.5h. The reaction mixture was basified by addition of saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic phase was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and brine. The mixture was evaporated and the residue was purified by flash chromatography using 0-20% MeOH in DCM as eluent to give the title compound (0.315g, 67%). ^{1}H NMR (500MHz DMSO-d_6); δ 9.44(bs, 1H), 7.26(td, 1H), 7.19(td, 2H), 7.05(d, 2H), 6.76-6.68(m, 3H), 6.29(s, 1H), 3.78(s, 2H), 3.69(t, 2H), 2.86(t, 2H), 2.27(t, 3H),

1.78-1.68(m, 2H), 1.46-1.36(m, 2H), 0.93(t, 3H); ^{13}C NMR(125MHz CDCl3): 159.5, 134.4, 134.3, 130.7, 129.6, 129.5, 128.3, 126.6, 125.4, 122.9, 119.9, 111.2, 46.9, 43.1, 40.5, 30.5, 28.1, 20.3, 13.8: Mass Spectrum: M+H$^+$ 412.

Example 61

5-[(2-Butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

The title compound was prepared from 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 5-amino-1H-isoindole-1,3(2H)-dione in a similar manner as described for e.g. Examples 6-9, 22-25, 28 and 32-35. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.00 (t, 3H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 3.77 (t, 2H), 7.06-7.31 (m, 6H), 7.36-7.52 (m, 2H).

Example 62

2-Butyl-4-[(2,5-diethoxy-4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 2-butyl-4-chloro-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 2,5-diethoxy-4-morpholin-4-ylaniline in a similar manner as described for e.g. Examples 6-9, 22-25, 28 and 32-35. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.46 (bs, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 4H), 6.25 (d, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 6H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 0.99 (t, 3H); Mass Spectrum: M+H$^+$ 530.

Example 63

2-(2-Methoxyethyl)-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 4-morpholin-4-ylaniline in a similar manner as described for Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 2.92-2.97 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.70-3.75 (m, 6H), 3.90 (t, 2H), 6.51-6.56 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 4H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.67 (bs, 1H); Mass Spectrum: M+H$^+$ 444.

Example 64

4-{[4-(Difluoromethoxy)phenyl]amino}-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 4-(difluoromethoxy)aniline in a similar manner as described for Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 3.38 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.57 (t, 1H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.80 (bs, 1H); Mass Spectrum: M+H$^+$ 425.

Example 65

2-Ethyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-ethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 4-morpholin-4-ylaniline in a similar manner as described for Example 11. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.51 (t, 3H), 2.98-3.01 (m, 4H), 3.81-3.83 (m, 4H), 3.88 (q, 2H), 6.52 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.36 (d, 2H).

Example 66

6-[(2-Butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-N-methyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxamide

Methylisocyante (0.014g, 0.243mmol) was added to a mixture of 2-butyl-5-phenyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ylamino)isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide (example 60) (0.100g, 0.243mmol) and TEA (0.040ml, 0.292mmol) in THF (2ml). EtOAc was added, and the mixture was washed with brine, evaporated and the residue was purified by flash chromatography (Horizons Biotage) using 80-95% EtOAc in petroleum ether 40-60°C as eluent to give the title compound (0.088g, 77%). ^{1}H NMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.28-7.20(m, 1H), 7.20-7.14(m, 4H), 6.85(d, 1H), 6.66(dd, 1H), 6.33(s, 1H), 4.39(s, 3H), 3.80(t, 2H), 3.41(t, 3H), 2.86(d, 3H), 2.41(t, 2H), 1.92-1.84(m, 2H), 1.56-1.44(m, 2H), 1.02(t, 2H); ^{13}C NMR(125MHz $CDCl_3$): 159.5, 158.3, 135.5, 134.4, 130.8, 130.4, 129.6, 129.4, 128.3, 126.6, 125.4, 122.3, 120.1, 111.2, 45.3, 41.2, 40.5, 30.5, 28.9, 27.9, 20.3, 13.8; Mass Spectrum: M+H$^+$ 469.

Example 67

4-{[4-(Difluoromethoxy)phenyl]amino}-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

The title compound was prepared from 4-chloro-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 4-(difluoromethoxy)aniline in a similar manner as described for Examples 9 and 13. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.28 (s, 3H), 6.15-6.52 (m, 1H), 6.66-6.77 (m, 4H), 7.11-7.27 (m, 5H); Mass Spectrum: M-H$^+$ 379.

Example 68

There is no Example 68.

Example 69

2-*tert*-Butyl-4-[(4-hydroxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide

4-{[4-(Benzyloxy)phenyl]amino}-2-*tert*-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (0.330g, 0.71 mmol) was dissolved in dry DCM (40 ml). Boron trifluoride diethyl etherate (1.01g, 7.13 mmol) and dimethyl sulfide (0.443g, 7.13mmol) were added and the reaction misture was stirred at rt for 41 h. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in EtOAc (150 ml) The mixture was washed with water (200 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography using a heptane and EtOAc (70:30) as eluant to give the title compound (0.111 g, 42 %). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.21-7.16 (m, 1H), 7.13-7.05 (m 4H), 6.63-6.59 (m, 2H), 6.40-6.36 (m, 2H), 1.74 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 161.2, 155.9, 133.9, 130.7, 130.2, 129.5, 128.8, 126.8, 125.5, 115.7, 62.3, 27.9; Mass Spectrum: M+H$^+$ 373.

Biological activity

Co-Activator recruitment assay

The Ligand Binding Domain (LBD) of human LXRalpha (amino acid 205-447) and LXRbeta (amino acid 216-461) was produced by recombinant techniques in E coli. A fragment of the human Steroid Receptor Co-Activator-1 (SRC-1) was produced as a synthetic peptide. An anti-6xHis-antibody coupled with Europium (Eu^{3+}) was used to recognize the His-tag on the LXR-LBD and Allophycocyanin (APC) coupled to streptavidin was used to recognize the biotinylated SRC-1. Agonist binding to LXRalpha or LXRbeta enhances the affinity of LXR towards SRC-1 and thereby brings Eu^{3+} and APC in close proximity. Eu^{3+} is

excited at 337 nm and emitts light at 620 nm. This emission, when in close proximity, excites APC to emit light at 665 nm.

Compounds (10mM) in DMSO were diluted (1/3) in DMSO in 10 concentrations. This dilution plates were further diluted in buffer {20mM [Tris(hydroxymethyl)aminomethane] pH 7.5, 0.125% CHAPS {3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate}, 2mM DTT (Dithiothreitol) and 0.05% BSA (Bovine Serum Albumin)} in order to reduce DMSO concentration, 0.5 µl to 13.5 µl. To this, 6 µl assay mix was added, giving an maximal assay concentration of 83 µM, and the plates (384-well V-groove plates) were incubated at room temperature for 60 to 80 min.. The assay mix has the following final concentrations; LXRalpha mix: 0.06 µg/mL Eu-labelled anti-6x His Ab, 1.15µg/mL Streptavidin APC, 30 nM SRC-1 peptide and 0.9 µg/mL LXRalpha in buffer and LXRbeta mix; 0.06 µg/mL Eu-labelled anti-6x His Ab, 1.15µg/mL Streptavidin APC, 90 nM SRC-1 peptide and 0.2 µg/mL LXRbeta in buffer. Time-resolved fluorescence readings were done in a Wallac Victor reader at 665 nm followed by reading at 615 nm. The LXR ligand, 22-R Hydroxycholesterol or an internal compound at 50µM was used as the 100% control.

Transactivation assay

Expression vectors were prepared by inserting the ligand binding domain cDNA (complementary DNA) of human LXRalpha (amino acid 205-447) and LXRbeta (amino acid 216-461) in frame with, 3´ to the yeast GAL4 transcription factor DNA binding domain and the nuclear localization signal from the T-antigen of Polyoma Virus in the eucaryotic expression vector pSG5 (Stratagene). The resulting expression vectors pSGGAL-LXRalpha and pSGGAL-LXRbeta were used in cotransfection experiments together with the pGL3 luciferase reporter plasmid containing a minimal SV40 promoter (Promega) and five copies of the UAS GAL4 recognition site. 2.5 µg pSGGAL-LXRalpha or beta were mixed with 25 µg pGL3 5xUAS and 22.5 µg pBluscript (Stratagene) in 0.95 mL ice cold PBS containing approx. 4-9 milj. U2/OS osteosarcoma cells. After a five minute incubation on ice the cell/DNA mixture was electroporated in 0.4 cm cuvettes at 960 µF, 230 V using a BioRad electroporator and diluted to 0.32 milj cells /mL in complete DMEM [Dulbecco's Modified Eagle Medium w/o phenol red, (Gibco 11880-028) including 10% FBS (Foetal Bovine Serum), 1% PEST (Penicillin Streptomycin), 20mM Hepes, 2mM L-Glutamine and 0.36%

Glucose Gibco 31966-021] medium. Cells from at least two electroporations were pooled in order to avoid variations between different electroportations. 25 µl diluted, electroporated cells, were seeded into 384-well plates (0.8 x 10^4 cells/well) and the cells were allowed to adhere for 2 h at 37°C, 5% CO_2 in a cell culture incubator. Compounds (10mM) in DMSO were diluted (1/3) in DMSO in 10 concentrations. This dilution plates were further diluted in complete DMEM w/o phenol red (2.5µl to 97.5µl) in order to reduce DMSO concentration. 7 µl of this was added to the electroporated cells in 384-well plates and incubation was continued for 48 h in a cell culture incubator, after which cells were lysed by adding 32 µl/well LucLite luciferase substrate. Luciferase activity was measured as Luminescence in the Wallac Victor reader after 15 min. incubation at room temperature. The LXR ligand, Tularik T0901317, or an internal standard, at 1µM was used as the 100% control.

In vivo assay

Separation of the desired antiatherogenic and the undesired lipogenic effects of LXR ligands was tested in normal C57 BL6 mice where the test agents are administered for three days (4 doses) in different or fixed oral doses. Gavage was performed once daily about noon, except the last dose that was given at 0700 hours, 3 hours before anaesthesia. 30 Mice were used in each screen and these were divided into five groups with six animals in each. One group was control group and the remaining 4 groups were treated with test agents in fixed or different doses. The test agents were given by gavage once daily for three days in four doses totally.

Blood samples were then obtained under anaesthesia for determination of plasma levels of TG. The liver was removed for determination of liver weight and TG content. 20-50mg tissue, liver or intestine (first 2-3 cm distal the stomach) was snap-frozen in liquid nitrogen at necropsy for later analysis of any up regulation of LXR target genes, primarily ABCA1, ABCG1, SREBP1c and FAS. The tissues are kept in a –80°C freezer until analysis.

Stainless steel beads (Cat. No. 69989, QIAGEN) were added to collection micro tubes, one bead per tube, (Cat. No.19560, QIAGEN), while the tubes were kept on dry ice. Tissues were transferred to the collection micro tubes after which 750µl QIAzol (Cat. No.79306, QIAGEN) was added and then the tubes were placed in a Mixer Mill and homogenized for 2 x 5 minutes at 25 Hz. After homogenization the 96-well plate was centrifuged at 6000 x g for one minute at 4°C in a Sigma 4K-15C centrifuge. 150µl chloroform was added to all samples, which were shaken vigorously for 15 seconds and

incubated at room temperature for 2-3 minutes and centrifuged again at 6000 x g for 15 minutes. 200µl of the upper aqueous phase was transferred to Square-well tubes (Cat. No.19573, QIAGEN) and one volume of 70% ethanol was added and mixed by pipetting up and down. After a 10 minute incubation on ice 250µl samples was loaded onto the wells of a 96-well culture cluster plate (Cat. No. 3595, Corning Incorporated)

RNA was purified using an ABI Prism 6700 or ABI Prism 6100 according to the manufacturers recommendations. RNA was eluted in 150µl with a concentration of 50-200ng/µl and 10µl of this was analyzed by agarose gel electrophoresis (non denaturating 1% TBE gel) to verify RNA quality. cDNA synthesis was performed using the High-Capacity Archive Kit (Cat. No 4322171, Applied Biosystems) according to the manufacturers recommendations, by random primers, in a total reaction volume of 50µl/sample.

Gene expression mRNA levels were determined by real-time PCR (7500 Real-time PCR system, Applied Biosystems). Taqman universal PCR master mix (Cat.No. 4305719, Applied Biosystems) was used in a 25µl reaction containing 400nM of each target primer, 100nM of each of the control primers (36B4), 200nM of the target probe, 100nM of the control probe (36B4) and 2.5–10ng of sample cDNA. The threshold cycles (Ct) for the endogenous control gene 36B4 and target genes were determined and relative mRNA levels were calculated using the comparative Ct method and expressed as fold induction.

The following primer and probes were used: ABCA1 Forward; 5´-AAGGGTTTCTTTGCTCAGATTGTC-3´, ABCA1 Reverse; 5´-TGCCAAAGGGTGGCACA-3´, ABCA1 Probe; 5´-FAM-CCAGCTGTCTTTGTTTGCATTGCCC –TAMRA-3´, ABCG1 Forward; 5´-CCATGAATGCCAGCAGCTACT-3´, ABCG1 Reverse; 5´-CACTGACACGCACACGGACT-3´, ABCG1 Probe; 5´-FAM-TGCCGCAATGACGGAGCCC–TAMRA-3´, FAS Forward; 5´-GGCATCATTGGGCACTCCTT-3´, FAS Reverse; 5´-GCTGCAAGCACAGCCTCTCT-3´, FAS Probe; 5´-FAM-CCATCTGCATAGCCACAGGCAACCTC-TAMRA-3´, SREBP1c Forward; 5´-GGAGCCATGGATTGCACATT-3´, SREBP1c Reverse; 5´-CCTGTCTCACCCCCAGCATA-3´, SREBP1c Probe; 5´-FAM-CAGCTCATCAACAACCAAGACAGTGACTTCC-TAMRA-3´, 36B4 Forward; 5´-GAGGAATCAGATGAGGATATGGGA-3´, 36B4 Reverse; 5´-AAGCAGGCTGACTTGGTTGC-3´,

36B4 Probe; 5´-VIC-TCGGTCTCTCGACTAATCCCGCCAA–TAMRA-3´.

From dose-response relationships, selectivity values (relative potencies) were determined to discriminate between the primary intestinal up regulation of LXR target genes and the unwanted plasma and hepatic TG elevations, respectively.

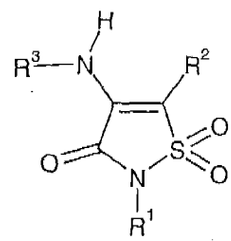
The compounds of formula I have an EC_{50} of less than 50 μmol/l for LXRα and/or β in coactivator recruitment assays and/or reporter gene assays. For example, the compounds of Example 13 and Example 14 have EC_{50}'s for LXRα of 0.27 μmol/l and 0.075 μmol/l in the coactivator recruitment assays, respectively, and the compounds of Example 4 and Example 9 have EC_{50}'s for LXRα of 0.15 μmol/l and 0.32 μmol/l in the reporter gene assay, respectively.

In addition the compounds of the present invention exhibit favourable pharmacological effects *in vivo*.

The compounds of the present invention also have a promising toxicological profile

CLAIMS

1. A compound of general formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cycloalkyl or heterocyclyl each optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

phenyl or heteroaryl each optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cycloalkylY or heterocyclylY wherein cycloalkyl or heterocyclyl each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$; phenylY or heteroarylY wherein phenyl or heteroaryl each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^cC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^2 represents

phenyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC$_1$alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

and in the above definitions

X represents a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 6 carbon atoms wherein said alkyl group may optionally be interrupted by one of the following: O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), NR^a, OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, SO_2NR^a or NR^aSO_2;

Y binds to nitrogen in 2-position in the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, and represents a straight or branched, saturated or unsaturated alkylene group having 1 to 3 carbon atoms wherein said alkylene group may optionally be interrupted or ended by one of the following: O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$, NR^c and/or Y is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: OH, F, CN, NR^aR^a, C_1-C_4alkyl, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$ or SO_2R^b;

Z binds to aryl, Het^1, Het^4 or T and one of the following: Q, Het^2, R or Het^3, and represents a straight or branched, saturated or unsaturated alkylene group having 1 to 6 carbon atoms wherein said alkylene group may optionally be interrupted or ended by one of the following: O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2, or is one of the following: O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a , SO_2NR^a, NR^aSO_2 and/or Z is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: OH, F, CN, NR^cR^c, $C(O)R^c$, OR^b, SR^c, $SiR^bR^bR^b$,

$S(O)R^c$, SO_2R^c, phenyl, phenylC_1-C_3alkyl, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, NR^aR^a, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, OR^b;

Q represents a saturated or unsaturated non-aromatic monocyclic ring composed of 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R represents a phenyl group which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

aryl represents a phenyl group which binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide;

T binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, and represents an aromatic or partly aromatic bicarbocyclic ring composed of 8, 9 or 10 carbon atoms, and where it is the aromatic part of the bicarbocyclic ring that binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide;

Het^1 binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, and represents an aromatic 5 or 6 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon independently selected from one or more of for example nitrogen, oxygen and sulfur;

Het^2 represents a saturated or unsaturated non-aromatic 3,4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon independently selected from one or more of for example nitrogen, oxygen or sulfur, and wherein the ring optionally is substituted by one or more of the following independently

selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^3 represents an aromatic 5 or 6 membered monocyclic ring in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon independently selected from one or more of for example nitrogen, oxygen and sulfur, and which is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$or $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^4 binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, and represents an aromatic or partly aromatic 8, 9 or 10 membered bicyclic ring system in which one or more of the atoms in the ring optionally is an element other than carbon independently selected from one or more of for example nitrogen, oxygen and sulfur, and where it is the aromatic part of the bicyclic ring that binds to nitrogen in 4-position on the isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide;

R^a independently represents H or a straight or branched, saturated or unsaturated C_1-C_4alkyl chain optionally substituted by one or more F;

R^b independently represents a straight or branched, saturated or unsaturated C_1-C_4alkyl chain optionally substituted by one or more F;

R^c independently represents H or a straight or branched, saturated or unsaturated C_1-C_3alkyl chain optionally substituted by one or more F.

2. A compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which

is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

cycloalkyl or heterocyclyl each optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

phenyl or heteroaryl each optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

cycloalkylY or heterocyclylY wherein cycloalkyl or heterocyclyl each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

phenylY or heteroarylY wherein phenyl or heteroaryl each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$;

R^2 represents

phenyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$.

3. A compound according to claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

4. A compound according to claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^1 represents

X which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b or $C(O)R^b$.

5. A compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

6. A compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b,

SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

7. A compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

8. A compound according to claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b,

$SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

9. A compound according to claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

10. A compound according to claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$,

$S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

11. A compound according to claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

12. A compound according to claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

13. A compound according to claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

14. A compound according to claim 4 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each is substituted by one of the following: Q, Het^2, R or Het^3 and wherein aryl or Het^1 each is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

15. A compound according to claim 4 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^3 represents

aryl or Het^1 wherein aryl or Het^1 each optionally is substituted by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

16. A compound according to claim 4 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^3 represents

Het^4 or T

wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the aromatic ring by one or more of the following independently selected from: halogen (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$,

and wherein Het^4 or T each optionally is substituted on the non-aromatic ring by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, phenylC_1alkyl, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, thioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, or C_1-C_4alkyl which is optionally substituted by one or more of the following independently selected from: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ or $NR^aC(O)NR^aR^a$.

17. A compound according to claim 1 in which R^1 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, *tert*-butyl, 2-methoxyethyl, 6-aminopyridin-3-ylmethyl, 6-difluoromethoxyphenyl or 6-difluoromethoxybenzyl;

R^2 is selected from phenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl or 4-trifluoromethylphenyl; and

R^3 is selected from 4-methoxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 4-isopropoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-hydroxymethylphenyl, 1-benzyloxyphenyl, 4-cyclohexylphenyl, 4-morpholin-4-ylphenyl, 4-piperidin-1-ylphenyl, 4-pyrrolidin-1-ylphenyl, 4-azepan-1-ylphenyl, 4-benzylpiperazin-1-ylphenyl, 4-(*tert*butoxycarbonylamino)phenyl, 4-(*N*-acetylsulfonamide)phenyl, 2-dimethylaminocarbonyl-1-benzofuran-5-yl, 2-acetyl-1-benzofuran-5-yl, 2-*tert*butoxycarbonyl-1-benzofuran-5-yl, 2-carboxy-1-benzofuran-5-yl, 1-benzofuran-5-yl, 2-ethoxycarbonyl-3-methyl-1-benzothiophene-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, 5-cyclohexyl-2-methoxyphenyl, 3-chloro-4-morpholin-4-ylphenyl, 2,5-diethoxy-4-morpholin-4-ylphenyl, 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl, 2-methylaminocarbonyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-6-yl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl, 2-*tert*butoxycarbonyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-6-yl, 5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl, 2-thioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl, 1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione-5-yl, 1*H*-benzimidazol-2-yl, 1*H*-1,2,4-triazol-3-yl, 3-morpholin-4-yl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl or 5-methyl-1-phenyl-pyrazol-3-yl.

18. A compound selected from one or more of the following:

2-*tert*-butyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-butyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-butyl-5-phenyl-4-[(4-piperidin-1-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-butyl-4-[(4-isopropoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-butyl-5-phenyl-4-[(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

tert-butyl {4-[(2-*tert*-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]phenyl}carbamate

4-[(4-isopropoxyphenyl)amino]-2-isopropyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-isopropyl-5-phenyl-4-[(4-piperidin-1-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-azepan-1-ylphenyl)amino]-2-*tert*-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-isopropyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-*tert*-butyl-4-[(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

tert-butyl 6-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate

2-butyl-4-[(3-chloro-4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-(3-chlorophenyl)-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-ethyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)amino]-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(4-hydroxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-(1H-indol-5-ylamino)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-N,N-dimethyl-1-benzofuran-2-carboxamide

2-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-(3-chlorophenyl)-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-phenyl-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-{[4-(benzyloxy)phenyl]amino}-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-{[4-(4-benzylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-(1-benzofuran-5-ylamino)-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-(4-chlorophenyl)-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-phenyl-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylamino)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-4-[(6-methoxypyridin-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-phenyl-4-[(2-thioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)amino]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-methyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-methoxyphenyl)amino]-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-cyclohexylphenyl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-(2-methoxyethyl)-5-phenyl-4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-fluorophenyl)amino]-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-[(6-aminopyridin-3-yl)methyl]-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

N-({4-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)acetamide

ethyl 5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-3-methyl-1-benzothiophene-2-carboxylate

5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1-benzofuran-2-carboxylic acid

tert-butyl 5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1-benzofuran-2-carboxylate

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-ethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-(2-methoxyethyl)-4-[(3-morpholin-4-yl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

ethyl 5-{[2-(2-methoxyethyl)-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl]amino}-3-methyl-1-benzothiophene-2-carboxylate

4-[(5-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(4-hydroxyphenyl)amino]-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-(1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-2-butyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-[(6-aminopyridin-3-yl)methyl]-4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-methyl-4-[(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-butyl-5-phenyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ylamino)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

5-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

2-butyl-4-[(2,5-diethoxy-4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-(2-methoxyethyl)-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-2-(2-methoxyethyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

2-ethyl-4-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

6-[(2-butyl-1,1-dioxido-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazol-4-yl)amino]-*N*-methyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-carboxamide

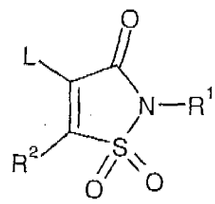
4-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

4-[(2-acetyl-1-benzofuran-5-yl)amino]-2-ethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt.

19. A process for the preparation of a compound according to any one of claims 1-18, wherein R^1, R^2 and R^3 are as defined in claim 1, comprising the step of reacting

(a) a compound of formula (VI),



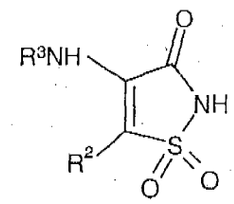
(VI)

wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1 and L is a leaving group such as Cl, Br, I, p-toluensulfonate, methanesulfonate or trifluoromethanesulfonate, with a compound of formula (VII),

$$R^3NH_2 \text{ (VII)}$$

wherein R^3 is as defined in claim 1, optionally in the presence of an inert organic solvent such as dimethylformamide, or

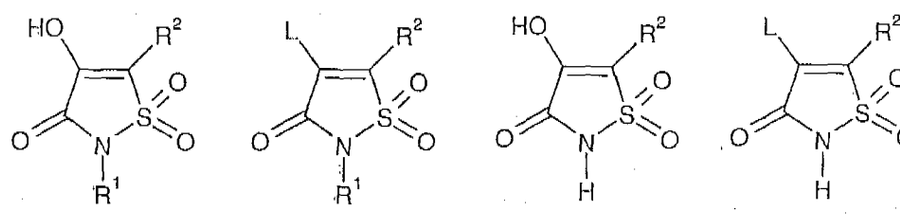
(b) a compound of formula (X),



(X)

wherein R^2 and R^3 are as defined in claim 1, either with an alkylating agent such as R^1L, wherein R^1 is defined as in claim 1 and L is a leaving group such as Cl, Br, I, p-toluensulfonate, methanesulfonate or trifluoromethanesulfonate, or with R^1OH, wherein R^1 is as defined in claim 1, using Mitsunobu conditions.

20. A compound of general formula (V),(VI), (IX) or (X)



(V) (VI) (IX) (X)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^1 is defined as in claim1, R^2 is defined as in claim 1, and L is a suitable leaving group such as Cl, Br, I, p-toluensulfonate, methanesulfonate or trifluoromethanesulfonate,

with the proviso that the following compounds are excluded: 4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, 5-(4-aminophenyl)-4-hydroxy-2-methylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, 4-hydroxy-2-methyl-5-(4-nitrophenyl)isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, 4-hydroxy-2-methyl-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, 5-(3,4-dichlorophenyl)-4-hydroxyisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, 2-benzyl-4-hydroxy-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, and 4-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-5-phenylisothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide.

21. A pharmaceutical formulation comprising a compound according to any one of claims 1-18, or a suitable pharmaceutically acceptable salt thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent and/or carrier.

22. A compound according to any one of claims 1-18, or a suitable pharmaceutically acceptable salt thereof, as a medicament in therapy.

23. A compound according to any one of claims 1-18, or a suitable pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament in treating conditions associated with a need for modulation of nuclear hormone receptors LXR α and/or β; cardiovascular disease, atherosclerosis, hypercholesterolemia, conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport, conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption, conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels, conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels; inflammatory conditions, Alzheimer´s disease, arteriosclerosis, type 2 diabetes, conditions associated with a need for improving HDL function, conditions associated with a need for improving HDL function; or lipid disorders (dyslipidemia) whether or not associated with insulin resistance.

24. The use of a compound according to any of claims 1-18, or a suitable pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the modulation of the nuclear hormone receptors LXR α and/or β; cardiovascular disease; atherosclerosis, hypercholesterolemia, conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport, conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption, conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels, conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels; inflammatory conditions, Alzheimer´s disease, arteriosclerosis, type 2 diabetes, conditions associated with a need for improving

HDL function, conditions associated with a need for improving HDL function; or lipid disorders (dyslipidemia) whether or not associated with insulin resistance.

25. A method of treating and/or preventing lipid disorders (dyslipidemia) whether or not associated with insulin resistance; cardiovascular disease, atherosclerosis, hypercholesterolemia, conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport, conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption, conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels, conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels; inflammatory conditions, Alzheimer´s disease, arteriosclerosis, type 2 diabetes, or conditions associated with a need for improving HDL function comprising the administration of a thereapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-18, or a suitable pharmaceutically acceptable salt thereof, to a mammal in need thereof.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
101611-1 WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/SE2006/000026	9 January 2006	10 January 2005
Applicant		
AstraZeneca AB et al		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

Derivatives of isothiazol-3 (2H)-one 1, 1-dioxides as liver X receptor modulators

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. -

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000026

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 25 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic

.../...

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000026

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0021927 A2 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 20 April 2000 (20.04.2000) --	1-25
A	WO 0174771 A1 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.), 11 October 2001 (11.10.2001) --	1-25
A	US 20030195238 A1 (ANA MARTINEZ GIL ET AL), 16 October 2003 (16.10.2003) --	1-25
A	WO 0103705 A1 (TULARIK INC.), 18 January 2001 (18.01.2001) --	1-25

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 March 2006	24 -03- 2006
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Anna Sjölund/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000026

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0054759 A2 (TULARIK INC.), 21 Sept 2000 (21.09.2000) --	1-25
A	WO 2004111022 A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 23 December 2004 (23.12.2004) --	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000026

International patent classification (IPC)

C07D 275/03 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se
Cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links e-tjänster/anförda dokument. Use the application number as username. The password is **oor3fyymfh**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

31/12/2005

International application No.
PCT/SE2006/000026

WO	0021927	A2	20/04/2000	AT	284387	T	15/12/2004
				AU	6111699	A	01/05/2000
				DE	69922526	D,T	02/06/2005
				EP	1119548	A,B	01/08/2001
				ES	2234300	T	16/06/2005
				GB	9821974	D	00/00/0000
				JP	2002527419	T	27/08/2002
				MA	26697	A	20/12/2004
				US	6719520	B	13/04/2004
				US	20040010031	A	15/01/2004
				GB	9827521	D	00/00/0000
				GB	9827883	D	00/00/0000
				GB	9905518	D	00/00/0000
				GB	9907086	D	00/00/0000
				GB	9919362	D	00/00/0000
WO	0174771	A1	11/10/2001	AU	6215301	A	15/10/2001
				GB	0008264	D	00/00/0000
US	20030195238	A1	16/10/2003	AU	783615	B	17/11/2005
				AU	5498101	A	20/11/2001
				BR	0110734	A	04/02/2003
				CA	2408747	A	15/11/2001
				CN	1568310	A	19/01/2005
				CZ	20023692	A	18/06/2003
				EP	1286964	A	05/03/2003
				ES	2166328	A,B	01/04/2002
				GB	0030284	D	00/00/0000
				HU	0302002	A	29/09/2003
				IL	152721	D	00/00/0000
				JP	2003532708	T	05/11/2003
				PL	359671	A	06/09/2004
				US	6872737	B	29/03/2005
				US	20050014803	A	20/01/2005
				WO	0185685	A	15/11/2001
WO	0103705	A1	18/01/2001	AU	6074700	A	30/01/2001
				CA	2377999	A	18/01/2001
				EP	1212065	A	12/06/2002
				JP	2004500332	T	08/01/2004
WO	0054759	A2	21/09/2000	AU	3627300	A	04/10/2000
				CA	2367595	A	21/09/2000
				EP	1161233	A	12/12/2001
				JP	2002539155	T	19/11/2002
				US	6316503	B	13/11/2001
WO	2004111022	A1	23/12/2004	GB	0314302	D	00/00/0000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
13 de julio de 2006 (13.07.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/073363 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 275/03 (2006.01), *A61K 31/425* (2006.01), *A61K 31/427* (2006.01), *A61K 31/4427* (2006.01), *A61K 31/4725* (2006.01), *A61K 31/5377* (2006.01), *A61P 25/28* (2006.01), *A61P 3/06* (2006.01), *A61P 3/10* (2006.01), *A61P 9/00* (2006.01), *A61P 9/10* (2006.01), *C07D 417/12* (2006.01)

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE2006/000026

(22) Fecha de Presentación Internacional:
9 de enero de 2006 (09.01.2006)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0500053-4 10 de enero de 2005 (10.01.2005) SE
0501628-2 8 de julio de 2005 (08.07.2005) SE

(71) Solicitante *(para todos los países destinatarios con excepción de US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores, e
(75) Inventores/Solicitantes *(para US únicamente)*: **BOSTRÖM, Jonas** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **BRICKMANN, Kay** [DE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **BROO, Anders** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **HOLM, Patrik** [FI/FI]; Skärgårdsvägen 984, FIN-21600 Pargas (FI). **JUDKINS, Robert** [GB/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **LI, Lanna** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **SANDBERG, Pernilla** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **SWANSON, Marianne** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **WESTERLUND, Christer** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agente: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

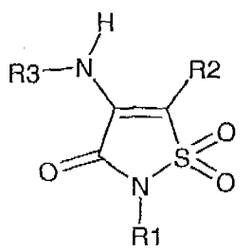
(81) Países designados *(a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Países designados *(a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
— *con informe internacional de búsqueda*

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE 1,1-DIÓXIDOS DE ISOTIAZOL-3(2H)-ONA COMO MODULADORES DE RECEPTOR X HEPÁTICO



(I)

(57) Extracto: La presente invención se refiere a ciertos compuestos novedosos de la fórmula (I), a procesos para preparar tales compuestos, a su utilidad en la modulación de receptores hormonales nucleares Receptor X Hepático (LXR) α; (NR1H3) y/o β (NR1H2) y en tratar y/o prevenir enfermedades incluidas enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis; enfermedades inflamatorias, enfermedad de Alzheimer, trastornos lipídicos (dislipidemias), asociados o no con resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y otras manifestaciones del síndrome metabólico, a métodos para su uso terapéutico y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

WO 2006/073363 A1

DERIVADOS ANILÍNICOS DE 1,1-DIÓXIDOS DE ISOTIAZOL-3(2H)-ONA COMO MODULADORES DE RECEPTOR X HEPÁTICO

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos derivados novedosos 1,1-dióxidos de 4-(arilamino o heteroarilamino)isotiazol-3(2H)-ona, a procesos para preparar tales compuestos, a su utilidad en la modulación de receptores hormonales nucleares: Receptor Hepático X (LXR) α (NR1H3) y/o β (NR1H2) y en tratar afecciones clínicas, incluidas enfermedades cardiovasculares, tales como arteriosclerosis; enfermedades inflamatorias, enfermedad de Alzheimer, trastornos de lípidos (dislipidemias) asociados o no con resistencia a la insulina, diabetes tipo 2; y otras manifestaciones del síndrome metabólico, a métodos para su uso terapéutico y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

Las anomalías de la homeostasis del colesterol y ácidos grasos, que se reflejan como diversas dislipidemias, con causa de arteriosclerosis y, por Consiguiente, enfermedad cardiovascular (CVD). Esta enfermedad es uno de los principales problemas de salud en los países industrializados y está alcanzando la misma incidencia en adultos en las naciones en desarrollo. La mayoría de los estudios muestran que las estatinas reducen el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en 25-30% y el riesgo relativo de episodios coronarios en aproximadamente el 30%. Aunque este efecto benéfico es significativo, efectivamente el 70% del grupo tratado permanece con un riesgo inalterado. Este hecho ha impulsado una investigación intensa con el fin de identificar otras anomalías comunes del metabolismo de lípidos que, si se trata eficientemente, podría mejorar los resultados de la actual terapia de CVD.

Los receptores hormonales nucleares LXR α y β usan oxiesteroles como ligandos naturales. Parecen actuar como sensores de colesterol con genes diana (***"target genes"***) que se requieren para la descarga de colesterol de macrófagos, como el transportador A1 de casete de unión a ATP (***"ATP binding casette transporter A1"***) (ABCA1) y apoE, al igual que productos génicos, como la proteína transferasa del éster de colesterol (CETP) y la proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP), que se requieren para la función de lipoproteína de alta densidad (HDL) en el transporte reverso de colesterol. En el hígado, los ligandos LXR parecen estimular la secreción hepatobiliar de colesterol, una ruta controlada por el ABCG5 y ABCG8. Los mismos transportadores de colesterol parecen reducir la absorción de colesterol en enterocitos, incidiendo por lo tanto en el balance total de colesterol en el cuerpo. Estos efectos de la estimulación de LXR podrían explicar sus notables propiedades arterioscleróticas observadas en varios modelos animales.

Recientemente se ha informado que los ligandos LXR sintéticos GW3965 (Glaxo) y T-0901317 (Tularik) aumentan la tolerancia a la glucosa en ratón obeso con dieta de grasas (***"fat fed obese mouse"***), lo cual se interpretó como resultado de la gluconeogénesis hepática reducida y captación de glucosa incrementada en adipocitos. Lafitte BA *et al.,* (Proc Natl Acad Sci USA. 2003 Apr 29; 100(9):5419-24). La activación de los LXR's mejora la tolerancia a la glucosa mediante la regulación coordinada del metabolismo de la glucosa en el hígado y el tejido adiposo.

JP2001163786A divulga la síntesis de ciertos 1,1-dióxidos de 2-(alquil sustituido)-4-(sustituyente)-5-(sustituyente)isotiazol-3(2*H*)-ona novedosos, en donde las posiciones 4 ó 5 se sustituyen por, verbigracia, H, alquilo inferior o carboxilo. Se informa que estos compuestos poseen actividad inhibidora de metaloproteinasa de matriz (MMP) (especialmente actividad inhibidora de la metaloproteinasa-13 de matriz (MMP- 13)) y actividad inhibidora de agrecanasa, y son útiles en la prevención o tratamiento de

artritis (especialmente osteoartritis) y para inhibir la metástasis, infiltración o proliferación de cáncer (especialmente cáncer de mama).

EP1069110A1 divulga la síntesis de ciertos 1,1-dióxidos 2-(alquil sustituido)-4-(sustituyente)-5-(sustituyente)isotiazol-3(2*H*)-ona, en donde las posiciones 4 ó 5 se sustituyen por, verbigracia, H, alquilo inferior o carboxilo. Se informa que estos compuestos poseen actividad inhibidora de la metaloproteinasa-13 de matriz (MMP-13) y actividad inhibidora de aglicanasa, y son útiles para tratar trastornos artríticos tales como artritis reumatoide.

WO9708143A1 divulga la síntesis de ciertos 1,1-dióxidos de 2-(alquil sustituido)-4-(sustituyente)-5-(sustituyente)isotiazol-3(2*H*)-ona novedosos, en donde los sustituyentes en las posiciones 4 ó 5 se seleccionan de nitro, ciano, trifluorometilo, carbetoxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamoilo, carbamoilo sustituido con un alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, acetoxi, carboxi, hidroxi, amino, amino sustituido con un alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halo, o las posiciones 4 y/o 5 son no sustituidas, y su uso para reducir niveles de Factor de Necrosis Tumoral (TNF) en mamíferos.

En la solicitud WO05/005417 se divulga que ciertos derivados de 1-(alquil sustituido)-3-amino-4-fenil-1*H*-pirrol-2,5-diona novedosos tienen utilidad en la modulación de receptores hormonales nucleares: Receptor Hepático X (LXR) α (NR1H3) y/o β (NR1H2) y en tratar y/o prevenir enfermedades incluidas enfermedades cardiovasculares.

En la solicitud WO05/005416 se divulga que ciertos derivados de 5-tioxo-1,5-dihidro-2*H*-pirrol-2-ona y 1*H*-pirrole-2,5-ditiona novedosos poseen utilidad en la modulación de receptores hormonales nucleares: Receptor

Hepático X (LXR) α (NR1H3) y/o β (NR1H2) y en tratar y/o prevenir enfermedades incluidas enfermedades cardiovasculares.

WO05/035551 divulga ciertos 1,1-dióxidos de 2-(sustituyente)-4-(sustituyente)-5-(sustituyente)isotiazol-3(2*H*)-ona novedosos. Se comunica que estos compuestos modulan la actividad de la proteína diana como una fosfatasa.

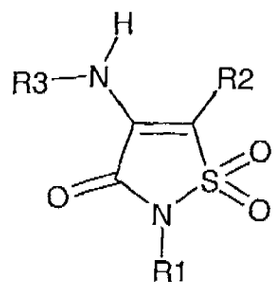
El término "modulador LXR", tal como se emplea en esta solicitud, significa más específicamente un compuesto con la capacidad de modular la actividad biológica de LXRα y/o LXRβ mediante aumento o disminución de la función y/o expresión de LXRα y/o LXRβ, donde la función LXRα y/o LXRβ puede incluir actividad reguladora de la transcripción y/o unión a proteína. La modulación puede ocurrir *in vitro* o *in vivo*. La modulación, como se describe en esta solicitud, incluye antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de una función o característica asociada con LXRα y/o LXRβ, ya sea directa o indirectamente, y/o la regulación por aumento o la regulación por disminución de la expresión de LXRα y/o LXRβ, ya sea directa o indirectamente. Más específicamente, tal modulador LXR o bien potencia o bien inhibe las actividades biológicas de LXR mediante la función y/o expresión de LXR. Si tal modulador potencia parcial o completamente las actividades biológicas de LXR mediante la función y/o expresión de LXR, es un agonista LXR parcial o total, respectivamente. Es un objeto de la presente invención proveer moduladores LXR. Otro objeto de esta invención es proporcionar compuestos moduladores LXR que son agonistas LXR.

Debe observarse que para mostrar actividad en los Métodos de Prueba específicos descritos en esta solicitud, el compuesto modulador LXR tiene que unirse al dominio de unión a ligando del LXR y reclutar o bien el péptido específico derivado de la proteína co-activadora, SRC1, al complejo compuesto modulador-LXR ligado en el análisis descrito de Reclutamiento

de Co-activador, o bien uno o más de los co-factores de receptor de hormona nuclear, presentes en por ejemplo el método a base de células U2OS, descrito en esta solicitud. Los compuestos de esta invención, que forma un complejo compuesto modulador-LXR, puede reclutar por lo menos uno o más de los otros >80 co-factores diferentes conocidos de receptor de hormona nuclear en cualquier otro método a base de células, preparados y analizados de acuerdo con procedimientos conocidos. Se anticipa sin embargo que compuestos de acuerdo con formula (I), que no reclutan el péptido derivado de SRC1 o cualquiera de los co-factores presentes en el método a base de células descrito en esta solicitud, se unen a LXR y el complejo compuesto modulador-LXR así formado reclutará por lo menos uno o más de los demás >80 co-factores diferentes conocidos de receptor nuclear presentes en otro sistema celular. El complejo compuesto modulador-LXR puede desplazar por lo tanto co-represores, tales como NcOR, con reclutamiento simultáneo de un co-activador o puede desplazar únicamente un co-represor sin reclutamiento de co-activador, conduciendo a la activación parcial de ciertos genes regulados LXR. Péptidos reclutadores derivados de cualquiera de estos otros co-factores de receptor de hormona nuclear pueden prepararse análogamente y analizarse de acuerdo con procedimientos conocidos.

Descripción de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se provee un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, en donde

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cicloalquilo o heterociclilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

fenilo o heteroarilo, se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cicloalquilY o heterociclilY, en donde cicloalquilo o heterociclilo, se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b,

$C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

fenilY o heteroarilY, en donde fenilo o heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^cC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^2 representa

fenilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$; Het^4 o T en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2,

NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Las siguientes definiciones se aplicarán a todo lo largo de la especificación y las reivindicaciones anexas, a menos que específicamente se indique lo contrario:

El término "X" denota un grupo alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono en donde dicho grupo alquilo puede interrumpirse opcionalmente por O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), NR^a, OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, SO_2NR^a o NR^aSO_2. Se entenderá que cuando X está presente más de una vez en el mismo compuesto, entonces el valor puede ser el mismo o diferente. Ejemplos de dicho "X" incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, vinilo, isopropenilo, alilo, but-2-enilo, etinilo, 2-propinilo, 2-metoxietilo, 3-metilpropilo, metiltiometilo, 3-hidroxipropilo, 2-(2-metoxietoxi) etilo, 3-(2-metoxietoxi)propilo, 2,2-

dimetilpropilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-cianoetilo y metil etanoilglicinato.

El término "Y" denota un grupo alquileno, saturado o insaturado, recto o ramificado, que tiene 1 a 3 átomos de carbono en donde dicho grupo alquileno se une a nitrógeno en la posición 2 en el 1,1-dióxido de la isotiazol-3(2H)-ona y puede interrumpirse opcionalmente o terminarse por uno de los siguientes: O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$, NR^c y/o Y se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: OH, F, CN, NR^aR^a, C_1-C_4alquilo, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$ o SO_2R^b. En la definición de "Y" el término "terminarse por O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$, NR^c," significa que el grupo alquileno tiene como la *última posición* O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$ o NR^c antes de que se una adicionalmente a fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo. Ejemplos de dicho "Y" incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, 2-metiletileno, y 1-metiletileno.

El término "Z" denota un grupo alquileno saturado o insaturado, recto o ramificado, que tiene 1 a 6 átomos de carbono en donde dicho grupo alquileno se une a arilo, Het^1, Het^4 o T y uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3, y puede interrumpirse opcionalmente o terminarse por uno de los siguientes: O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $C(O)CR^a$, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2, o es uno de los siguientes: O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2 y/o Z se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: OH, F, CN, NR^cR^c, $C(O)R^c$, OR^b, SR^c, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^c$, SO_2R^c, fenilo, fenilC_1-C_3alquilo, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, NR^aR^a, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, OR^b. En la definición de "Z" el término

"terminarse por O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2" significa que el grupo alquileno tiene como la última posición O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a o NR^aSO_2 antes de que se una adicionalmente a arilo, Het^1, Het^4, T, Q, Het^2, R o Het^3. Ejemplos de dicho "Z" incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $C(O)CH_2$, $CH_2C(O)$, $C(O)(C_1$-C_4alquil), NHC(O), C(O)NH, NH, SO_2NH, $NHSO_2$, $N(C_1$-C_4alquil)C(O), $C(O)N(C_1$- C_4alquil), $N(C_1$-C_4alquil), $SO_2N(C_1$-C_4alquil), $N(C_1$-C_4alquil)SO_2, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno y 3-metilpropileno. En la definición de Z hay que entender que valores específicos se unen en el orden escrito, es decir, de izquierda a derecha. Por ejemplo, cuando Z es $C(O)CH_2$ entonces C(O) en dicho $C(O)CH_2$ se une a arilo, Het^1, Het^4 o T y CH_2 en dicho $C(O)CH_2$ se une a Q, Het^2, R o Het^3.

El término "Q" denota un anillo monocíclico no aromático, saturado o insaturado compuesto de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$. Ejemplos de dicho "Q" incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctanilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo y ciclooctadienilo.

El término "R" denota un grupo fenilo que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

El término "T" denota un sistema de anillo bicarbocíclico aromático o parcialmente aromático, compuesto de 8, 9 ó 10 átomos de carbono. T se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2*H*)-ona a través de la parte aromática del anillo bicíclico. Ejemplos de dicho "T" incluyen, pero no se limitan a, biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trieno, azuleno, indeno, indano, naftaleno, 1,2- dihidronaftaleno, 1,4-dihidronaftaleno y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

El término "C_1alquilo" denota un grupo alquilo que tiene 1 átomo de carbono. Un ejemplo de dicho alquilo incluye, pero no se limita a, metilo.

El término "C_1-C_3alquilo" denota un grupo alquilo, saturado o insaturado, recto o ramificado, que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de dicho alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, vinilo, isopropenilo, alilo, etinilo, y 2-propinilo.

El término "C_1-C_4alquilo" denota es un grupo alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de dicho alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, vinilo, isopropenilo, alilo, but-2-enilo, etinilo, 2-propinilo, y but-2-inilo.

117

El término "halógeno" denota grupos fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "cicloalquilo" denota un anillo monocíclico no aromático, saturado o insaturado compuesto de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono. Ejemplos de dicho "cicloalquilo" incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctanilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo y ciclooctadienilo.

El término "heterociclilo" denota un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, no aromático, saturado o insaturado, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono independientemente seleccionado de uno o más de, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. El término "azufre" se entenderá que incluye sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO_2). El término "nitrógeno" se entenderá que incluye óxido de nitrógeno (NO). Ejemplos de dicho "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a, aziridina, azetidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, 2-pirazolina, oxirano, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,2-oxatiolano, morfolina, 3-pirazolina, pirazolidina, 2H-pirano, 4H-pirano, 1,4-ditiano, 1,4-oxatiano y tiomorfolina.

El término "heteroarilo" denota un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono independientemente seleccionado de uno o más de, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "azufre" se entenderá que incluye sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO_2). El término "nitrógeno" se entenderá que incluye óxido de nitrógeno (NO). Ejemplos de dicho "heteroarilo" incluyen, pero no se limitan a, furano, pirrol, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, pirimidina, piridazina, piridina, piridin-1-óxido, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, tiofeno, 1,2,4-triazol, furazano, 1,2,3-oxadiazol,

1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol y 1,2,3-tiadiazol.

El término "arilo" denota un grupo fenilo que se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2*H*)-ona.

El término "Het^1" denota un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono independientemente seleccionado de uno o más de por ejemplo nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "azufre" se entenderá que incluye sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO_2). El término "nitrógeno" se entenderá que incluye óxido de nitrógeno (NO). Het^1 se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona. Ejemplos de dicho "Het^1" incluyen, pero no se limitan a, furano, pirrol, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, pirimidina, piridazina, piridina, piridin-1-óxido, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, tiofeno, 1,2,4-triazol, furazano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol y 1,2,3-tiadiazol.

El término "Het^2" denota un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 miembros, no aromático, saturado o insaturado, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono independientemente seleccionado de uno o más de por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el anillo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$. El término

"azufre" se entenderá que incluye sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO_2). El término "nitrógeno" se entenderá que incluye óxido de nitrógeno (NO). Ejemplos de dicho "Het^2" incluyen, pero no se limitan a, aziridina, azetidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, 2-pirazolina, oxirano, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,2-oxatiolano, morfolina, 3-pirazolina, pirazolidina, 2H-pirano, 4H-pirano, 1,4-ditiano, 1,4-oxatiano y tiomorfolina.

El término "Het^3" denota un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono independientemente seleccionado de uno o más de por ejemplo nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual se sustituye por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$. El término "azufre" se entenderá que incluye sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO_2). El término "nitrógeno" se entenderá que incluye óxido de nitrógeno (NO). Ejemplos de dicho "Het^3" incluyen, pero no se limitan a, furano, pirrol, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, pirimidina, piridazina, piridina, piridin-1-óxido, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, tiofeno, 1,2,4-triazol, furazano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol y 1,2,3- tiadiazol.

El término "Het^4" denota un sistema de anillo bicíclico, de 8, 9 ó 19 miembros, aromático o parcialmente aromático, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es, opcionalmente, un elemento distinto de carbono,

seleccionado independientemente de uno o más de, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno y azufre. Het^4 se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona a través de la parte aromática del anillo bicíclico. El término "azufre" se entenderá que incluye sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO_2). El término "nitrógeno" se entenderá que incluye óxido de nitrógeno (NO). Ejemplos de dicho "Het^4" incluyen, pero no se limitan a tieno[2,3-b]furano, benzo[b]furano, benzo[c]furano, indol, isoindol, indolizina, 3H-indol, indolina, isoindolina, benzo[b]tiofeno, benzo[c]tiofeno, 1H-indazol, 2,3-dihidro-1H-indazol, benzimidazol, 1,3-benzoxazol, 1,3-dihidro-2,1-benzisoxazol, 1,2-benzisoxazol, 1,3-benzotiazol, 1,2-benzisotiazol, 1,3-dihidro-2,1-benzisotiazol, purina, quinolina, 3,4-dihidroquinolina, 1,2-dihidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, isoquinolina, 3,4-dihidroisoquinolina, 1,2-dihidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4H-quinolizina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, 1,8-naftiridina, cromano e isocromano.

R^a representa independientemente H o una cadena C_1-C_4alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, sustituido opcionalmente por uno o más F.
R^b representa independientemente una cadena C_1-C_4alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, sustituido opcionalmente por uno o más F.
R^c representa independientemente H o una cadena C_1-C_3alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, sustituido opcionalmente por uno o más F.

Se entenderá que cuando un sustituyente lleva más de uno de R^a, R^b o R^c, entonces cada uno de estos puede ser el mismo o diferente. Por ejemplo, NR^aR^a incluye amino, alquilamino y dialquilamino. Más aún, se entenderá que cuando diferentes sustituyentes en el mismo compuesto llevan más de uno de R^a, R^b o R^c, entonces cada uno de estos puede ser el mismo o diferente.

Seguirán ahora otros valores de R^1, R^2 y R^3 en compuestos de fórmula I. Se entenderá que tales valores pueden usarse, donde se considere apropiado,

con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones ya definidas o definidas más adelante.

En un primer grupo de compuestos de fórmula I

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cicloalquilo o heterociclilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

fenilo o heteroarilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cicloalquilY o heterociclilY, en donde cicloalquilo o heterociclilo se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o

más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

fenilY o heteroarilY, en donde fenilo o heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^cC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^2 representa

Fenilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_2alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En un segundo grupo de compuestos de fórmula I

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b o $C(O)R^b$;

cicloalquilo o heterociclilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b o $C(O)R^b$;

fenilo o heteroarilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo sustituido opcionalmente por

uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$;

cicloalquilY o heterociclilY, en donde cicloalquilo o heterociclilo se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$;

fenilY o heteroarilY, en donde fenilo o heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$;

R^2 representa

fenilo que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$,

R^3 es el mismo como en el primer grupo de compuestos de fórmula I.

En un tercer grupo de compuestos de fórmula I

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

R^2 es el mismo que en el segundo grupo de compuestos de fórmula I,

R^3 es el mismo que en el primer grupo de compuestos de fórmula I.

En un cuarto grupo de compuestos de fórmula I

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b o $C(O)R^b$,

R^2 es el mismo que en el segundo grupo de compuestos de fórmula I,

R^3 es el mismo que en el primer grupo de compuestos de fórmula I.

En un quinto grupo de compuestos de fórmula I

R^1 es el mismo que en el primer grupo de compuestos de fórmula I,

R^2 es el mismo que en el primer grupo de compuestos de fórmula I,

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En un sexto grupo de compuestos de fórmula I

R^1 es el mismo que en el primer grupo de compuestos de fórmula I,

R^2 es el mismo que en el primer grupo de compuestos de fórmula I,

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de

los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En un séptimo grupo de compuestos de fórmula I

R^1 es el mismo que en el primer grupo de compuestos de fórmula I,

R^2 es el mismo que en el primer grupo de compuestos de fórmula I,

R^3 representa

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En un octavo grupo de compuestos de fórmula I

R^1 es el mismo que en el segundo grupo de compuestos de fórmula I,

R^2 es el mismo que en el segundo grupo de compuestos de fórmula I,

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En un noveno grupo de compuestos de fórmula I

R^1 es el mismo que en el segundo grupo de compuestos de fórmula I,

R^2 es el mismo que en el segundo grupo de compuestos de fórmula I,

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^3$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En un décimo grupo de compuestos de fórmula I

R^1 es el mismo que en el segundo grupo de compuestos de fórmula I,

R^2 es el mismo que en el segundo grupo de compuestos de fórmula I,

R^3 representa

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN,

NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En un undécimo grupo de compuestos de fórmula I

R^1 es el mismo que en el tercer grupo de compuestos de fórmula I,

R^2 es el mismo que en el tercer grupo de compuestos de fórmula I,

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En un duodécimo grupo de compuestos de fórmula I

R^1 es el mismo que en el tercer grupo de compuestos de fórmula I,

R^2 es el mismo que en el tercer grupo de compuestos de fórmula I,

R^3 representa

arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En un décimo tercer grupo de compuestos de fórmula I

R^1 es el mismo que en el tercer grupo de compuestos de fórmula I,

R^2 es el mismo que en el tercer grupo de compuestos de fórmula I,

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ,

Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En un décimo cuarto grupo de compuestos de fórmula I

R^1 es el mismo que en el cuarto grupo de compuestos de fórmula I,

R^2 es el mismo que en el cuarto grupo de compuestos de fórmula I,

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En un décimo quinto grupo de compuestos de fórmula I

R^1 es el mismo que en el cuarto grupo de compuestos de fórmula I,

R^2 es el mismo que en el cuarto grupo de compuestos de fórmula I,

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$,

$C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En un décimo sexto grupo de compuestos de fórmula I

R^1 es el mismo que en el cuarto grupo de compuestos de fórmula I,

R^2 es el mismo que en el cuarto grupo de compuestos de fórmula I,

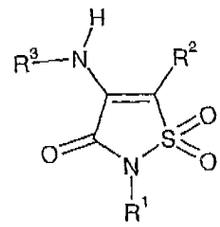
R^3 representa

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquil $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Otras incorporaciones de la invención

De acuerdo con otra incorporación de la invención se provee un compuesto de la fórmula general (I)



fórmula (I)

o su sal farmacéuticamente aceptable,

en donde

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cicloalquilo o heterociclilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

fenilo o heteroarilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes independientemente seleccionados de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$,

$C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cicloalquilY o heterociclilY, en donde cicloalquilo o heterociclilo se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

fenilY o heteroarilY, en donde fenilo o heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^cC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^2 representa

fenilo que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$,

$OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-

C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Seguirán ahora otros valores de R^1, R^2 y R^3. Se entenderá que tales valores pueden utilizarse donde se considere apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones ya definidas o definidas más adelante.

En una primera incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cicloalquilo o heterociclilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

fenilo o heteroarilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: halógeno (Cl,

F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cicloalquilY o heterociclilY, en donde cicloalquilo o heterociclilo se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

fenilY o heteroarilY, en donde fenilo o heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^cC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^2 representa

fenilo que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$,

$NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En una segunda incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b o $C(O)R^b$;

cicloalquilo o heterociclilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b o $C(O)R^b$;

fenilo o heteroarilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo sustituido opcionalmente por uno o más de los

179
139

siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$;

cicloalquilY o heterociclilY, en donde cicloalquilo o heterociclilo se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$;

fenilY o heteroarilY, en donde fenilo o heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$;

R^2 representa

fenilo que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$,

R^3 es el mismo que para la primera incorporación.

En una tercera incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$,

$NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

R^2 es el mismo que para la segunda incorporación, y

R^3 es el mismo que para la primera incorporación.

En una cuarta incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b o $C(O)R^b$,

R^2 es el mismo que para la segunda incorporación, y

R^3 es el mismo que para la primera incorporación.

En una quinta incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es el mismo que para la primera incorporación,

R^2 es el mismo que para la primera incorporación, y

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b,

$SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En una sexta incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es el mismo que para la primera incorporación,

R^2 es el mismo que para la primera incorporación, y

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En una séptima incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es el mismo que para la primera incorporación,

R^2 es el mismo que para la primera incorporación, y

R^3 representa

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$,

$OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En una octava incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es el mismo que para la segunda incorporación,

R^2 es el mismo que para la segunda incorporación, y

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$,

$OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En una novena incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es el mismo que para la segunda incorporación,

R^2 es el mismo que para la segunda incorporación, y

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En una décima incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es el mismo que para la segunda incorporación,

R^2 es el mismo que para la segunda incorporación, y

R^3 representa

Het^4 o T en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente

por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En una undécima incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es el mismo que para la tercera incorporación,

R^2 es el mismo que para la tercera incorporación, y

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$,

$OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En una duodécima incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es el mismo que para la tercera incorporación,

R^2 es el mismo que para la tercera incorporación, y

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En una decimotercera incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es el mismo que para la tercera incorporación,

R^2 es el mismo que para la tercera incorporación, y

R^3 representa

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3,

QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En una decimocuarta incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es el mismo que para la cuarta incorporación,

R^2 es el mismo que para la cuarta incorporación, y

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$,

$NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En una decimoquinta incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es el mismo que para la cuarta incorporación,

R^2 es el mismo que para la cuarta incorporación, y

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

En una decimosexta incorporación de la invención se provee una clase de compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es el mismo que para la cuarta incorporación,

R^2 es el mismo que para la cuarta incorporación, y

R^3 representa

Het^4 o T en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente

por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Los compuestos de fórmula (I) poseen actividad como medicamentos. En particular, los compuestos de fórmula (I) son agonistas LXR.

Compuestos específicos de la invención son uno o más de los siguientes:

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-metoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-5-fenil-4-[(4-piperidin-1-ilfenil)amino]isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-isopropoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-5-fenil-4-[(4-pirrolidin-1-ilfenil)amino]isotiazol-3(2*H*)-ona

terc-butil {4-[(2-*terc*-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]fenil}carbamato

1,1-dióxido de 4-[(4-isopropoxifenil)amino]-2-isopropil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-isopropil-5-fenil-4-[(4-piperidin-1-ilfenil)amino]isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-azepan-1-ilfenil)amino]-2-*terc*-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-isopropil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(4-metoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil- 1 -benzofuran-5-il)amino] -2-butil-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de *terc*-butil 6-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(3-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-(3-clorofenil)-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino] isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-etil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-2-butil-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(4-hidroxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-(1H-indol-5-ilamino)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-N,N-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida

1,1-dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-(3-clorofenil)-4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino} isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-{ [4-(hidroximetil)fenil]amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-{[4-(benciloxi)fenil]amino}-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-{ [4-(4-bencilpiperazin-1-il)fenil]amino}-2-butil-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-[(4-metoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-(1-benzofuran-5-ilamino)-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-(4-clorofenil)-4-{ [4-(difluorometoxi)fenil] amino} isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-(1*H*-1,2,4-tiazol-3-ilamino)isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-{[4-(difluorometoxi)fenil] amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-[(2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il) amino] isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-metil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-metoxifenil)amino]-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-metil-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-(2-metoxietil)-5-fenil-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-(1H-indol-5-ilamino)-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-fluorofenil)amino]-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-4-[(4-morfolin-4-ilfenil) amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

N-({4-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino] fenil}sulfonil)acetamida

etil 5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxilato

ácido 5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]-1-benzofuran-2-carboxílico

terc-butil 5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]-1-benzofuran-2-carboxilato

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-etil-5-[4-(trifluorometil)fenil] isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-(2-metoxietil)-4-[(3-morfolin-4-il-1*H*-1,2,4-triazol-5-il) amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

etil 5-{ [2-(2-metoxietil)-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il]amino}-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxilato

1,1-dióxido de 4-[(5-ciclohexil-2-metoxifenil)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-hidroxifenil)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-4-{[4-(difluorometoxi)fenil] amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-metil-4-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino) isotiazol-3(2*H*)-ona

5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(2,5-dietoxi-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-(2-metoxietil)-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-etil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-[4-(trifluorometil) fenil]isotiazol-3(2*H*)-ona

6-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-N-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida

1,1-dióxido de 4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-metil-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-etil-5-[4-(trifluorometil)fenil]isotiazol-3(2*H*)-ona

o su sal o solvato, o solvato de tal sal, farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto de la invención, se provee un compuesto de fórmula (I) en la cual R^1 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, 2-metoxietilo, 6-aminopiridin-3-ilmetilo, 6-difluorometoxifenilo o 6-difluorometoxibencilo;

R^2 se selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo o 4-trifluorometilfenilo; y

R^3 se selecciona de 4-metoxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-

hidroximetilfenilo, 1-benciloxifenilo, 4-ciclohexilfenilo, 4-morfolin-4-ilfenilo, 4-piperidin-1-ilfenilo, 4- pirrolidin-1-ilfenilo, 4-azepan-1-ilfenilo, 4-bencilpiperazin-1-ilfenilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)fenilo, 4-(*N*-acetilsulfonamida)fenilo, 2-dimetilaminocarbonil-1-benzofuran-5-ilo, 2-acetil-1-benzofuran-5-ilo, 2-tertbutoxicarbonil-1-benzofuran-5-ilo, 2-carboxi-1-benzofuran-5-ilo, 1-benzofuran-5-ilo, 2-etoxicarbonil-3-metil-1-benzotiofen-5-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 6-morfolin-4-ilpiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-ciclohexil-2-metoxifenilo, 3-cloro-4-morfolin-4-ilfenilo, 2,5-dietoxi-4-morfolin-4-ilfenilo, 2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 2-metilaminocarbonil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 2-*terc*-butoxicarbonil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-ilo, 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione-5-ilo, 1*H*-benzimidazol-2-ilo, 1*H*-l,2,4-triazol-3-ilo, 3-morfolin-4-il-1*H*-l,2,4-triazol-5-ilo o 5-metil- 1-fenil-pirazol-3-ilo.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de acuerdo con fórmula (V), en la cual R^1 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, 2-metoxietilo, 6-aminopiridin-3-ilmetilo, 6-difluorometoxifenilo o 6-difluorometoxibencilo, y R^2 se selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo o 4-trifluorometilfenilo.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de acuerdo con fórmula (VI), en la cual R^1 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, 2-metoxietilo, 6-aminopiridin-3-ilmetilo, 6-difluorometoxifenilo o 6-difluorometoxibencilo, R^2 se selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo o 4-trifluorometilfenilo y L es un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl, Br, I, p-toluenosulfonato, metanosulfonato (MsO) o trifluorometanosulfonato (OTf).

De acuerdo con una incorporación adicional de la invención R^1 y R^3 son los mismos que para cualesquiera reivindicaciones, aspectos o incorporaciones de la invención, y R^2 es fenilo no sustituido.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 y R^2 son como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados o por indicar más adelante, y R^3 representa
arilo, el cual se sustituye por uno de los siguientes, seleccionados independientemente de: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 y R^2 son como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados o por indicar más adelante, y R^3 representa
arilo, el cual se sustituye por Q o Het^2 y en donde arilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 es como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados, o por indicar más adelante, R^2 es fenilo no sustituido, y R^3 representa arilo, el

cual se sustituye por uno de los siguientes, seleccionados independientemente de: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde aril se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 es como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados, o por indicar más adelante, R^2 es fenilo no sustituido, y R^3 representa arilo, el cual se sustituye por Q o Het y en donde arilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 y R^2 son como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados o por indicar más adelante, y R^3 representa Het^1, el cual se sustituye por uno de los siguientes, seleccionados independientemente de: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde Het^1 se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$,

SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 y R^2 son como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados o por indicar más adelante, y R^3 representa Het^1, el cual se sustituye por Het^2 o R y en donde Het^1 se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_2alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 es como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados, o por indicar más adelante, R^2 es fenilo no sustituido, y R^3 representa Het^1, el cual se sustituye por uno de los siguientes, seleccionados independientemente de: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde Het^1 se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b,

$SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 es como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados, o por indicar más adelante, R^2 es fenilo no sustituido, y R^3 representa Het^1, el cual se sustituye por Het^2 o R y en donde Het^1 se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 y R^2 son como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados o por indicar más adelante, y R^3 representa

arilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 y R^2 son como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados o por indicar más adelante, y R^3 representa
arilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 es como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados, o por indicar más adelante, R^2 es fenilo no sustituido, y R^3 representa arilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 es como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados, o por indicar más adelante, R^2 es fenilo no sustituido, y R^3 representa arilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes,

199
159

seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 y R^2 son como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados o por indicar más adelante, y R^3 representa

Het^1, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 y R^2 son como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados o por indicar más adelante, y R^3 representa

Het^1, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$ o

C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 es como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados, o por indicar más adelante, R^2 es fenilo no sustituido, y R^3 representa Het^1, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 es como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados, o por indicar más adelante, R^2 es fenilo no sustituido, y R^3 representa
Het^1, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$ o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$,

$C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 y R^2 son como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados o por indicar más adelante, y R^3 representa

Het^4, el cual se sustituye opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 se sustituye opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 y R^2 son como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados o por indicar más adelante, y R^3 representa

Het^4, el cual se sustituye opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,
y en donde Het^4 se sustituye opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, o C_1-C_2alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 es como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados, o por indicar más adelante, R^2 es fenilo no sustituido, y R^3 representa Het^4, el cual se sustituye opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$,

$OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 se sustituye opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 es como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados, o por indicar más adelante, R^2 es fenilo no sustituido, y R^3 representa Het^4, el cual se sustituye opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 se sustituye opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados

164

independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 y R^2 son como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados o por indicar más adelante, y R^3 representa

T, el cual se sustituye opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde T se sustituye opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 y R^2 son como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados o por indicar más adelante, y R^3 representa

T, el cual se sustituye opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

y en donde T se sustituye opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 es como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados, o por indicar más adelante, R^2 es fenilo no sustituido, y R^3 representa T, el cual se sustituye opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$,

$OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

y en donde T se sustituye opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención R^1 es como para cualquier aspecto, reivindicación o incorporación ya indicados, o por indicar más adelante, R^2 es fenilo no sustituido, y R^3 representa T, el cual se sustituye opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

y en donde T se sustituye opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados

independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Los anteriores aspectos pueden combinarse con cualesquiera otros aspectos, incorporaciones o reivindicaciones contenidas más arriba o más adelante en el texto.

De acuerdo con una incorporación alternativa de la invención R^1 se selecciona de metilo, *terc*-butilo, 2-metoxietilo, 4-(difluorometoxi)bencilo o (6-aminopiridin-3-il)metilo, R^2 se selecciona de fenilo, p-clorofenilo o m-clorofenilo, y R^3 se selecciona de 4-(difluorometoxi)fenilo, 4-metoxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo, 4-(benciloxi)fenilo, 4-fluorofenilo o 4-[(acetilamino)sulfonil]fenilo.

De acuerdo con una incorporación alternativa de la invención R^1 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, 2-metoxietilo, 4-(difluorometoxi)bencilo o (6-aminopiridin-3-il)metilo, R^2 se selecciona de fenilo, p-clorofenilo o m-clorofenilo, y R^3 se selecciona de 4-morfolin-4-ilfenilo, 3-cloro-4-morfolin-4-ilfenilo, 2,5-dietoxi- 4-morfolin-4-ilfenilo, 4-pirrolidin-1-ilfenilo, 4-piperidin-1-ilfenilo, 4-azepan-1-ilfenilo o 4-(4-bencilpiperazin-1-il)fenilo.

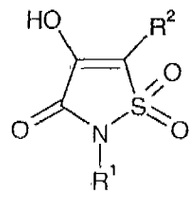
De acuerdo con una incorporación alternativa de la invención R^1 se selecciona de metilo, etilo, n-butilo o 2-metoxietilo, R^2 se selecciona de fenilo o 4-(trifluorometil)fenilo, y R^3 se selecciona de 2-acetil-1-benzofuran-5-ilo, 1-benzofuran-5-ilo, 2-(dimetilamino)-1-benzofuran-5-ilo, 2-carboxi-1-benzofuran-5-ilo, 2-(*terc*-butoxicarbonil)-1-benzofuran-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-benzimidazol-5-ilo, 2-(etoxicarbonil)-3-metil-1-benzotien-5-ilo, 2- tioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-ilo, 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 2-(*terc*-

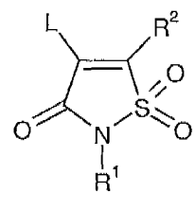
908
160

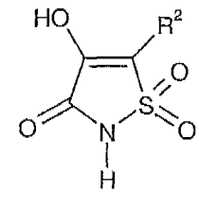
butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo.

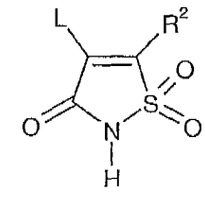
Los anteriores aspectos pueden combinarse con cualesquiera otros aspectos, incorporaciones o reivindicaciones contenidas más arriba o más adelante en el texto.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula general (V), (VI), (IX) o (X)


(V)


(VI)


(IX)


(X)

o su sal farmacéuticamente aceptable,
en donde R^1 es como se define para cualesquiera aspectos, incorporaciones o reivindicaciones ya mencionadas o por mencionar más adelante, R^2 es como se define para cualesquiera aspectos, incorporaciones o reivindicaciones ya indicadas o señaladas más adelante, y L es un grupo saliente apropiado tal como Cl, Br, I, p-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, con la salvedad de que se excluyen los siguientes compuestos: 1,1-dióxido de 4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona, 1,1-dióxido de 5-(4-aminofenil)-4-hidroxi-2-metilisotiazol-3(2*H*)-ona, 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-5-(4-nitrofenil)isotiazol-3(2*H*)-ona, 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona, 1,1-dióxido de 5-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxiisotiazol-3(2*H*)-ona, 1,1-dióxido de 2-bencil-4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona, y 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros o estereoisómeros (por ejemplo, racemato, enantiómero,

diastereómero o E- o Z-isómero). Hay que entender que la presente invención abarca la totalidad de tales tautómeros o estereoisómeros.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como solvatos o hidratos. Hay que entender que la presente invención incluye la totalidad de tales solvatos o hidratos.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, metanosulfónico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, *para*-toluenosulfónico, 2-mesitilen sulfónico, cítrico, acético, tartárico, fumárico, láctico, succínico, málico, malónico, maleico, 1,2-etanodisulfónico, adípico, aspártico, bencenosulfónico, benzoico, etanosulfónico o nicotínico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención, que es suficientemente ácida, por ejemplo, una sal de metal, por ejemplo, una sal de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc o aluminio, una sal de amonio, una sal con una base orgánica que suministra un catión fisiológicamente aceptable, la cual incluye hidróxidos de amonio cuaternario, por ejemplo metilamina, etilamina, dietilamina, trimetilamina, *terc*-butilamina, trietilamina, dibencilamina, N,N-dibenciletilamina, ciclohexiletilamina, tris-(2-hidroxietil)amina, hidroxietildietilamina, (1R, 2S)-2-hidroxiinden-1-amina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, piperazina, metilpiperazina, adamantilamina, hidróxido de colina, hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxido de tris-(hidroximetil)metilamina, L-arginina, N-metil D-glucamina, lisina o arginina.

El compuesto de fórmula (I), u otros compuestos divulgados en esta solicitud, puede administrarse en la forma de un profármaco, que se

descompone en el cuerpo animal o humano para producir un compuesto de la fórmula (I). Ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* y amidas hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I).

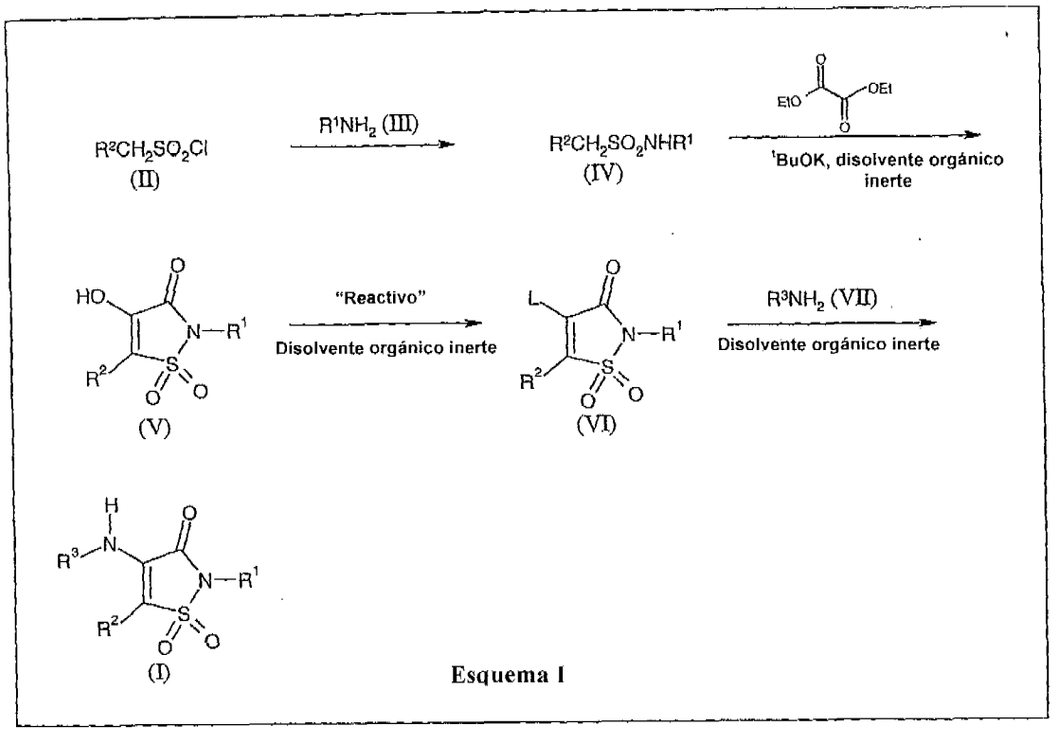
Los compuestos de la presente invención pueden contener igualmente proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo tritio (^{3}H), yodo 125 (^{125}I) o carbono 14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, radioactivos o no, tienen por objeto quedar incluidos dentro del ámbito de la presente invención.

Métodos de preparación

Los compuestos de la invención pueden prepararse como se describe en los siguientes Esquemas. No obstante, la invención no se limita a estos métodos. Los compuestos pueden prepararse asimismo como se describe para compuestos relacionados estructuralmente en el arte previo. Las reacciones pueden llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos estándar, o como se describe en la sección experimental.

En los Esquemas que sigue el término "reactivo" significa un reactivo que puede transformar un grupo hidroxi en un grupo saliente L. Ejemplos de tales grupos salientes son por ejemplo Cl, Br, I, metanosulfonato (OMs), p-toluensulfonato o trifluorometanosulfonato (OTf). Además, en todos los Esquemas siguientes R^1, R^2 y R^3 son como se definen para cualesquiera aspectos, incorporaciones o reivindicaciones ya indicadas o que se indicarán más adelante.

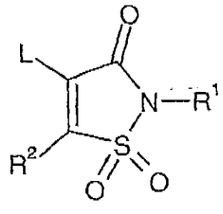
Esquemas I - VI ilustran diferentes procesos para sintetizar compuestos de fórmula (I).



Esquema I

Esquema I describe un método de preparación de compuestos de acuerdo con fórmula (I), en donde R^1, R^2 y R^3 son como se definen para cualesquiera aspectos o incorporaciones ya mencionadas o que se mencionarán más adelante, y L es un grupo saliente tal como por ejemplo Cl, Br, I, p-toluensulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, método que comprende los siguientes pasos:

a) Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con fórmula (I) que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



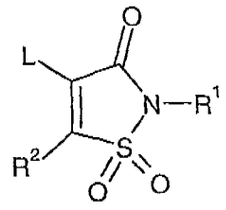
(VI)

(VI) con un compuesto de fórmula (VII)

$$R^3NH_2 \text{ (VII)},$$

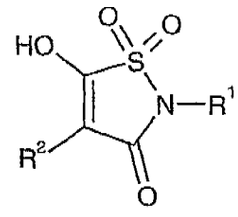
opcionalmente en la presencia de un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida.

b) Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (VI)



(VI)

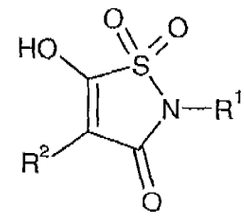
que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



(V)

con un reactivo que puede transformar el grupo hidroxi en el compuesto de fórmula (V) en un grupo saliente L, opcionalmente en la presencia de un disolvente orgánico inerte.

c) Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (V)



(V)

que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

$$R^2CH_2SO_2NHR^1 \text{ (IV)}$$

con oxalato de dietilo, o su equivalente apropiado, en la presencia de una tal como por ejemplo *terc*-butóxido de potasio, opcionalmente en la presencia de un disolvente orgánico tal como THF.

d) Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (IV)

$$R^2CH_2SO_2NHR^1 \quad \text{(IV)},$$

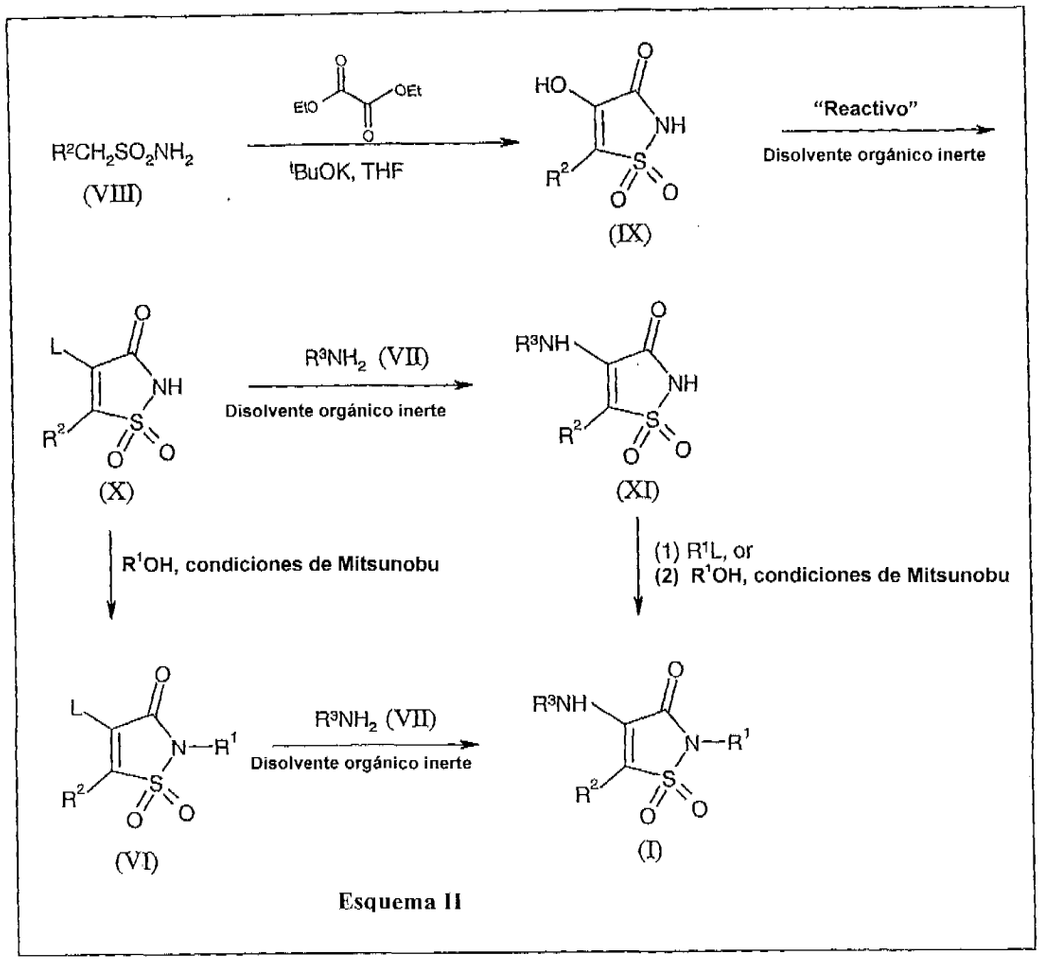
que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

$$R^2CH_2SO_2Cl\ (II)$$

con un compuesto de fórmula (III)

$$R^1NH_2\ (III),$$

opcionalmente en la presencia de una base y un disolvente orgánico inerte.

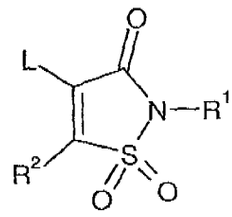


Esquema II

Esquema II describe un método de preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en donde R^1, R^2 y R^3 son como se definen para cualesquiera aspectos o incorporaciones ya mencionados o indicados más adelante, y L es un grupo saliente tal como por ejemplo Cl, Br, I, p-toluensulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, que comprende los siguientes pasos:

a) Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) que comprende el paso de hacer reaccionar

(i) un compuesto de fórmula (VI)



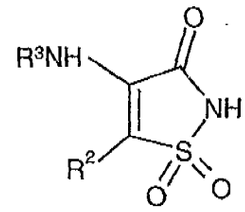
(VI)

con un compuesto de fórmula (VII)

$$R^3NH_2 \text{ (VII)},$$

opcionalmente en la presencia de un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida; o

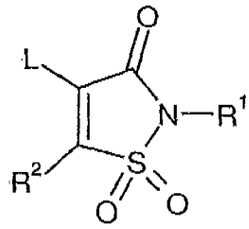
(ii) un compuesto de fórmula (XI)



(XI)

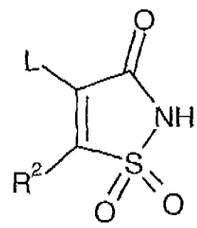
o bien con R^1OH usando condiciones de Mitsunobu o bien con un agente alquilante tal como R^1L.

b) Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (VI)



(VI)

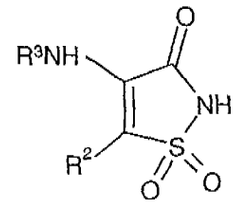
que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X)



(X)

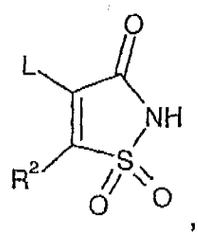
con R^1OH usando condiciones de Mitsunobu.

c) Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (XI)



(XI)

que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X)



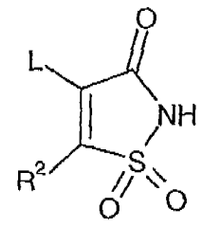
(X)

con un compuesto de fórmula (VII)

$$R^3NH_2 \text{ (VII)},$$

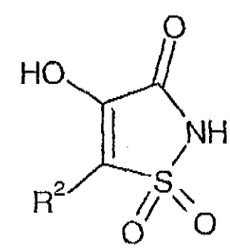
opcionalmente en la presencia de un disolvente orgánico inerte,

d) Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (X)



(X)

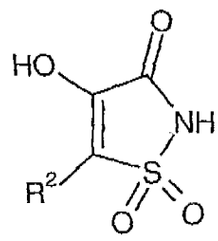
que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

con un reactivo que transforma el grupo hidroxi en el compuesto de fórmula (IX) en un grupo saliente L.

e) Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IX)

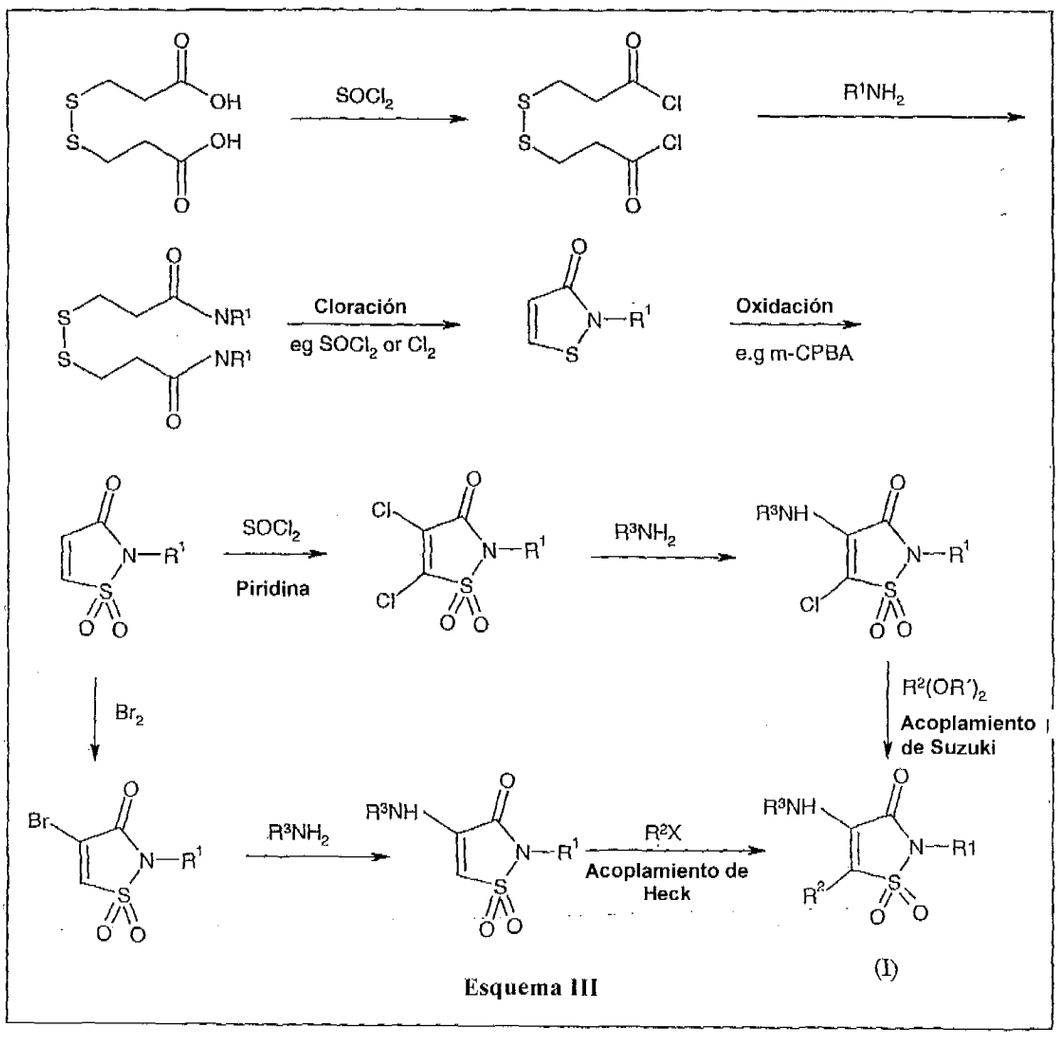


(IX)

que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)

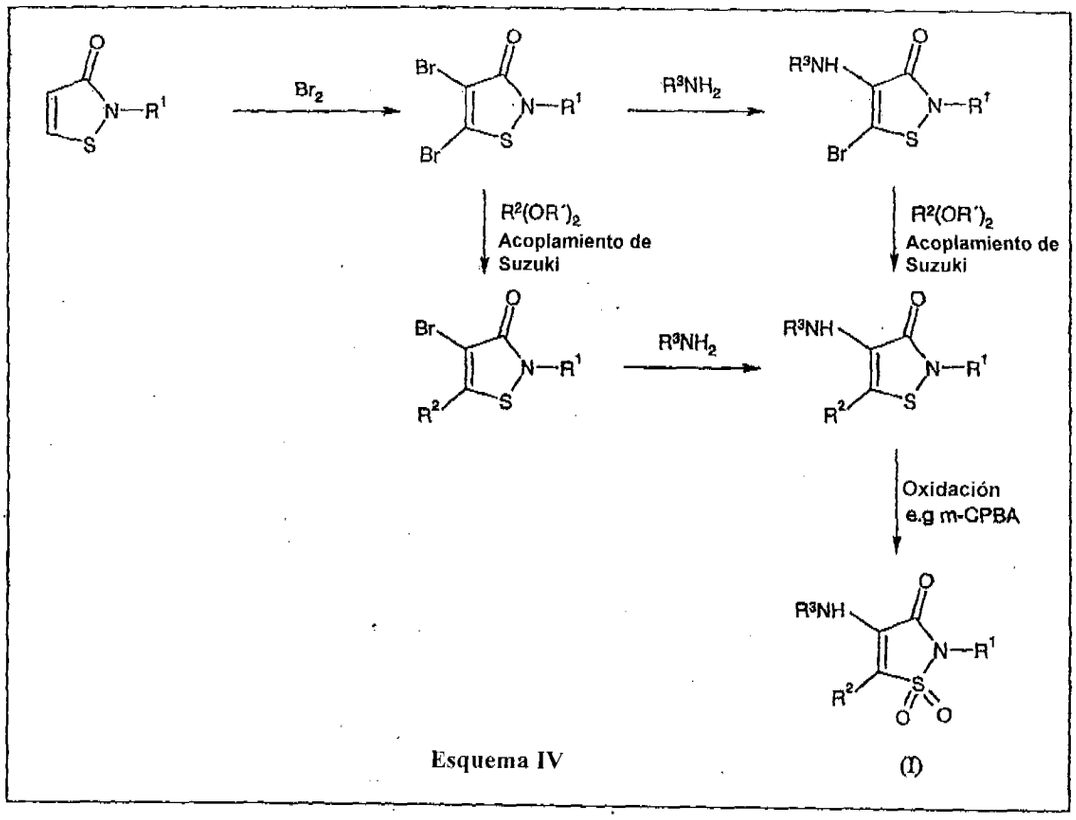
$R^2CH_2SO_2NH_2$ (VIII)

con oxalato de dietilo, o su equivalente apropiado, en la presencia de una base tal como, por ejemplo *terc*-butóxido de potasio, opcionalmente en la presencia de un disolvente orgánico inerte tal como THF.

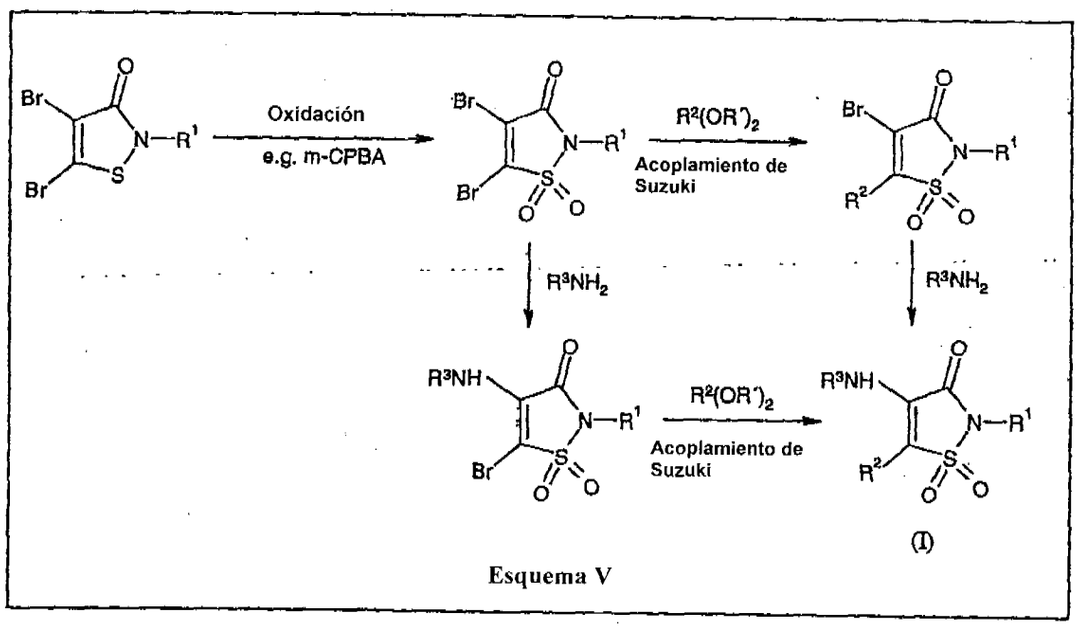


Esquema III

En Esquema III, R^2X es un haluro de arilo, en donde R^2 se define como para cualesquiera aspectos, incorporaciones o reivindicaciones ya indicadas o señaladas más adelante. Además, en los Esquemas III, IV y V, $R^2(OR')_2$ es un reactivo en donde R^2 se define como para cualesquiera aspectos, incorporaciones o reivindicaciones ya indicadas o señaladas más adelante y R' es un hidrocarburo.



Esquema IV (I)

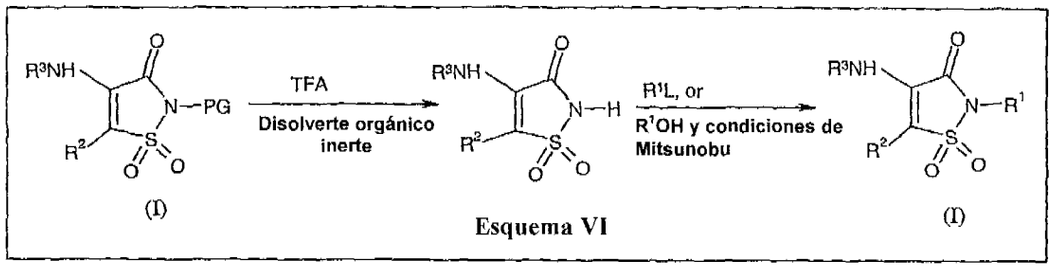


Esquema V (I)

La expresión "disolvente orgánico inerte" se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos en una manera que afecte negativamente el rendimiento del producto deseado. Ejemplos de tales disolventes son, dimetilformamida, cloruro de metileno y acetonitrilo.

Los pasos de reacción individuales en los Esquemas I - V pueden realizarse calentando simultáneamente usando medios convencionales tales como calentando la mezcla de reacción en un baño de aceite, o calentando la mezcla de reacción en un horno microondas.

Además, se entenderá que el grupo R^1 en un compuesto de fórmula (I) puede reemplazarse por otro grupo R^1, por ejemplo, ciclopentilo. Por ejemplo, cuando R^1 es *terc*-butilo, éste puede retirarse mediante desprotección con ácido trifluoroacético, y el compuesto resultante puede hacerse reaccionar posteriormente con un agente alquilante que contiene el nuevo grupo R^1. Esto se ilustra en el Esquema VI, donde PG denota un grupo protector.



(I) (I)

Esquema VI

Se entenderá que, en algunas de las reacciones en esta solicitud, puede ser necesario usar un grupo protector para funcionalidades tales como, por ejemplo, grupos hidroxilo, grupos amino y grupos carboxilo. Otros grupos protectores representativos pueden hallarse en T. W. Green and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley and Sons, Inc., New York (1999), el cual se incorpora por la presente solicitud por referencia en su totalidad.

Se entenderá que el oxalato de dietilo utilizado en los Esquemas ya indicados puede intercambiarse por reactivos equivalentes, tales como, por ejemplo, cloruro de metil oxalilo.

Se entenderá que el *terc*-butóxido de potasio utilizado en los Esquemas ya indicados puede intercambiarse por reactivos equivalentes, tales como, por ejemplo, *terc*-butóxido de litio.

Compuestos de fórmula (II) y (IV) se encuentran disponibles en el comercio o pueden prepararse como se describe en la parte experimental de esta solicitud de patente o por métodos conocidos por aquellas personas expertas en el arte.

Compuestos de fórmula (VII) se encuentran disponibles en el comercio o pueden prepararse como se describe en la parte experimental en esta solicitud de patente o mediante métodos conocidos por las personas expertas en el arte.

Se considera que ciertos compuestos de fórmula (V), (VI), (IX), ó (X) son novedosos y se reivindican en esta solicitud como intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I). Todos los intermedios se encuentran disponibles en el comercio o pueden prepararse como se describe en la parte experimental en esta solicitud de patente o mediante métodos conocidos por las personas expertas en el arte. Además, los intermedios pueden prepararse en una forma análoga a los procedimientos descritos en la parte experimental en esta solicitud de patente.

Hay que entender que cuando R^1 o R^3 representan óxidos de nitrógeno en compuestos de fórmula (I), éstos se preparan de las minas correspondientes y un agente oxidante tal como ácido metacloroperbenzoico (MCPBA) opcionalmente en la presencia de un disolvente orgánico inerte, tal como diclorometano.

Personas expertas en el arte observarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una manera alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos de los procesos individuales mencionados más arriba en el texto pueden llevarse a cabo en un orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden realizarse en una etapa diferente en la ruta general (es decir, pueden efectuarse transformaciones químicas sobre intermedios, diferentes a los asociados más arriba en el texto, con una reacción particular).

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente por la vía oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o en otras vías inyectables, sublingual, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o mediante inhalación, en la forma de preparaciones farmacéuticas que compren el ingrediente activo o su sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, o un solvato de tal sal, en una presentación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente a tratar y la vía de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables.

Dosis diarias apropiadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son de alrededor de 0.0001-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0.01-10 mg/kg de peso corporal.

Formulaciones orales son tabletas o cápsulas particularmente preferidas que pueden formularse por métodos conocidos por las personas expertas en el arte para proporcionar dosis del compuesto activo en el rango de 0.007 mg a 700 mg, por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 250 mg.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una formulación farmacéutica que incluye cualquiera de los compuestos de la invención, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en mezcla con coadyuvantes, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Propiedades farmacológicas

Los compuestos de fórmula (I) son útiles para la normalización de la homeostasis de colesterol, disminuir la absorción del colesterol intestinal, mejorar el transporte reverso de colesterol, mejorar la funcionalidad HDL, incrementar los niveles de colesterol HDL, reducir los niveles de colesterol LDL, disminuir el contenido de colesterol de lipoproteínas con contenido de apoB, estimular la descarga de colesterol de las células vasculares y/o disminuir la respuesta inflamatoria de las células vasculares. Como consecuencia de estas propiedades, se espera que los compuestos de fórmula (I) tengan efectos anti-arterioscleróticos.

Los compuestos de fórmula (I) son útiles en la prevención o tratamiento de enfermedad cardiovascular en un mamífero, particularmente un humano. Los compuestos de fórmula (I) son útiles en la prevención o tratamiento de arteriosclerosis en un mamífero, particularmente un humano. La enfermedad cardiovascular incluye, pero no se limita a, afecciones asociadas con arteriosclerosis, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, y otras clases de dislipidemia que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular. En particular, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedad cardiovascular, especialmente las que implican arteriosclerosis, hipercolesterolemia y dislipidemia.

Los compuestos de fórmula (I) sirven además para prevenir la acumulación de lípidos en, o eliminar lípidos de, depósitos tisulares tales como placas arterioscleróticas o xantomas en un paciente con enfermedad arteriosclerótica, manifestadas por signos clínicos tales como angina,

cojera, soplos, que haya sufrido de infarto del miocardio o accidente isquémico transitorio, o cuyo diagnóstico se haya realizado por angiografía, monografía o MRI (Exploración de Resonancia Magnética).

Los compuestos de fórmula (I) sirven asimismo para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar arteriosclerosis, así como para detener o retrasar la evolución de enfermedad arteriosclerótica una vez que se ha hecho clínicamente evidente, lo cual comprende la administración de una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva, según sea apropiado, de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, incluido un humano, que se encuentra en riesgo de desarrollar arteriosclerosis o que ya tiene la enfermedad arteriosclerótica.

La arteriosclerosis abarca enfermedades vasculares y afecciones que se reconocen y entienden por los facultativos con práctica en los campos relevantes de la medicina. La enfermedad cardiovascular arteriosclerótica incluida la restenosis a raíz de intervenciones de revascularización, cardiopatía coronaria (también conocida como arteriopatía coronaria o cardiopatía isquémica), enfermedad cerebrovascular incluida demencia por infartos múltiples, y insuficiencia venosa periférica (***"peripheral vessel disease"***) incluida la disfunción eréctil son todas manifestaciones clínicas de arteriosclerosis y, por Consiguiente, están abarcadas por los términos "arteriosclerosis" y "enfermedad arteriosclerótica".

Los presentes compuestos de fórmula (I) son también útiles para la profilaxis y/o tratamiento de afecciones clínicas asociadas con arteriosclerosis tales como hipercolesterolemia inherente o inducida, así como sensibilidad reducida inherente o inducida a la insulina (síndrome de resistencia a la insulina también conocidos como síndrome metabólico) y trastornos metabólicos asociados. Estos trastornos clínicos incluirán, pero no se limitarán a, obesidad general, obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperinsulinemia, hiperglucemia, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 y

otras formas raras de diabetes sacarina y la dislipidemia que característicamente se manifiesta con la resistencia a la insulina. Esta dislipidemia, también conocida como el perfil de lipoproteína aterogénica, se caracteriza por ácidos grasos no esterificados moderadamente elevados, partículas ricas en triglicéridos de VLDL elevadas, niveles altos de apolipoproteína B, niveles de bajos de HDL asociados con niveles bajos de apoA1 en la presencia de partículas densas y pequeñas de LDL, fenotipo B.

Se espera que los compuestos de la fórmula (I) sean útiles en tratar pacientes con hiperlipidemias combinadas o mixtas y dislipidemias, especialmente niveles bajos de HDL, con o sin otras manifestaciones del síndrome metabólico.

Se espera que los compuestos de fórmula (I) sean útiles en tratar pacientes con bajos niveles de HDL de razones distintas al síndrome metabólico o diabetes tipo 2.

Se espera que el tratamiento con los compuestos de fórmula (I) reduzca la morbimortalidad cardiovascular asociada con arteriosclerosis, debido a sus propiedades antidislipidémicas, así como antinflamatorias. Las cardiopatías vasculares incluyen macro-angiopatías de varios órganos internos que causan infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia arterial periférica. Se espera también que el efecto sensibilizante a la insulina de los compuestos de fórmula (I) prevenga o retrase la evolución de diabetes tipo 2 del síndrome metabólico y diabetes del embarazo. Por lo tanto, se espera que se retrase la evolución de complicaciones de largo plazo asociadas con hiperglucemia crónica en diabetes sacarina, tales como las micro-angiopatías que causan nefropatía, lesión de la retina y vasculopatía periférica de las extremidades inferiores.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser igualmente útiles para la prevención o tratamiento de inflamación y enfermedades neurodegenerativas o trastornos neuronales. Por Consiguiente, esta

invención proporciona también un método para prevenir o tratar inflamación en el CNS y un método para prevenir o tratar enfermedades neurodegenerativas o trastornos caracterizados por degeneración neuronal, lesión neuronal o plasticidad deteriorada o inflamación en el CNS. Las enfermedades neurodegenerativas o afecciones caracterizadas por degeneración neuronal e inflamación incluirán, pero no se limitarán a, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, demencias fronto-temporales (taupatías), neuropatía periférica, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple.

Los compuestos de fórmula (I) son útiles en prevenir o tratar dolencias inflamatorias o enfermedades. Estas enfermedades o afecciones incluirán, pero no se limitarán a, enfermedades arterioscleróticas tales como angina pectoris e infarto del miocardio, pero también artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenilo, lupus sistémico eritematoso, osteoartritis, enfermedad degenerativa de las articulaciones, una o más enfermedades de tejido conectivo, espondilitis anquilosante, bursitis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis psórica, neuralgia, sinovitis, glomerulonefritis, vasculitis o sarcoidosis as well as inflammatory bowel diseases such as Coeliac disease, rectitis, eosinopilic gastro-enteritis, mastocytosisal igual que enfermedades inflamatorias del intestino o afecciones tales como enfermedad celíaca, rectitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminante, trastorno de intestino irritable, síndrome de intestino irritable y rectitis distal (***"distal proctitis"***). Compuestos de fórmula (I) pueden usarse asimismo en otras afecciones inflamatorias del pulmón, incluidos asma, síndrome disneico agudo del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ***pneumonia bronchitis***.

Más aún los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de diferentes afecciones fuera del sistema cardiovascular, asociadas o no con resistencia a la insulina, como poliquistosis ovárica, obesidad y cáncer.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir artritis reumatoide, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir artritis reumatoide juvenilo, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir lupus eritematoso sistémico, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir osteoartritis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir enfermedad degenerativa de las articulaciones, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir una o más enfermedades de tejido conectivo, que comprende la administración de una

186

cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir espondilitis anquilosante, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir bursitis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir síndrome de Sjögren, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir psoriasis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir artritis psórica, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir neuralgia, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir sinovitis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir glomerulonefritis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir vasculitis o sarcoidosis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir la enfermedad de Crohn, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir colitis ulcerosa, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir enfermedad celíaca, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir rectitis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir gastroenteritis eosinófila, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir mastocitosis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir colitis microscópica, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir colitis indeterminante, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir trastorno de intestino irritable, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir enfermedad del intestino inflamado, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello

229
189

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir el síndrome de resistencia a la insulina y/o trastornos metabólicos (como ya se definió), que comprende la administración de un compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir diabetes tipo 2, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir enfermedad cardiovascular, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir aterosclerosis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir hipercolesterolemia, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir afecciones asociadas con una necesidad de intensificar el transporte reverso de colesterol, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

230
190

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir enfermedades asociadas con la necesidad de disminuir la absorción de colesterol por el intestino, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir enfermedades asociadas con una necesidad de aumentar los niveles de colesterol HDL, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir enfermedades asociadas con la necesidad de disminuir los niveles de colesterol LDL, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir enfermedades inflamatorias, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir arteriosclerosis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

237
191

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir enfermedades asociadas con la necesidad de mejorar la función HDL, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir afecciones hiperlipidémicas, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir enfermedades dislipidémicas, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

La presente invención provee un método de tratar y/o prevenir dislipidemia, que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de ello.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) como un medicamento.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de artritis reumatoide.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de artritis reumatoide juvenil.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de lupus sistémico eritematoso.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de osteoartritis.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad degenerativa de las articulaciones.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una o más enfermedades del tejido conectivo.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de espondilitis anquilosante.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de bursitis.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de síndrome de Sjögren.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de psoriasis.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de artritis psórica.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de neuralgia.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de sinovitis.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de glomerulonefritis.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de vasculitis o sarcoidosis.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad del intestino inflamado.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad de Crohn.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de colitis ulcerosa.

234
194

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad celíaca.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de rectitis.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de gastroenteritis eosinófila.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de mastocitosis.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de colitis microscópica.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de colitis indeterminante.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastorno del intestino irritable.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de síndrome del intestino irritable.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades dislipidémicas.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de resistencia a la insulina y/o trastornos metabólicos.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad cardiovascular.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de aterosclerosis.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de hipercolesterolemia.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de intensificar el transporte reverso de colesterol.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de disminuir la absorción de colesterol por el intestino.

236
196

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de aumentar los niveles de colesterol HDL.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de disminuir los niveles de colesterol LDL.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad de Alzheimer.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de arteriosclerosis.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes tipo 2.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de mejorar la función HDL.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones hiperlipidémicas.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de dislipidemia.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que sea útil en el tratamiento de trastornos asociados con el desarrollo y evolución de arteriosclerosis, tales como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes, inflamación y obesidad. Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que disminuya la proporción de LDL:HDL o ApoB:ApoA-1, o un agente que produzca una disminución en los niveles de circulación de colesterol LDL o ApoB o triglicéridos. En pacientes con diabetes sacarina los compuestos de la invención pueden combinarse igualmente con agentes terapéuticos usados para corregir el metabolismo de carbohidratos y tratar complicaciones relacionadas con micro-angiopatías.

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con inhibidores de la biosíntesis del colesterol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o solvatos de tales sales o profármacos. Inhibidores apropiados de la biosíntesis del colesterol incluyen inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de la síntesis del escualeno e inhibidores de escualeno epoxidasa. Un inhibidor adecuado de la síntesis del escualeno es escualestatina 1, TAK-475, compuestos descritos en WO2005012284 y un inhibidor de escualeno epoxidasa es NB-598.

En este aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un inhibidor de HMG CoA reductasa, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o solvatos de tales sales o profármacos. Convenientemente un inhibidor de HMG CoA reductasa, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o solvatos de tales sales o profármacos son estatinas bien conocidas en el arte. Estatinas particulares se seleccionan del grupo conformado por atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, lovastatina, mevastatina, nicostatina, nivastatina, pravastatina y simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, en especial de sodio o calcio, solvato, solvato de tal sal o su profármaco. Una estatina particular es atorvastatina, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco. Una estatina más particular es sal de calcio de atorvastatina. No obstante, una estatina particularmente preferida es rosuvastatina, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco. Una estatina particular preferible es sal de calcio de rosuvastatina.

En la presente solicitud, el término "inhibidores de la biosíntesis del colesterol" incluye igualmente modificaciones químicas de los inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la síntesis del escualeno e inhibidores de escualeno epoxidasa, tales como ésteres, profármacos y metabolitos, activos o inactivos.

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (I), su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un inhibidor del transporte del ácido biliar en el íleon (inhibidor de IBAT), o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o solvatos de tales sales o profármacos.

Se han descrito compuestos apropiados que poseen actividad inhibidora de IBAT; véase por ejemplo los compuestos descritos en WO 93/16055, WO

94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07449, WO 98/03818, WO 98/38182, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/62810, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO 01/66533, WO 02/32428, WO 02/50051, EP 864 582, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595 y EP 624 596 y los contenidos de estas solicitudes de patente, se incorporan aquí por referencia.

Además, se han descrito compuestos apropiados que poseen actividad inhibidora de IBAT en WO 94/24087, WO 98/56757, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/34570, WO 00/35889, WO 01/68637, WO 02/08211, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/022286, WO 03/091232, WO 03/106482, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 869 121, EP 1 070 703 y EP 597 107 y los contenidos de estas solicitudes de patente se incorporan aquí por referencia.

Clases particulares de inhibidores de IBAT apropiados para uso en la presente invención son benzotiepinas, y los compuestos descritos en las reivindicaciones, particularmente la reivindicación 1, de WO 00/01687, WO 96/08484 y WO 97/33882 se incorporan aquí por referencia. Otras clases adecuadas de inhibidores de IBAT son las 1,2-benzotiazepinas, 1,4-benzotiazepinas y 1,5-benzotiazepinas. Una clase adicional apropiada de inhibidores de IBAT son las 1,2,5-benzotiadiazepinas.

Un compuesto particular apropiado que posee actividad inhibidora IBAT es ácido (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il β-D-glucopiranosidurónico (EP 864 582). Un compuesto apropiado adicional que posee actividad inhibidora IBAT es S-8921 (EP 597 107).

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un antagonista de absorción de colesterol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o solvatos de tales sales o profármacos, por ejemplo AVE-5530 o por ejemplo azetidinonas tales como ezetrol (zetia, ezetimibe) y los descritos en US 5,767,115, que se incorporan aquí por referencia. Se han descrito compuestos apropiados que poseen actividad antagonista de absorción de colesterol; véase, por ejemplo los compuestos descritos en WO 02/50027, WO 02/66464, WO 04/005247, WO 04/000803, WO 04/000804 y WO 04/000805, WO05021495, WO05021497 y WO05033100 las cuales se incorporan aquí por referencia.

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, o un solvato de tal sal, pueden administrarse en asociación captador de ácido biliar (***"a bile acid sequestrant"***) o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o solvatos de tales sales o profármacos. Captadores apropiados de ácido biliar incluyen HBS-107, colestiramina (Questran®, LoCholest®), colestemida (Cholebine®), colesevelam (Welchol®), colestipol (Colestid®) y cosevelam clorhidrato.

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con otros agentes que aumentan el transporte reverso de colesterol por medios distintos a incrementar la expresión de transportadores de ABC, por ejemplo miméticos de ApoA-1. Véase por ejemplo los compuestos descritos en WO-2004094471, que se incorporan en esta solicitud por referencia. Miméticos apropiados de ApoA-1 incluyen D-F4, ETC 216, ETC 642, RTC 588, ETC 1001, Apo Al Milano, D-4F y AVP-26452.

201

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un agente modulador del receptor activado por el factor proliferante de peroxisomas (PPAR). Los agentes moduladores de PPAR incluyen un agonista de PPAR alfa y/o gamma y/o delta, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos. Agonistas apropiados de PPAR alfa y/o gamma, y/o delta, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos son bien conocidos en el arte. Éstos incluyen los compuestos descritos en WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, WO 04/000790, WO 04/000295, WO 04/000294, WO 03/051822, WO 03/051821, WO 02/096863, WO 03/051826, WO 02/085844, WO 01/40172, J Med Chem, 1996, 39, 665, Concepto Experto sobre Patentes Terapéuticas, 10 (5), 623-634 (en particular los compuestos descritos en las solicitudes de patente listadas en la página 634) y J Med Chem, 2000, 43, 527, las cuales se incorporan todas aquí por referencia. Particularmente un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta se refiere a muraglitazar (BMS 298585), rivoglitazona (CS-011), netoglitazona (MCC-555), balaglitazona (DRF-2593, NN-2344), clofibrato (Atromid-S®), fenofibrato, bezafibrato (Oralipin®), gemfibrozil (Lopid®), ciprofibrato (Ciprol®), pioglitazona (Actos®), rosiglitazona (Avandia®), AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, E-3030, K-111, KRP-101, LBM-642 (oxeglitazar), LY-518674, LY-674, naveglitazar (LY-818), LY-929, 641597, GW-590735, GW-677954, GW-501516, metaglidasan (MBX-102), MBX-2044, ONO-5129, PLX-204, R-483 (BM131258), R-119702, T-131 (AMG-131), TAK-559 ó TAK-654. Particularmente un agonista de PPAR alfa y/o gamma y/o delta se refiere a tesaglitazar ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)-fenil]propanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

202

En todavía otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un inhibidor de piruvato dehidrogenasa cinasa (PDK), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un inhibidor de proteína de transporte de colesteril éster (CETP, ***cholesteryl ester transfer protein***), o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos, por ejemplo los referenciados y descritos en WO 00/38725 página 7 renglón 22 – página 10, renglón 17, que se incorporan aquí por referencia.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o solvato dc tal sal, puede administrarse en asociación con un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos (MTP, ***microsomal-triglyceride transfer protein***), o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos, por ejemplo implipatide y los descritos en WO 03/004020, WO 03/002533, WO 02/083658 y WO 00/242291, y los contenidos de estas solicitudes de patente se incorporan aquí por referencia, o los descritos en Science, 282, 751-54, 1998, que se incorporan aquí por referencia.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un agonista al receptor HM74A (receptor de ácido nicotínico). Ejemplos de agonistas HM74A son, por ejemplo, los compuestos descritos en WO2005011677, WO2004032928, WO2004033431 o un derivado de ácido nicotínico, o sus sales

farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos, incluidos productos de combinación y liberación lenta, por ejemplo, ácido nicotínico (niacina), acipimox, nicofuranosa, NIASPAN® y niceritrol.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un inhibidor de acil coenzima A: colesterol O-aciltransferasa (ACAT, ***acyl coenzymA: cholesterol O-acyltransferase***), o ACAT2 o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos, por ejemplo CS-505, eflucimibe (F-12511), K-604 y SMP-797.

En aún otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con moduladores de receptores hormonales nucleares tales como receptor farnesoide X (FXR), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, por ejemplo INT-747, o moduladores de receptores nucleares tales como el receptor X retenoide (RXR), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un compuesto de fitosterol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos, por ejemplo estanoles y FM- VP4.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con otras terapias para el tratamiento del síndrome metabólico o diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas,

éstos incluyen fármacos de biguanida, por ejemplo metformina, fenformina y buformina, insulina (análogos de insulina sintética, amilina) y antihiperglucémicos orales (éstos se dividen en reguladores de glucosa prandial e inhibidores de alfa-glucosidasa). Un ejemplo de un inhibidor de alfa-glucosidasa es acarbosa o voglibosa o miglitol. Un ejemplo de un regulador de glucosa prandial es repaglinida o nateglinida.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con una sulfonilurea por ejemplo: glimepirida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida, carbutamida, glibonurida, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida y tolazamida. Preferiblemente, la sulfonilurea es glimepirida o glibenclamida (gliburida). Más preferiblemente, la sulfonilurea es glimepirida. Por lo tanto, la presente invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención en conjunción con una, dos o más terapias existentes descritas en este párrafo. Las dosis de las demás terapias existentes para el tratamiento de diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas serán aquellas conocidas en el arte y aprobadas para uso por los organismos de control, por ejemplo la FDA y pueden encontrarse en el Orange Book publicado por la FDA. Alternativamente, pueden usarse dosis más pequeñas como resultado de los beneficios derivados de la combinación.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un compuesto antihipertensor, por ejemplo altiazida, benztiazida, captoprilo, carvedilol, clorotiazida sódica, clorhidrato de clonidina, ciclotiazida, clorhidrato de delaprilo, clorhidrato de dilevalol, mesilato de doxazosina, fosinopril sódico, clorhidrato de guanfacina, metiidopa, metoprolol succinato, clorhidrato de moexiprilo, monatepil

maleato, clorhidrato de pelanserina, clorhidrato de fenoxibenzemina, clorhidrato de prazosina, primidolol, clorhidrato de quinaprilo, quinaprilat, ramiprilo, clorhidrato de terazosina, candesartán, candesartán cilexetilo, telmisartan, amlodipina besilato, amlodipina maleato y clorhidrato de bevantolol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos, o solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ACE). Inhibidores particulares de ACE o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos, incluidos metabolitos activos, que pueden usarse en combinación con un compuesto de la fórmula (I), incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos: alaceprilo, alatrioprilo, ancovenina, benazeprilo, clorhidrato de benazeprilo, benazeprilat, benzoilcaptoprilo, captoprilo, captopril-cisteína, captopril-glutatión, ceranoprilo, cilazaprilo, cilazaprilat, delaprilo, delapril-diácido, enalaprilo, enalaprilat, enaprilo, epicaptoprilo, foroximitina, fosfenoprilo, fosenoprilo, fosenopril sódico, fosinoprilo, fosinopril sódico, fosinoprilat, ácido fosinoprílico, hemorfin-4, imidaprilo, indolaprilo, indolaprilat, lisinoprilo, liciumina A, liciumina B, moexiprilo, moexiprilat, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentoprilo, perindoprilo, perindoprilat, pivaloprilo, pivoprilo, quinaprilo, clorhidrato de quinaprilo, quinaprilat, ramiprilo, ramiprilat, spiraprilo, clorhidrato de espiraprilo, espiraprilat, espiroprilo, clorhidrato de espiroprilo, temocaprilo, clorhidrato de temocaprilo, teprotide, trandolaprilo, trandolaprilat, zofenopril y zofenoprilat. Inhibidores preferidos de ACE para uso en la presente invención son ramiprilo, ramiprilat, lisinoprilo, enalapril y enalaprilat. Inhibidores de ACE más preferidos para usos en la presente invención son ramipril y ramiprilat.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un antagonista de receptor de angiotensina II. Antagonistas preferidos de receptor de angiotensina II, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvato de tales sales o profármacos para uso en combinación con un compuesto de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, los compuestos: candesartán, candesartán cilexetilo, losartán, valsartán, irbesartán, telmisartán y eprosartán. Antagonistas particularmente preferidos de receptor de angiotensina II o sus derivados farmacéuticamente aceptables para uso en la presente invención son candesartán y candesartán cilexetil o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvato de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse con un bloqueador. Bloqueadores andrenérgicos incluyen un bloqueador α-adrenérgico, o un bloqueador β-adrenérgico, o un bloqueador α/β-adrenérgico mixto o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvato de tales sales o profármacos. Ejemplos de bloqueadores adrenérgicos son tosilato de bretilio, dihidroergotamina mesilato, fentolamina mesilato, solipertina tartrato, clorhidrato de zolertina, carvedilol, clorhidrato de labetalol, clorhidrato de fenspirida, clorhidrato de labetalol, proroxan, clorhidrato de alfuzosina, acebutolol, a clorhidrato de cebutolol, clorhidrato de alprenolol, atenolol, clorhidrato de bunolol, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de celiprolol, clorhidrato de cetamolol, clorhidrato de cicloprolol, clorhidrato de dexpropranolol, clorhidrato de diacetolol, clorhidrato de dilevalol, clorhidrato de esmolol, clorhidrato de exaprolol, sulfato de flestolol, clorhidrato de labetalol, clorhidrato de levobetaxolol, clorhidrato de levobunolol, clorhidrato de metalol, metoprolol, tartrato de metoprolol, nadolol, sulfato de pamatolol, sulfato de penbutolol, practolol, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de sotalol,

timolol, maleato de timolol, clorhidrato de tiprenolol, tolamolol, bisoprolol, fumarato de bisoprolol y nebivolol o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvato de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un estimulante adrenérgico, por ejemplo, un producto de combinación de clorotiazida y metildopa, el producto de combinación de metiidopa hidroclorotiazida y metildopa, clorhidrato de clonidina, clonidina, el producto de combinación de clorotalidona y clorhidrato de clonidina y clorhidrato de guanfacina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvato de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un bloqueador de canal de calcio, por ejemplo clentiazem maleato, besilato de amlodipina, isradipina, nimodipina, felodipina, nilvadipina, nifedipina, clorhidrato de teludipina, clorhidrato de diltiazem, belfosdilo, clorhidrato de verapamil o fostedilo, o un bloqueador AT-1, o un salurético, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un diurético, por ejemplo, el producto de combinación de hidroclorotiazida y espironolactona y el producto de combinación de hidroclorotiazida y triamterene, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con unvasodilator, por ejemplo, vasodilatadores coronarios (por ejemplo fostedilo, clorhidrato de azaclorzina, clorhidrato de cromonar, clonitrato, clorhidrato de diltiazem, dipiridamol, droprenilamina, eritritil tetranitrato, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, lidoflazina, clorhidrato de mioflazina, mixidina, molsidomina, nicorandilo, nifedipina, nisoldipina, nitroglicerina, clorhidrato de oxprenolol, pentrinitrol, maletao de perhexilina, prenilamina, nitrato de propatilo, clorhidrato de terodilina, tolamolol y verapamil), o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con agentes anti-anginales, por ejemplo, besilato de amlodipina, maleato de amlodipina, clorhidrato de betaxolol, clorhidrato de bevantolol, clorhidrato de butoprozina, carvedilol, maleato de cinepazet, succinato de metoprolol, molsidomina, maleato de monatepilo, primidolol, clorhidrato de ranolazina, tosifen o clorhidrato de verapamil o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal puede administrarse en asociación con anti-coagulantes seleccionados de argatroban, bivalirudina, dalteparina sódica, desirudina, dicumarol, Iyapolato sódico, mesilato de nafamostat, phenprocoumon, tinzaparina sódica y warfarina sódica o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal puede

administrarse en asociación con agentes anti-trombóticos, por ejemplo clorhidrato de anagrelida, bivalirudina, cilostazol, dalteparina sódica, danaparoid sódico, clorhidrato de dazoxiben, sulfato de efegatran, enoxaparina sódica, fluretofen, ifetroban, ifetroban sódico, lamifiban, clorhidrato de lotrafiban, napsagatran, acetato de orbofiban, acetato de roxifiban, sibrafiban, tinzaparina sódica, trifenagrel, abciximab y zolimomab aritox o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal puede administrarse en asociación con otros agentes que actúan como o suministran un agonista de factor IIa, por ejemplo 3DP-4815, AZD-0837, melagatran, ximelagatran, ART-123, lepirudina, AVE-5026, bivaluridina, dabigatran etexilato, E-4444, odiparcilo, ardeparina sódica, pegmusirudina, LB-30870, sulfato de dermatan, argatroban, MCC-977, desirudina, deligoparina sódica, PGX-100, idraparinux sódico, SR-123781, SSR-182289A, SCH-530348, TRIB50, TGN-167, TGN-255, y los compuestos descritos en WO94/29336, WO97/23499 y WO02/44145, los cuales se incorporan en esta solicitud por referencia.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con antagonistas de receptor de fibrinógeno, por ejemplo acetato de roxifiban, fradafiban, orbofiban, clorhidrato de lotrafiban, tirofiban, xemilofiban, anticuerpo monoclonal 7E3 y sibrafiban o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un inhibidores plaquetarios, por ejemplo

cilostezol, bisulfato de clopidogrel, epoprostenol, epoprostenol sódico, clorhidrato de ticlopidina, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindae, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenac, sulfinpirazona y piroxicam, dipiridamol o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con inhibidores de agregación plaquetaria, por ejemplo acadesina, beraprost, beraprost sódico, ciprostene cálcico, itezigrel, lifarizina, clorhidrato de lotrafiban, acetato de orbofiban, oxagrelate, fradafiban, orbofiban, tirofiban y xemilofiban o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con agentes hemorreológicos, por ejemplo pentoxifilina o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal puede administrarse en asociación con inhibidores de coagulación asociada con lipoproteína; o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un inhibidor de Factor VIIa o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un inhibidor de Factor Xa o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con una heparina de bajo peso molecular, por ejemplo enoxaparina, nardroparina, dalteparina, certroparina, parnaparina, reviparina y tinzaparina o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal puede administrarse en asociación con un compuesto anti-obesidad, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos, por ejemplo un inhibidor de lipasa pancreática, por ejemplo orlistat (EP 129,748), ATL-962, GT-389255 o una sustancia para controlar el apetito (saciedad), por ejemplo sibutramina (Meridia® , Reductil® , GB 2,184,122 y US 4,929,629), PYY 3-36 (amilina), APD-356, 1426, Axokine, T-71, un antagonista de cannabinoide 1 (CB1) o agonista inverso, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos, por ejemplo rimonabant (EP 656354), AVE-1625, CP945598, SR-147778, SLV-319, y como se describe en WO 01/70700, o un inhibidor de Síntesis de Ácidos Grasos (FAS), o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos o un antagonista de la hormona concentradora de melanina (MCH), o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos, por ejemplo 856464 y como se describe en WO 04/004726.

852
212

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un agente anti-inflamatorio tales como glucocorticoides, agentes antinflamatorios no esteroides (AINE) o agentes antinflamatorios intestinales, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos. Glucocorticoides apropiados incluirán, pero no se limitarán a, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, hidrocortisona, cortisona y budesonida. Agentes anti-inflamatorios no esteroides adecuados incluirán, pero no se limitarán a indometacina, diclofenac, ibuprofeno así como ácido acetilsalicílico. Agentes antinflamatorios intestinales apropiados incluirán, pero no se limitarán a, aminosalicilatos tales como sulfasalazina, mesalazina, olsalazina y balsalazida.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un inhibidor de colinesterasa o un antagonista de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos, tales como donepezilo, rivastigmina o galantamina o memantina.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método de tratar y/o prevenir trastornos metabólicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o un solvato de tal sal, en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal, en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

Por lo tanto en una característica adicional de la invención, se provee un método de tratar y/o prevenir enfermedades hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento y/o profilaxis de dislipidemia en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal, en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento y/o profilaxis del síndrome de resistencia a la insulina en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal, en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad cardiovascular en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento y/o profilaxis de aterosclerosis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento y/o profilaxis de hipercolesterolemia en un animal de sangre

285
215

caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir afecciones asociadas con una necesidad de mejorar el transporte reverso de colesterol en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir dolencias asociadas con una necesidad de disminuir la absorción de colesterol en el intestino en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/ prevenir afecciones asociadas con una necesidad de incrementar los

256
216

niveles de colesterol HDL en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir enfermedades asociadas con una necesidad de disminuir niveles de colesterol LDL en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento y/o profilaxis de dolencias inflamatorias en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad de Alzheimer en un animal de

257
217

sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento y/o profilaxis de arteriosclerosis un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir afecciones asociadas con una necesidad de mejorar la función HDL en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir artritis reumatoide en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar

a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir artritis reumatoide juvenil en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir lupus sistémico eritematoso en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir osteoartritis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en

28
219

administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir enfermedad degenerativa de las articulaciones en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir una o más enfermedades del tejido conectivo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir espondilitis anquilosante en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de

combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir bursitis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir síndrome de Sjögren en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir psoriasis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir artritis psórica en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir neuralgia en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir sinovitis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir glomerulonefritis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir vasculitis o sarcoidosis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir enfermedad del intestino inflamado en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir enfermedad de Crohn en un animal de sangre caliente, tal

como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir colitis ulcerosa en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir enfermedad celíaca en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir rectitis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal

farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir gastroenteritis eosinófil en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir mastocitosis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir colitis microscópica en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad

efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir colitis indeterminante en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir trastorno de intestino irritable en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir síndrome de intestino irritable en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de

226

combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

En una característica adicional de la invención, se provee un método para tratar y/o prevenir enfermedades dislipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un kit que comprende:

a) un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal, en una primera presentación farmacéutica unitaria;

b) uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas unitarias primera y segunda.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un kit que comprende:
a) un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
b) uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas unitarias primera y segunda.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos metabólicos y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de síndrome metabólico o diabetes

267
228

tipo 2 y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de dislipidemia en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad cardiovascular en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento

2169
229

para uso en el tratamiento y/o profilaxis de aterosclerosis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de hipercolesterolemia en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de intensificar el transporte reverso de colesterol en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de disminuir la absorción del colesterol en el intestino en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta

sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de incrementar los niveles de colesterol HDL en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de reducir los niveles de colesterol LDL en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de arteriosclerosis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de mejorar la función HDL en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de artritis reumatoide en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de artritis reumatoide juvenil en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

232

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de lupus sistémico eritematoso en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de osteoartritis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis enfermedad degenerativa de las articulaciones en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de una o más enfermedades del tejido conectivo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de espondilitis anquilosante en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de bursitis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de síndrome de Sjögren en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de psoriasis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de artritis psórica en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de neuralgia en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de sinovitis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de glomerulonefritis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

275
235

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de vasculitis o sarcoidosis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad del intestino inflamado en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad de Crohn en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de colitis ulcerosa en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

236

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad celíaca en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de rectitis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de gastroenteritis eosinófila en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de mastocitosis en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

237

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de colitis microscópica en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de colitis indeterminante en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastorno de intestino irritable en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

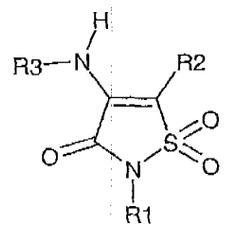
De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de síndrome de intestino irritable en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades dislipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad efectiva de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o su profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente tal como el hombre necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Otros aspectos de la invención

Aspecto adicional 1. Un compuesto de fórmula general I



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal, en donde

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$,

$NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cicloalquilo o heterociclilo sustituido cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

fenilo o heteroarilo sustituido cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cicloalquilY o heterociclilY, en donde cicloalquilo o heterociclilo se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

fenilY o heteroarilY, en donde fenilo o heteroarilo se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo,

que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^cC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^2 representa

fenilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$,

$OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^2$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

y en las anteriores definiciones

X representa un grupo alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, con 1 a 6 átomos de carbono en donde dicho grupo alquilo puede interrumpirse opcionalmente por O, S, S(O), SO_2, C(O), NR^a, OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, SO_2NR^a o NR^aSO_2;

Y se une a nitrógeno en la posición 2 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2*H*)-ona y representa un grupo alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, con 1 a 3 átomos de carbono en donde dicho grupo alquilo puede interrumpirse o terminarse opcionalmente por O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$, NR^c y/o Y se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: OH, F, CN, NR^aR^a, C_1-C_4alquilo, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$ o SO_2R^b;

Z se une a arilo, Het^1, Het^4 o T y uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3, y representa un grupo alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, con 1 a 6 átomos de carbono en donde dicho grupo alquilo puede interrumpirse o terminarse opcionalmente por O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2, consta opcionalmente sólo de uno de los siguientes: O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a , SO_2NR^a, NR^aSO_2 y/o Z se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: OH, F, CN, NR^cR^c, $C(O)R^c$, OR^b, SR^c, $S(O)R^c$, SO_2R^c, fenilo, fenilC_1-C_3alquilo, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye

opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, NR^aR^a, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, OR^b;

Q representa un anillo monocíclico no aromático, saturado o insaturado, compuesto de 3, 4, 5, 6, 7, 8 átomos de carbono, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R representa un grupo fenilo que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

arilo, representa un grupo fenilo, que se une al nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2*H*)-ona;

T se une al nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2*H*)-ona, y representa un anillo carbocíclico aromático o parcialmente aromático, bicíclico, compuesto de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, y donde es la parte aromática del anillo bicíclico que se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona;

Het^1 se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona, y representa un anillo monocíclico de 3-10 miembros, aromático, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre;

Het^2 representa un anillo monocíclico de 3-10 miembros, no aromático, saturado o insaturado, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el anillo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^3 representa un anillo monocíclico de 3-10 miembros, aromático, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual se sustituye por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^4 se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona, y representa un anillo bicíclico de 6-10 miembros, aromático o parcialmente aromático, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es opcionalmente un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde es la parte aromática del anillo bicíclico que se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona;

R^a representa independientemente H o una cadena C_1-C_4alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, sustituido opcionalmente por uno o más F;

R^b representa independientemente una cadena C_1-C_4alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, sustituido opcionalmente por uno o más F;

R^c representa independientemente H o una cadena C_1-C_3alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, sustituido opcionalmente por uno o más F.

Aspecto adicional 2. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 1 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,
en donde
R^1 representa
X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b o $C(O)R^b$;
cicloalquilo o heterociclilo sustituido cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b o $C(O)R^b$;
fenilo o heteroarilo sustituido cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$;
cicloalquilY o heterociclilY, en donde cicloalquilo o heterociclilo se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$;
fenilY o heteroarilY, en donde fenilo o heteroarilo se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$;
R^2 representa

fenilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b ó $C(O)R^b$.

Aspecto adicional 3. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,
en donde
R^1 representa
X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Aspecto adicional 4. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 3 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,
en donde
R^1 representa
X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b o $C(O)R^b$.

Aspecto adicional 5. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 1 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,
en donde
R^3 representa
arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH,

286
246

CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Aspecto adicional 6. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 1 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,

en donde

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Aspecto adicional 7. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 1 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,

en donde

R^3 representa

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q,

Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Aspecto adicional 8. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,
en donde
R^3 representa
arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Aspecto adicional 9. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,
en donde

R^3 representa
arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Aspecto adicional 10. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 2 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,
en donde
R^3 representa
Het^4 o T
en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$,

$C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Aspecto adicional 11. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 3 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,
en donde
R^3 representa
arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Aspecto adicional 12. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 3 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,
en donde
R^3 representa
arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Aspecto adicional 13. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 3 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,
en donde
R^3 representa
Het^4 o T
en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Aspecto adicional 14. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 4 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,
en donde
R^3 representa
arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo,

$C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Aspecto adicional 15. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 4 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,
en donde
R^3 representa
arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Aspecto adicional 16. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 4 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal,
en donde
R^3 representa
Het^4 o T
en donde Het o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye

opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

Aspecto adicional 17. Un compuesto de acuerdo con aspecto adicional 1 en el cual R^1 se selecciona de etilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, 2-metoxietilo, 6-aminopiridin-3-ilmetilo, 6-difluorometoxifenilo o 6-difluorometoxibencilo;

R^2 se selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo o 4-trifluorometilfenilo; y

R^3 se selecciona de 4-metoxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroximetilfenilo, 1-benciloxifenilo, 4-ciclohexilfenilo, 4-morfolin-4-ilfenilo, 4-piperidin-1-ilfenilo, 4- pirrolidin-1-ilfenilo, 4-azepan-1-ilfenilo, 4-bencilpiperazin-1-ilfenilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)fenilo, 4-(*N*-acetilsulfonamida)fenilo, 2- dimetilaminocarbonil-1-benzofuran-5-ilo, 2-acetil-1-benzofuran-5-ilo, 2- *terc*-butoxicarbonil-1-benzofuran-5-ilo, 2-carboxi-1-benzofuran-5-ilo, 1-benzofuran-5-ilo, 2-etoxicarbonil-5-metil-1-benzotiofen-5-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 6-morfolin-4-ilpiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-ciclohexil-2-metoxifenilo, 3-cloro-4-morfolin-4-ilfenilo, 2,5-dietoxi-4-morfolin-4-ilfenilo, 2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 2-metilaminocarbonil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 2-*terc*-butoxicarbonil-3,4-

dihidroisoquinolin-2(1*H*)-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-ilo, 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion-5-ilo, 1*H*-benzimidazol-2-ilo, 1*H*-l,2,4-triazol-3-ilo, 3-morfolin-4-il-1*H*-l,2,4-triazol-5-ilo o 5-metil-1 -fenil-pirazol-3-ilo.

Aspecto adicional 18. Un compuesto seleccionado de uno o más de los siguientes:

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-metoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-5-fenil-4-[(4-piperidin-1-ilfenil)amino]isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-isopropoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-5-fenil-4-[(4-pirrolidin-1-ilfenil)amino]isotiazol-3(2*H*)-ona

terc-butil {4-[(2-*terc*-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]fenil}carbamato

1,1-dióxido de 4-[(4-isopropoxifenil)amino]-2-isopropil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-isopropil-5-fenil-4-[(4-piperidin-1-ilfenil)amino]isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-azepan-1-ilfenil)amino]-2-*terc*-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-isopropil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(4-metoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino] -2-butil-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

terc-butil 6-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(3-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-(3-clorofenil)-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-etil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-2-butil-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(4-hidroxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-(1H-indol-5-ilamino)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-N,N-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida

1,1-dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-[(4-morfolin-4-ilfenil) amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-(3-clorofenil)-4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino} isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-{[4-(benciloxi)fenil]amino}-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-{ [4-(4-bencilpiperazin-1-il)fenil]amino}-2-butil-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-[(4-metoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-(1-benzofuran-5-ilamino)-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

2-butil-5-(4-clorofenil)-4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-(1*H*-1,2,4-tiazol-3-ilamino)isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-{[4-(difluorometoxi)fenil] amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-[(2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino] isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-metil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-metoxifenil)amino]-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-metil-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-(2-metoxietil)-5-fenil-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-fluorofenil)amino]-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-4-[(4-morfolin-4-ilfenil) amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

N-({4-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino] fenil}sulfonil)acetamida

etil 5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxilato

ácido 5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]-1-benzofuran-2-carboxílico

terc-butil 5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]-1-benzofuran-2-carboxilato

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-etil-5-[4-(trifluorometil)fenil] isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-(2-metoxietil)-4-[(3-morfolin-4-il-1*H*-1,2,4-triazol-5-il) amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

etil 5-{[2-(2-metoxietil)-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il]amino}-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxilato

1,1-dióxido de 4-[(5-ciclohexil-2-metoxifenil)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-hidroxifenil)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-(1*H*-benzimidazol-2-ilamino)-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-metil-4-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino) isotiazol-3(2*H*)-ona

5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(2,5-dietoxi-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-(2-metoxietil)-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-etil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-[4-(trifluorometil) fenil]isotiazol-3(2*H*)-ona

6-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-N-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida

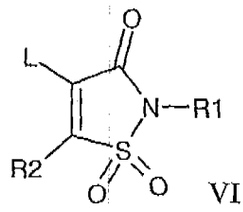
1,1-dióxido de 4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-metil-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

terc-butil 6-[(2-butil-1,1-dioxo-3-oxo-5fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]-1-benzofuran-2-carboxilato

o su sal o solvato, o solvato de tal sal, farmacéuticamente aceptables.

Aspecto adicional 19. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18, en donde R^1, R^2 o R^3 son como se definen en la reivindicación 1, que comprende el paso de hacer reaccionar

un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1 y L es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, con un compuesto de fórmula VII,

$$R^3NH_2 \quad VII$$

en donde R^3 es como se define en la reivindicación 1, opcionalmente en la presencia de un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida.

Aspecto adicional 20. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18

en mezcla con coadyuvantes, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Aspecto adicional 21. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en terapia.

Aspecto adicional 22. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 para la fabricación de un medicamento para la modulación de los receptores hormonales nucleares LXR α y/o β.

Aspecto adicional 23. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad cardiovascular.

Aspecto adicional 24. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de aterosclerosis.

Aspecto adicional 25. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de hipercolesterolemia.

Aspecto adicional 26. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de intensificar el transporte reverso de colesterol.

Aspecto adicional 27. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en la fabricación de un

medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de disminuir la absorción de colesterol en el intestino.

Aspecto adicional 28. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de incrementar los niveles de colesterol HDL.

Aspecto adicional 29. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de disminuir los niveles de colesterol LDL.

Aspecto adicional 30. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones inflamatorias.

Aspecto adicional 31. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad de Alzheimer.

Aspecto adicional 32. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de arteriosclerosis.

Aspecto adicional 33. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes tipo 2.

Aspecto adicional 34. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en la fabricación de un

medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de mejora la función HDL.

Aspecto adicional 35. El uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos lipídicos (dislipidemia) asociados o no con resistencia a la insulina.

Aspecto adicional 36. Un método de tratar y/o prevenir trastornos lipídicos (dislipidemia) asociados o no con resistencia a la insulina, que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 a un mamífero necesitado de ello.

Aspecto adicional 37. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad cardiovascular, que comprende administrar a un mamífero, incluido el hombre, necesitado de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18.

Aspecto adicional 38. Un método de tratar y/o prevenir aterosclerosis que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18 a un mamífero necesitado de ello.

Aspecto adicional 39. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de hipercolesterolemia que comprende administrar a un mamífero, incluido el hombre, necesitado de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18.

Aspecto adicional 40. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de intensificar el transporte reverso

de colesterol, que comprende administrar a un mamífero, incluido el hombre, necesitado de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18.

Aspecto adicional 41. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de disminuir la absorción de colesterol en el intestino, que comprende administrar a un mamífero, incluido el hombre, necesitado de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18.

Aspecto adicional 42. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de incrementar los niveles de colesterol HDL, que comprende administrar a un mamífero, incluido el hombre, necesitado de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18.

Aspecto adicional 43. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de disminuir los niveles de colesterol LDL, que comprende administrar a un mamífero, incluido el hombre, necesitado de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18.

Aspecto adicional 44. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias, que comprende administrar a un mamífero, incluido el hombre, necesitado de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18.

Aspecto adicional 45. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un mamífero, incluido el hombre, necesitado de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18.

Aspecto adicional 46. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de arteriosclerosis, que comprende administrar a un mamífero, incluido el hombre, necesitado de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18.

Aspecto adicional 47. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes tipo 2, que comprende administrar a un mamífero, incluido el hombre, necesitado de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18.

Aspecto adicional 48. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones asociadas con una necesidad de mejorar la función HDL, que comprende administrar a un mamífero, incluido el hombre, necesitado de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los aspectos adicionales 1-18.

Para los aspectos adicionales 1-48 ya mencionados, se aplicarán las definiciones incluidas más arriba en el texto o las siguientes definiciones:

El término "X" denota un grupo alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, con 1 a 6 átomos de carbono en donde dicho grupo alquilo puede interrumpirse opcionalmente por O, S, S(O), SO_2, C(O), NR^a, OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, SO_2NR^a o NR^aSO_2.

El término "Y" denota un grupo alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, con 1 a 3 átomos de carbono en donde dicho grupo alquilo se une a nitrógeno en la posición 2 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2*H*)-ona y puede interrumpirse o terminarse opcionalmente por O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$, NR^c y/o Y se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: OH, F, CN, NR^aR^a, C_1-C_4alquilo, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$ o SO_2R^b. En la definición de "Y", el término "interrumpirse por O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$, NR^c," significa que el grupo alquilo tiene como la última posición O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$ o NR^c antes de que se una adicionalmente a fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo.

El término "Z" denota un grupo alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, con 1 a 6 átomos de carbono en donde dicho grupo alquilo se une a arilo, Het^1, Het^4 o T y uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3, y puede interrumpirse o terminarse opcionalmente por O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2, consta opcionalmente sólo de uno de los siguientes: O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a , SO_2NR^a, NR^aSO_2 y/o Z se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: OH, F, CN, NR^cR^c, $C(O)R^c$, OR^b, SR^c, $S(O)R^c$, SO_2R^c, fenilo, fenilC_1-C_3alquilo, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, NR^aR^a, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, OR^b. En la definición de "Z", el término "terminarse por O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2" significa que el grupo alquilo tiene como la última posición O, S, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a o NR^aSO_2 antes de que se una adicionalmente a arilo, Het^1, Het^4, T, Q, Het^2, R o Het^3.

El término "Q" denota un anillo monocíclico no aromático, saturado o insaturado, compuesto de 3, 4, 5, 6, 7, 8 átomos de carbono, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN,

NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$. Ejemplos de tal Q incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctanilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo y ciclooctadienilo.

El término "R" denota un grupo fenilo que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

El término "T" denota un anillo carbocíclico aromático o parcialmente aromático, bicíclico, compuesto de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono. T se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona a través de la parte aromática del anillo bicíclico.

El término "C_1alquilo" denota un grupo alquilo con 1 átomo de carbono. Un ejemplo de dicho alquilo incluye, pero no se limita a, metilo.

El término "C_1-C_3alquilo" denotes un grupo alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, con 1 a 3 átomos de carbono.

El término "C_1-C_4alquilo" denota un grupo alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, con 1 a 4 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" denota un anillo monocíclico no aromático, saturado o insaturado, compuesto de 3, 4, 5, 6, 7, 8 átomos de carbono, e incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctanilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo y ciclooctadienilo.

El término "heterociclilo" denota un anillo monocíclico, de 3-8 miembros, no aromático, saturado o insaturado, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Se entenderá que el término "azufre" incluye sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO_2). Se entenderá que el término "nitrógeno" incluye óxido de nitrógeno (NO).

El término "heteroarilo" denota un anillo monocíclico, de 3-8 miembros, aromático, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno y azufre. Se entenderá que el término "azufre" incluye sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO_2). Se entenderá que el término "nitrógeno" incluye óxido de nitrógeno (NO).

El término "arilo" denota un grupo fenilo, el cual se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2*H*)-ona.

El término "Het^1" denota un anillo monocíclico de 3-10 miembros, aromático en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Se entenderá que el término "azufre" incluye sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO_2). Se entenderá que el término "nitrógeno" incluye óxido de nitrógeno (NO). Het^1 se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2*H*)-ona.

266

El término "Het^2" denota un anillo monocíclico de 3-10 miembros, no aromático, saturado o insaturado, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el anillo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$. Se entenderá que el término "azufre" incluye sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO_2). Se entenderá que el término "nitrógeno" incluye óxido de nitrógeno (NO).

El término "Het^3" denota un anillo monocíclico de 3-10 miembros, aromático, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual se sustituye por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$. Se entenderá que el término "azufre" incluye sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO_2). Se entenderá que el término "nitrógeno" incluye óxido de nitrógeno (NO).

El término "Het^4" denota un anillo bicíclico de 6-10 miembros, aromático o parcialmente aromático en el cual uno o más de los átomos en el anillo es opcionalmente un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno,

oxígeno o azufre. Het^4 se une al nitrógeno en la posición 4 en el isotiazol-3(2H)-ona 1,1 -dioxide a través de la parte aromática del anillo bicíclico. Se entenderá que el término "azufre" incluye sulfóxido (S(O)) y sulfona (SO_2). Se entenderá que el término "nitrógeno" incluye óxido de nitrógeno (NO).

R^a representa independientemente H o una cadena C_1-C_4alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, sustituido opcionalmente por uno o más F.
R^b representa independientemente una cadena C_1-C_4alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, sustituido opcionalmente por uno o más F.
R^c representa independientemente H o una cadena C_1-C_3alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, sustituido opcionalmente por uno o más F.

La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos, pero no se limita a ellos.

La denominación de los compuestos en esta solicitud de patente se hizo o bien usando un programa de ACD Labs (version 6.0/Name, 6.0 Name Batch o labs 8.0/Name) o bien usando la función Autonom 2000 Name en el programa Isis Draw.

Ejemplos

Abreviaturas

AcOH	ácido acético
DCM	diclorometano
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HOBt	1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ol
HPFC	cromatografía rápida de alta resolución

HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
LC-MS	cromatografía líquida – espectrometría de masa
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
NMR	nuclear magnetic resonance
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofuran
UV	ultravioleta
rt	temperatura de la sala
h	hora(s)
mins	minutos
b	amplio
bs	singlete amplio
d	dublete
dd	doble doblete
m	multiplete
s	singlete
t	triplete

Procedimientos Experimentales de Ejemplos Generales

Se utilizó un Separador de Fases de IST. La cromatografía rápida en columna empleó gel de sílice de fase normal 60 (0.040-0.063 mm, Merck) o las columnas IST Isolute®SPE emplearon gel de sílice de fase normal o Sistema HPFC Biotage Horizon o un sistema rápido Horizon TM usando cartuchos FLASH+ HPFC en sílice. Las purificaciones por HPLC se llevaron a cabo o bien en un sistema Gilson de HPLC preparativa con un colector de fracción disparado por UV, equipado con una columna ACE C8 5 µm 250 mm x 20 mm, o una columna Kromasil C18, o bien en un sistema de HPLC preparativa Waters, equipado con una columna Kromasil C8 10 µm 250 mm x 21.2 mm, o en un sistema de HPLC preparativa Waters,

equipado con una columna ACE C8 5 µm 250 mm x 50 mm o una columna ACE C8 5 µm 250 mm x 20 mm, o en un sistema HPLC FractionLynx Waters con un colector de fracciones disparado por masa, equipado con una columna ACE C8 5µm 100 mm x 21.2 mm; usando un sistema amortiguador MeCNZNH$_4$OAc con una gradiente de 100% fase móvil A (5% MeCN + 95% 0.1 M NH$_4$OAc) a 100% fase móvil B (100% MeCN), a menos que se indique lo contrario. Las mediciones ^{1}H NMR y ^{13}C NMR se realizaron en un espectrómetro BRUKER ACP 300 o en un Varian Unity Plus 400, 500 ó 600, que operaban con frecuencias ^{1}H de 300, 400, 500, 600 MHz, respectivamente, y frecuencias ^{13}C de 75, 100, 125 y 150 MHz, respectivamente. Los deplazamientos químicos se dan en valores δ (ppm) con los disolventes usados como estándar interno, a menos que se indique lo contrario. El calentamiento con microondas se efectuó usando calefacción de nodo simple en un Optimizado Creator o Emrys de Personal Chemistry, Uppsala, Suecia. Los datos de los espectros de masa se obtuvieron usando un microsistema Micromass LCT o Waters Q-Tof y, donde se consideró apropiado, se recolectaron datos de iones positivos o datos de iones negativos.

N-óxidos de piridina se prepararon oxidando los correspondientes compuestos de piridina con un agente oxidante, tal como ácido metacloroperbenzoico (MCPBA) en un disolvente orgánico inerte tal como DCM a temperatura de la sala durante 2-24 horas.

Síntesis

Material de Partida e Intermedios

N-(*terc*-Butil)-1-fenilmetanosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en la siguiente referencia:

Org. Biomol. Chem., 2003, 19, 3390-3395

1,1-Dióxido de 2-*terc*-butil-4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

terc-Butóxido de potasio (0.845g, 10.56mmol) se agregó a una solución de N-(*terc*-butil)-1-fenilmetanosulfonamida (1.2g, 5.28mmol) y oxalato de dietilo (0.85mL, 6.33mmol) en THF (8mL) y la mezcla se calentó a 150°C durante 15 minutos en un reactor microondas. La mezcla de reacción se acidificó con 1M HCl, el THF se evaporó y el residuo se extrajo con DCM. La evaporación y trituración del residuo con éter de petróleo produjeron el compuesto del título (7g, 63%) como un sólido; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44-7.32 (m, 5H), 3.90 (br s, 1H), 1.36 (s, 9H); Espectro de Masa: M-H$^+$ 280

1,1-Dióxido de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Cloruro de oxalilo (3.39g, 2.71mmol) se agregó gota a gota a una solución de 1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (5g, 17.77mol) y DMF (15mL) en DCM (220mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 horas, se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, luego salmuera y se evaporó. El residuo se purificó por Cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla 98:2 de éter de petróleo y EtOAc como eluyente. El producto que contenía las fracciones se evaporó, el residuo se trituró en éter de petróleo y el disolvente se decantó para producir el compuesto del título (3.9g, 74%) como un sólido; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97-7.92 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 3H), 1.75 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 156.5, 142.8, 132.3, 129.3, 128.8, 123.4, 63.0, 27.7.

N-Etil-1-fenilmetanosulfonamida

El compuesto del título puede prepararse como se describe en la siguiente referencia:

Orazi, Orfeo O.; Corral, Renee A.; Bravo, Rodolfo; J. Heterocycl. Chem.; 23; 1986; 1701- 1708.

1,1-Dióxido de 2-etil-4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

N-Etil-1-fenilmetanosulfonamida (20g) se dividió en lotes de 0.5g cada uno y se tomó en un frasquito de 8mL. A cada frasquito se agregó *terc*-butóxido de potasio (0.426g, 3.8mmol), oxalato de etilo (0.408mL, 3.01mmol) y THF seco (4mL). Cada frasquito se calentó en un reactor microondas a 145°C bajo presión durante 20 minutos. La mezcla de reacción de todos los frasquitos se combinó y trató con 1.5 N HCl (75mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 25mL) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. Se agregó una pequeña cantidad del DCM al residuo sólido y se agitó bien. La filtración produjo el compuesto del título prácticamente puro (21 g, 82.6%) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.8 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.3-7.5 (m, 3H), 7.9 - 8.0 (m, 2H).

1,1-Dióxido de 4-Cloro-2-etil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-etil-4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (5g, 19.76 mmol) se disolvió en DCM seco (250mL) y se enfrió a 0°C bajo N_2. Se agregó DMF seco (15mL), seguido por cloruro de oxalilo (3mL, 34.4mmol). El baño helado se retiró, y la mezcla se hizo refluir a 50°C bajo N_2 durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3 x 25mL) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. Se disolvió más (16g, 63.24mmol) 1,1-dióxido de 2-etil-4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2H)-ona en DCM seco (500mL) y se enfrió a 0°C bajo N_2. Se agregó Dry DMF (20mL), seguido por cloruro de oxalilo (9 mL, 103.2 mmol). El baño helado se retiró, y la mezcla se hizo refluir a 50°C bajo N_2 durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3 x 50mL) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó, con lo cual se obtuvo un sólido. El material crudo de ambos lotes se combinó y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando 2.5-3 % EtOAc en éter de petróleo como eluyente, y se recristalizó de MeOH para producir el compuesto del título (15.7g, 70%) como un sólido blanco; ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.42

(t, 3H, J = 7.3 Hz), 3.84 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 7.6 - 7.7 (m, 3H), 7.9 - 8.0 (m, 2H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 272.

_N_-Butil-1-fenilmetanosulfonamida

El compuesto del título puede prepararse como se describe en la siguiente referencia: Heterocycles, 1993, 36(4), 733-742

1,1-Dióxido de 2-butil-4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

N-Butil-1-fenilmetanosulfonamida (2.0g, 8.80mmol) se disolvió en DMF seco (13mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Oxalato de dietilo (1.44g, 9.83mmol) se agregó y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C usando un baño helado. *terc*-Butóxido de potasio (1.25g, 11.14mmol) se agregó en una porción, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 0°C, seguidos por 19 horas a temperatura de la sala. La mezcla se enfrió en un baño helado, y HCl (2M) se agregó cuidadosamente para dar un pH~1 de la mezcla. La mayoría de los disolventes se evaporaron y el residuo se repartió en porciones entre HCl (2M) y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua varias veces, se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó usando HPLC preparativa (ACE C8, 0.1M NH4OAc/MeCN, gradiente) para producir el compuesto del título (0.96 g, 39%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.88-7.83 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.14 (bs, 1H), 6.98-7.15 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.27-1.37 (m, 2H), 0.88 (t, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 163.1, 158.4, 132.3, 128.7, 124.2, 123.2, 37.8, 30.9, 20.2, 14.1; Espectro de Masa: $M-H^+$ 280.

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-butil-4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (444mg, 1.58mmol) se disolvió en DCM seco (15mL) a temperatura de la sala y bajo una atmósfera de nitrógeno. Cloruro de oxalilo (0.15mL, 1.73mmol) se agregó gota a gota y la mezcla de reacción se hizo refluir durante 1.5 horas. DMF (0.08mL) se agregó seguido por la adición de cloruro de oxalilo

(0.15mL, 1.73mmol) en 2 porciones y la mezcla de reacción se hizo refluir durante otras 6 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se repartió en porciones entre agua y DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y las dos fases se separaron usando un separador de fases. La evaporación de la fase orgánica produjo el compuesto del título (440mg, 88%) como un aceite marrón con aproximadamente 95% de pureza de acuerdo con ^{1}H-NMR y se utilizó sin purificación posterior; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96-8.00 (m, 2H), 7.53-7.62 (m, 3H), 3.74-3.80 (t, 2H), 1.78- 1.87 (m, 2H), 1.39-1-50 (m, 2H), 0.98 (t, 3H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156.3, 137.1, 132.7, 129.6, 129.2, 127.6, 123.7, 40.9, 30.1, 20.1, 13.7.

N-Butil-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida

Una solución de cloruro de (3-clorofenil)metanosulfonilo (3.00g, 13.33mmol) en THF seco (50mL) se agregó gota a gota a una solución de butilamina (2.63mL, 26.65mmol) en THF seco (50mL) a 0°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez concluida la adición, el baño helado se retiró y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 1.5 horas. Se evaporó, y el residuo se repartió en porciones entre DCM y HCl (1M). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron a sequedad para producir el compuesto del título (2.89g, 83%) como un polvo blanco; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.42 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 4.16 (bs, 1H), 2.99-3.05 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 2H), 0.92 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 132.2, 129.0, 128.3, 127.7, 126.6, 126.4, 55.9, 41.2, 30.0, 17.3, 11.21; Espectro de Masa: M-H^+ 260.

1,1-Dióxido de 2-butil-5-(3-clorofenil)-4-hidroxiisotiazol-3(2H)-ona

Dioxalato de etilo (0.37mL, 2.75mmol) se agregó a una solución de *N*-butil-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida (600mg, 2.29mmol) en THF seco (4mL) a temperatura de la sala bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió in un baño helado y se agregó *terc*-butóxido de potasio (386mg,

3.44mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura de la sala durante 1 hora. Finalmente, la mezcla, se calentó en un reactor microondas a 150°C durante 10 minutos, seguidos por 5 minutos más a 150°C. La mezcla de reacción se enfrió en un baño helado y se agregó HCl (2mL, 2M). Se evaporó y el residuo se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron para proporcionar un producto sólido crudo, ligeramente crema. El producto crudo se secó en vacío durante 2 días para producir el compuesto del título (0.697 g, 96%) como un sólido crema con alrededor de 90% de pureza de acuerdo con IH-NMR. El producto se utilizó sin purificación posterior; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (bs, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 739-7.47 (m, 2H), 3.78 (t, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.42-1-53 (m, 2H), 1.00 (t, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.5, 142.9, 135.3, 130.4, 130.2, 127.6, 126.0, 125.6, 118.0, 40.3, 30.2, 19.9, 13.4; Espectro de Masa: M-H$^+$ 315.

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-(3-clorofenil)isotiazol-3(2*H*)-ona

DMF seco (0.17mL, 2.21mmol) se agregó a una solución de 1,1-dióxido de 2-butil-5-(3-clorofenil)-4-hidroxiisotiazol-3(2*H*)-ona (697mg, 2.21mmol) en DCM seco (15mL) a temperatura de la sala y bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó cloruro de oxalilo (0.37mL, 4.41mmol) gota a gota y la mezcla se calentó a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con varias porciones de agua, se secó con $MgSO_4$, y se evaporó para producir el compuesto del título (685mg, 84%) como un aceite marrón, el cual se utilizó sin purificación posterior; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (t, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.50-7.55 (t, 1H), 3.79 (t, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.39-1.51 (m, 2H), 1.00 (t, 3H); ^{13}C NMR (125. MHz, $CDCl_3$): δ 161.5, 155.9, 142.4, 135.8, 132.8, 131.0, 129.0, 127.3, 125.1, 41.0, 30.4, 20.1, 13.7.

***N*-Etil-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida**

Cloruro de [[4-(trifluorometil)fenil]metil]sulfonilo (0.60g, 2.32mmol) se agregó gota a gota a una solución saturada de etilamina en THF (10mL). La mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 1 hora. Se evaporó y el residuo se disolvió en DCM, y la mezcla resultante se lavó con 5% HCl, se secó y se evaporó para producir el compuesto del título (0.49g, 79%) como un sólido; ^{1}HNMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (bs, 1H), 3.08-3.14 (m, 2H), 1.19 (t, 3H); Espectro de Masa: M-H^+ 265.

1,1-Dióxido de 2-etil-4-hidroxi-5-[4-(trifluorometil)fenil]isotiazol-3(2*H*)-ona

terc-Butóxido de potasio (0.309g, 1.83mmol) se agregó a una solución de *N*-etil-1-[4- (trifluorometil)fenil]metanosulfonamida (0.49g, 1.83mmol) y dioxalato de etilo (0.322g, 2.20mmol) en THF (4mL) a 0°C. La mezcla se calentó en un reactor microondas a 150°C durante 10 minutos. HCl (IM, 2 mL) se agregó gota a gota a la mezcla a 0°C. Se evaporó, y el residuo se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se evaporó para producir el compuesto del título (0.480g, 81%) como un sólido; ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 3.87 (q, 2H), 1.49 (t, 3H); Espectro de Masa: M-H^+ 320.

1,1-Dióxido de 4-cloro-2-etil-5-[4-(trifluorometil)fenil]isotiazol-3(2*H*)-ona

Cloruro de oxalilo (0.379g, 2.99mmol) se agregó gota a gota a una solución de 1,1-dióxido de 2-etil-4-hidroxi-5-[4-(trifluorometil)fenil]isotiazol-3(2*H*)-ona (0.480g, 1.49mmol) y DMF (0.109g, 1.49mmol) en DCM (12mL). La mezcla se hizo refluir durante 1 hora. Se evaporó, y se agregó agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se evaporaron para producir el compuesto del título (0.306 g, 71 %) como un sólido; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 8.07-8.11 (m, 4H), 3.81 (q, 2H), 1.33 (t, 3H).

N-Butil-1-(4-clorofenil)metanosulfonamida

n-Butilamina (3.25g, 44.43mmol) se disolvió en THF (25mL) y luego se enfrió en un baño helado. Se introdujo mediante goteo cloruro de ((4-clorofenil)metil)sulfonilo (5.0g, 22.21mmol) en THF (25mL). El baño helado se retiró luego de la adición. La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se evaporó a sequedad. DCM (50mL) se agregó al residuo. Se lavó con HCl (5%, 10mL), agua (30mL x 3) y salmuera (20mL), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para producir el compuesto del título (5.43g, 93%) como un sólido; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.11 (bt, 1H), 2.99 (dd, 2H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 0.90 (t, 3H); Espectro de Masa: M-H$^+$ 260.

1,1-Dióxido de 2-butil-5-(4-clorofenil)-4-hidroxiisotiazol-3(2*H*)-ona

La reacción se hizo en dos frasquitos. En cada frasquito: N-butil-1-(4-clorofenil) metanosulfonamida (0.5g, 1.91mmol) se disolvió en THF (3mL). Se agregó oxalato de etilo (0.335g, 2.29mmol). La mezcla se enfrió en un baño helado. Se agregó *terc*-butóxido de potasio (0.28g, 2.48mmol)) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó en un reactor microondas a 150°C durante 10 minutos. Luego se enfrió en un baño helado. Se agregó HCl (10%, aprox. 1mL), pH~1. Las mezclas de los dos frasquitos se combinaron y se evaporaron para retirar el THF. Se extrajo con DCM (20mL). El extracto se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. Cromatografía en columna (ISOLUTE SI, 20 g/70 mL) del residuo, eluyendo con heptano, luego EtOAc:heptano (20:80), produjo la fracción A (0.9g, que contenía aprox. 60% del compuesto del título) y la fracción B (0.035g, el compuesto del título). ^{1}H NMR (400 MHz, THF-d_8): δ 7.92 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 3.68 (t, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 0.97 (t, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, THF-d_8): 159.2, 146.7, 135.4, 129.8, 129.4, 125.6, 117.7, 39.8, 31.2, 20.6, 13.7. Espectro de Masa: M-H$^+$ 314.

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-(4-clorofenil)isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-butil-5-(4-clorofenil)-4-hidroxiisotiazol-3(2*H*)-ona (0.9g, aprox. 60%, 1.71mmol) se disolvió en DCM (50mL). Se agregó DMF (0.13mL). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se introdujo mediante goteo cloruro de oxalilo (0.434g, 3.42mmol). La mezcla se calentó entonces a reflujo durante 2 horas y luego se evaporó a sequedad. Se agregó agua (30mL) al residuo. Luego se extrajo con DCM (20mL x 3). Los extractos se combinaron y se lavaron con agua (50mL x 3) y salmuera (20mL), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El residuo se purificó entonces por cromatografía en columna (ISOLUTE SI, 20 g/70 mL), eluyendo con DCM:heptano (25:75), para producir el compuesto del título (0.496g, 87%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 57.93 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 3.76 (t; 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 0.98 (t, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.8, 142.4, 139.0, 130.2, 129.9, 127.7, 121.8, 40.8, 30.2, 19.9, 13.4.

***N*-(2-Metoxietil)-1-fenilmetanosulfonamida**

Cloruro de fenilmetanosulfonilo (3.0g, 15.7mmol) se disolvió en THF seco (15mL) y se agregó gota a gota a una solución de 2-metoxietilamina (2.36g, 31.5mmol) en THF seco (50mL) a 0°C. Luego de la adición, el baño helado se retiró y la reacción se agitó a temperatura de la sala durante 2.5 horas. El disolvente se retiró *in vacuo* y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con una porción de HCl acuoso al 5%, varias porciones de agua, se secó a través de un separador de fases y se evaporó para producir el compuesto del título (3.58g, 94%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43-7.35 (m, 5H), 4.52 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.14-3.09 (m, 2H); Espectro de Masa: M-H$^+$ 228.

1,1-Dióxido de 4-hidroxi-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una solución de *N*-(2-metoxietil)-1-fenilmetanosulfonamida (3.5 g, 14.5 mmol) y dioxalato de etilo (2.33g, 16.0mmol) en DMF seco se enfrió en un baño helado. Se agregó *terc*-butóxido de potasio (2.17g, 18.4mmol) y,

378
278

luego de 5 minutos, el baño helado se retiró y la reacción se agitó a temperatura de la sala durante 22 horas. HCl (2M, 45mL) se agregó a la mezcla y la solución ácida se extrajo 3 veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó 4 veces con agua, se secó a través de un separador de fase y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa [0.1M $NH_4OAcMeCN$, gradiente A:B (9:1 a 1:9)] para producir el compuesto del título (0.250 g, 6%) como un sólido; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.90-7.94 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.34 (s, 3H); Espectro de Masa: M- H^+ 282.

1,1-Dióxido de 4-cloro-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Cloruro de oxalilo (0.185g, 1.46mmol) se agregó gota a gota a una solución de 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.250g, 0.88mmol) en DCM (15 mL). La mezcla se hizo refluir durante 2 días y luego se evaporó. El residuo se disolvió en agua y se extrajo 3 veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó 2 veces con agua, se secó a través de un separador de fases y se evaporó para producir el compuesto del título (0.245g, 92%) como un sólido; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.94-7.97 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 3H), 3.94 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.38 (s, 3H).

N-[4-(Difluorometoxi)bencil]-1-fenilmetanosulfonamida

4-(Difluorometoxi)bencilamina (1.73g, 9.97mmol) se disolvió en THF (10mL). Se enfrió en un baño helado. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó trietilamina (1.46mL, 10.46mmol) y, a continuación, se introdujo mediante goteo cloruro de bencilsulfonilo (1.9g, 9.97mmol) en THF (10mL). El baño de enfriamiento se retiró luego de la adición. La mezcla se agitó durante 3 horas y luego se evaporó a sequedad. Se agregó DCM (50mL) al residuo. En seguida se lavó con 1% HCl (15mL), agua (50mL x 3) y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para producir el compuesto del título (3.01g. 92%) como un sólido; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.40 (m, 5H), 7.26 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.49 (t, 1H), 4.36 (bt, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.10 (d, 2H); Espectro de Masa: M-H^+ 326.

1,1-Dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

N-[4-(Difluorometoxi)bencil]-1-fenilmetanosulfonamida (0.6g, 1.83mmol) y oxalato de etilo (0.32g, 2.20mmol) se mezclaron en THF (4mL, seco). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó *terc*-butóxido de potasio (0.27g, 2.38mmol), y la mezcla de reacción se calentó en un reactor microondas a 150 °C durante 10 minutos y luego a 150 °C durante 5 minutos. La mezcla se enfrió entonces en un baño helado, y se agregó HCl (10%, 1mL), pH~1. La mezcla se evaporó para retirar el THF y el residuo se extrajo con DCM (20mL). El extracto se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para producir el producto crudo (0.634g). Éste se usó en el siguiente paso sin purificación posterior.

1,1-Dióxido de 4-cloro-2-[4-(difluorometoxi)bencil]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.98g, aprox. 60% pureza, 1.80mmol)) se disolvió en DCM (40mL), y se agregó DMF (0.14mL). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se introdujo mediante goteo cloruro de oxalilo (0.46g 3.61mmol). La mezcla se calentó entonces a reflujo durante 5 horas y luego se evaporó a sequedad. Se agregó agua (20mL), y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (20mL x 3). Los extractos se combinaron y se lavaron con agua (50mL x 3) y salmuera (20mL), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISOLUTE SI, 20 g/70 mL), eluyendo con DCM: heptano (30:70), para producir el compuesto del título (0.442g, 62%) como un semi-sólido; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (d, 2H), 7.48-7.58 (m, 5H), 7.11 (d, 2H), 6.51 (t, 1H), 4.86 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.8, 151.2, 143.5, 132.5, 130.8, 130.5, 129.4, 128.8 , 127.2, 123.2, 119.5, 115.7 (t), 43.1.

N-Isopropil-1-fenilmetanosulfonamida

El compuesto del título puede prepararse como se describe en la siguiente referencia:

Orazi, Orfeo O.; Corral, Renee A.; Bravo, Rodolfo; J. Heterocycl.Chem.; 23; 1986; 1701-1708.

1,1-Dióxido de 4-cloro-2-isopropil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Paso A. **Metil[(bencilsulfonil)(isopropil)amino](oxo)acetato**

Una mezcla de N-isopropil-1-fenilmetanosulfonamida (1.0g, 4.7mmol) y cloruro de metil oxalilo (2.0 mL, 21,6 mmol) se calentó a 120°C durante 1 hora. La evaporación produjo metil[(bencilsulfonil)(isopropil)amino](oxo) acetato, el cual se utilizó directamente en la siguiente reacción sin ninguna purificación.

Paso B. **1,1-Dióxido de 4-hidroxi-2-isopropil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona**

terc-Butóxido de potasio (1.5g, 13.4mmol) se agregó a una solución de metil[(bencilsulfonil)(isopropil)amino](oxo)acetato crudo (2.0g, 21.6mmol) en DMF (15mL). Luego de 17 horas, la mezcla se evaporó y el residuo se purificó por Cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla 4:1 de EtOAc y MeOH como eluyente, para producir el compuesto del título (0.5g, 40%) como un sólido.

Paso C **1,1-Dióxido de 4-cloro-2-isopropil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona**

DMF (25mL) y cloruro de oxalilo (0.2mL, 2.29mmol) se agregaron separadamente a una solución de 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-isopropil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.5g, 1.87mmol) en DCM (25mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó entonces a 50°C durante 4 horas, se agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, luego salmuera y se evaporaron. El residuo se purificó por Cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla 4:1 de hexano y EtOAc como eluyente para producir el compuesto del título (0.25g, 46 %) como un sólido; ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10-7.94 (m, 2H), 7.61- 7.50 (m, 3H), 4.50 (sep, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).

2-[(2-*terc*-Butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]etil 4-metilbencenosulfonato

El compuesto del título se preparó como se describe para 3-[(2-*terc*-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]propil 4-metilbencenosulfonato de 1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(2-hidroxietil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (Ejemplo 76) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo con un tiempo de reacción de 17 horas. La mezcla de reacción se purificó por Cromatografía en columna de gel de sílice (Horizons Biotage) usando 50-100% DCM en éter de petróleo 40-60°C como eluyente para producir el compuesto del título (1.93g, 76%) como un sólido; ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, 1H), 7.46-7.35 (m, 7H), 5.44 (t, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.18- 3.12 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.74 (s, 9H); Espectro de Masa $M+H^+$ 479.

1,1-Dióxido de 4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título puede prepararse como se describe en la siguiente referencia:

J.Org.Chem., 1984, 49(12), 2212-2217.

1,1-Dióxido de 4-Cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

DMF seco (1.2ml) se agregó gota a gota a una mezcla de cloruro de oxalilo (4.96g, 39.1mmol) y 1,1-dióxido de 4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (2.2g, 9.77mmol) en DCM. La solución resultante se calentó bajo reflujo hasta que adquirió un color anaranjado. La mezcla se enfrió entonces a temperatura de la sala y se filtró, proporcionando el compuesto del título (1.18g, 50%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 7.41-7.54 (m, 3H), 7.77-7.80 (m, 2H), 12.70 (br.s, 1H); ^{13}C- NMR (100MHz, d_6-DMSO): δ 126.1, 127.1, 128.3, 129.9, 130.6, 144.9, 162.2.

1,1-Dióxido de 4-cloro-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una solución de 1,1-dióxido de 4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (2.0g, 8.21mmol) y MeI (3.5g, 24.6mmol) en DMF (30ml) se enfrió con un baño helado, y se agregó carbonato de potasio anhidro (1.13g, 8.21mmol). La mezcla se dejó calentar entonces a temperatura de la sala y se agitó durante 21 horas. Se agregó agua (60ml), y el precipitado blanco formado se filtró completamente y se lavó con agua. Se agregó tolueno al precipitado, y la mezcla se evaporó, y el residuo se secó durante tres días bajo vacío para producir el compuesto del título (2.2g, 102%), que contenía trazas de agua y tolueno. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.23 (s, 3H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.86-7.88 (m, 2H); ^{13}C-NMR (100MHz, CD_3CN): δ 24.5, 123.8, 1291, 129.5, 130.7, 133.0, 143.1, 157.6.

***terc*-Butil (5-{[4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenilisotiazol-2(3*H*)-il]metil}piridin-2-il)carbamato**

(4-Piperazin-1-ilfenil)amina (0.42g, 2.3mmol) se agregó a una solución helada de 1,1,-dióxido de 4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.57g, 2.3mmol) en DMF (4ml), y la mezcla se agitó durante 1 horas. Se agregaron *terc*-butil[5-(bromometil)piridin-2-il]carbamato (0.67g, 2.3mmol) y carbonato de potasio anhidro (0.32g, 2.3mmol). La mezcla de reacción se agitó de un día para otro, se concentró y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y se concentró, y el residuo se purificó usando HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0.22g, 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 1.42 (s, 9H), 3.10-3.11 (m, 4H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.71-3.74 (m, 4H), 3.78-3.84 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 5H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).

***terc*-Butil (5-{[4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenilisotiazol-2(3*H*)-il]metil}piridin-2-il)carbamato**

[4-[Difluorometoxi)fenil]amina (0.27g, 1.7mmol) se agregó a una solución helada de 1,1-dióxido de 4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.41g,

1.7mmol) en DMF (4ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregaron *terc*-butil[5-(bromometil)piridin-2-il]carbamato (0.48g, 1.7mmol) y carbonato de potasio anhidro (0.23 g, 11mmol). La mezcla de reacción se agitó de un día para otro, se concentró, y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y se concentró, y el residuo se purificó usando HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0.12g, 13%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 1.41 (s, 9H), 3.77 (dd, 2H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.27 (t, 1H), 7.39-7.45 (m, 5H), 7.48 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (dd, 2H), 9.57 (s, 1H), 11.18 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 573.

1,1-Dióxido de 4-{[4-(benciloxi)fenil]amino}-2-*tert*-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.3g, 1 mmol), clorhidrato de 4-benciloxianilina (0.307g, 1.3 mmol) y TEA (0.304g, 3 mmol) se disolvieron en DMSO seco (10 ml). La reacción se calentó a 110 °C durante 25 minutos en un reactor microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml), la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla 65:35 de heptano:EtOAc como eluyente para producir el compuesto del título (0.345 g, 75 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.30 (m, 5H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 5H), 6.65-6.55 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 1.78 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 160.2, 156.3, 136.9, 131.2, 129.6, 129.0, 128.8, 128.2, 128.1, 127.5, 125.1, 123.9

1-(5-Amino-1-benzofuran-2-il)etanona

Polvo de hierro (0.680g, 12.19mmol) se agregó en porciones a una solución de 1-(5-nitro-1-benzofuran-2-il)etanona (0.500g, 2.44mmol) y NH_4Cl (0.652g, 12.19mmol) en EtOH (15mL) y agua (4mL), y la mezcla se hizo refluir durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celita y se extrajo por lavado con DCM. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó a través de un

separador de fases y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando EtOAc/hexano/MeOH (49:49:2) como eluyente, para producir el compuesto del título (0.232g, 54%) como un sólido amarillo; ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.50 (ds, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 2.54 (s, 3H); Espectro de Masa: MH-H^+ 176.

***terc*-Butil 5-amino-1-benzofuran-2-carboxilato**

El compuesto del título puede prepararse como se describe en J.Med.Chem. 2000 43(14) 2675-84.

***terc*-Butil [5-(bromometil)piridin-2-il]carbamato**

El compuesto del título se preparó como se describe en la siguiente referencia: WO0066557, Linschoten, M. et al, AstraZeneca AB, Nov. 9. 2000.

Ejemplo 1

1,1-Dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una solución de 1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.400g, 1.33mmol) y 4-morfolinoanilina (0.476g, 2.67mmol) en DMF (4mL) se calentó a 140°C durante 15 minutos en un reactor microondas. A continuación se agregó EtOAc, y la mezcla resultante se lavó con salmuera y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla 1:1 de éter de petróleo y EtOAc como eluyente, para producir el compuesto del título (0.328g, 56%) como un sólido; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.18 (m, 1H), 7.15- 7.09 (m, 4H), 6.62 (d, 2H), 6.52 (d, 2H), 3.83 (t, 4H), 3.00 (t, 4H), 1.79 (s, 9H); Espectro de Masa: M-H^+ 440.

Ejemplo 2

1,1-Dióxido de 4-[(4-piperidin-1-ilfenil)amino]isotiazol-3(2*H*)-ona

Una solución de 1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.150g, 0.50mmol) y 4-piperidinoanilina (0.176g, 1.00mmol) en DMF (2mL) se calentó a 120°C durante 15 minutos en un reactor microndas. Luego se agregó EtOAc, y la mezcla resultante se lavó con salmuera y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla 9:1 de éter de petróleo y EtOAc como eluyente, para producir el compuesto del título (0.110g, 50%) como un sólido; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22-7.18 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 5H), 6.58 (d, 2H), 6.54 (d, 2H), 3.02 (t, 4H), 1.80 (s, 9H), 1.70-1.62 (m, 4H), 1.58-1.54 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 160.3, 149.9, 131.3, 129.6, 128.8, 128.1, 127.8, 125.3, 123.5, 116.3, 109.4, 61.9, 51.1, 27.9, 25.7, 24.4; Espectro de Masa: $M+H^+$ 440.

Ejemplo 3

1,1-Dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-isopropoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una solución de 1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.150g, 0.50mmol) y 4-isopropoxianilina (0.151g, 1.00mmol) en MeCN (2mL) se calentó a 120°C durante 35 minutos en un reactor microndas. La mezcla se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla 5:1 de éter de petróleo y EtOAc como eluyente, para producir el compuesto del título (0.100g, 48%) como un sólido; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20-7.14 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.48 (d, 2H), 4.34 (sep, 1H), 1.77 (s, 9H), 1.22 (d, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 160.1, 155.5, 131.4, 129.7, 129.3, 128.9, 128.1, 125.2, 124.1, 116.1, 109.9, 70.5, 61.9, 27.9, 22.0; Espectro de Masa: $M-H^+$ 414.

Ejemplo 4

1,1-Dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una solución de 1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.150g, 0.50mmol), 6-morfolin-4-ilpiridin-3-amina (0.108g, 0.60mmol) y TEA (0.06mL, 0.60mmol) en MeCN (2mL) se calentó a 140°C durante 1 hora en un reactor microndas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla 3:1 de EtOAc y éter de petróleo como eluyente, para producir el compuesto del título (0.038g, 17%) como un sólido; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1H), 7.24-7.1.5 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 3.75 (t, 4H), 3.33 (t, 4H), 1.77 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 159.9, 157.5, 142.9, 131.6, 131.9, 130.0, 129.1, 128.3, 124.7, 124.2, 110.2, 105.9, 66.7, 62.1, 46.1, 27.9; Espectro de Masa: $M+H^+$ 443.

Ejemplo 5

1,1-Dióxido de 2-etil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una solución de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-etil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.217g, 0.80mmol) y 4-morfolinoanilina (0.285g, 1.60mmol) en DMF (2.0mL) se calentó a 110°C durante 15 minutos en un reactor microndas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (C8 50x250, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradiente), lo cual proporcionó un producto no puro. La re-purificación se hizo por HPLC preparativa (C8 50x250, 0.1M NH_4OAc/MeCN, 50% MeCN isocrático) para producir el compuesto del título (0.096 g, 29%) como un sólido; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22-7.16 (m, 1H), 7.12- 7.09 (m, 4H), 6.62-6.57 (m 2H), 6.52-6.48 (m, 2H), 3.84 (q, 2H), 3.81-3.78 (m, 4H), 2.99- 2.95 (m, 4H), 1.47 (t 3H); ^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 159.4, 149.2, 131.5, 129.5, 128.9, 128.4, 128.1, 125.1, 123.6, 115.6, 109.8, 66.9, 49.7, 35.6, 14.0; Espectro de Masa: $M-H^+$ 414.

Ejemplo 6

1,1-Dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una mezcla de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (300mg, 0.90mmol) y 1-(5-amino-1-benzofuran-2-il)etanona (387mg, 2.21mmol) en MeCN seco (4.5mL) se calentó en un reactor microondas a 130°C durante 1 hora, luego a 130°C durante 1 hora, luego a 140°C durante 1 hora y, finalmente, a 140°C durante 1.5 horas. La mezcla se purificó usando HPLC preparativa (columna Kromasil C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradiente) para producir el compuesto del título (116mg, 28%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.86 (bs, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.03-7.15 (m, 7H), 3.76 (t, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H) 1.43-1.54 (m, 2H), 1.05 (t, 3H); Espectro de Masa: $M\text{-}H^+$ 437

Ejemplo 7

1,1-Dióxido de 2-butil-4-[(hidroxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una mezcla de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.110 g, 0.33 mmol), clorhidrato de 4-hidroxianilina (0.144g, 0.99mmol) y TEA (0.14 ml, 0.991 mmol) en DMF (0.5 ml) se calentó a 140°C durante 25 minutos en un reactor microndas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna Ace C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradiente) para producir el compuesto del título (0.074g, 57%); ^1H NMR 400MHz ($CDCl_3$) 7.26-7.20 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.48 (d, 2H), 3.78 (t, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.02 (t, 3H); Espectro de Masa: M+H 373.

Ejemplo 8

1,1-Dióxido de 2-butil-5-fenil-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)isotiazol-3(2*H*)-ona

Una solución de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.110g, 0.33mmol) y 3-amino-1,2,4-triazol (0.083g, 0.991mmol) en DMF (0.5mL) se calentó a 140°C durante 25 minutos en un reactor microndas. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna Ace C8 (5u), 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradiente) para producir el compuesto del título (0.0036g, 2.2%); ^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 7.78 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 3.74 (t, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H), 0.99 (t, 3H); Espectro de Masa: M+H 348.

Ejemplo 9

1,1-Dióxido de 2-butil-4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.63g, 2.1 mmol) y 4-(difluorometoxi)-anilina (0.67g, 4.2mmol) se mezclaron en MeCN (4 mL, seco). La mezcla se puso en el reactor microondas a 160°C durante 1 hora, luego 1 hora adicional y, seguidamente, 1 hora más. Se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISOLUTE SI, 50 g/150 mL), eluyendo con DCM/heptano (50:50, luego 75:25), para producir el compuesto del título (0.688g, 78%) como un sólido amarillo; ^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 0.99 (t, 3H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 3.77 (t, 2H), 6.34 (t, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.11-7.17 (m, 4H), 7.22-7.26 (m, 1H); Espectro de Masa: M-H$^+$ 421.

Ejemplo 10

1,1-Dióxido de 2-butil-5-(3-clorofenil)-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino] isotiazol-3(2*H*)-ona

4-Morfolin-4-ilanilina (53mg, 0.30 mmol) se agregó a una solución de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-(3-clorofenil)isotiazol-3(2*H*)-ona (50mg, 0.15mmol) en DMF seco (1.0mL) a temperatura de la sala y bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un reactor microondas a 140°C durante 25 minutos, tras lo cual se retiraron los disolventes. Otra porción de 4-morfolin-4-ilanilina (160mg, 0.90mmol) se

agregó a una solución de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-(3-clorofenil)isotiazol-3(2*H*)-ona (150mg, 0.45mmol) en DMF seco (2.0mL) a temperatura de la sala y bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un reactor microondas a 140°C durante 25 minutos, tras lo cual se retiraron los disolventes. Las dos mezclas obtenidas se combinaron y se purificaron usando HPLC preparativa (columna ACE C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradiente) seguido por cromatografía en columna (Horizons Biotage, Heptano :EtO Ac, 3:1, ciclo isocrático) para producir el compuesto del título (132mg, 62%) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (bs, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 6.65-6.69 (m, 2H), 6.55-6.60 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 4H), 3.75-3.80 (t, 2H), 3.04-3.08 (m, 4H), 1.83- 1.91 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 2H), 1.01 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 159.3, 149.8, 134.2, 132.6, 130.3, 129.3, 129.0, 127.9, 127.3, 126.8, 124.3, 115.6, 107.8, 66.9, 49.6, 40.5, 30,4, 20.3, 13.8; Espectro de Masa: M-H$^+$ 474.

Ejemplo 11

1,1-Dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-etil-5-[4-(trifluorometil) fenil]isotiazol-3(2*H*)-ona

Una solución de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-etil-5-[4-(trifluorometil)fenil]isotiazol-3(2*H*)-ona (0.160g, 0.471mmol), 1-(5-amino-1-benzofuran-2-il)etanona (0.165g, 0.942mmol) y TEA (0.048g, 0.471mmol) en DMF (1mL) se calentó a 140°C durante 25minutos en un reactor microndas. A continuación se agregó EtOAc a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con salmuera y se secó y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Kromasil C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradiente) para producir el compuesto del título (0.078g, 34%) como un sólido; ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (bs, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.91 (q, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.52 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.97, 26.62, 35.97, 109.13, 112.04, 112.88, 117.50, 123.66, 124.74 (t,

330
290

J=272.2Hz), 125.02, 127.21, 128.89, 129.86, 131.15 (q, J=32.8Hz), 132.04, 132.76, 153.25, 154.22, 158.65, 188.49; Espectro de Masa: M-H^+ 478.

Ejemplo 12

1,1-Dióxido de 2-butil-5-(4-clorofenil)-4-{[4-(difluorometoxi)fenil] amino} isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-(4-clorofenil)isotiazol-3(2*H*)-ona (0.20g, 0.60mmol) y 4-(difluorometoxi)-anilina (0.190g, 1.20mmol) se mezclaron en MeCN (2.5mL). La mezcla se calentó en un reactor microondas a 130 °C durante 15 minutos, luego 60 minutos más y seguidamente a 140 °C durante 15 minutos, luego 30 minutos más. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (ISOLUTE SI 20 g/70 mL), eluyendo con heptano, luego DCM:heptano (25:75, luego 50:50), para producir el compuesto del título (0.122g, 45%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.37 (t, 1H), 3.76 (t, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 0.97 (t, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.9, 148.0, 135.6, 133.1, 131.3, 130.3, 128.4, 123.7, 123.1, 120.1, 115.5 (t), 110.1, 40.3, 30.1, 20.0, 13.4; Espectro de Masa: M-H^+ 455.

Ejemplo 13

1,1-Dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una solución de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.245g, 0.81mmol) y 1-(5-amino-1-benzofuran-2-il)etanona (0.285g, 1.63mmol) en DMF (4mL) se calentó a 130°C durante 4 horas en un reactor microndas. El producto se purificó por HPLC preparativa [0.1M NH_4OAc/MeCN, gradiente A:B (8:2 a 3:7)]. Las fracciones de producto se evaporaron, y el residuo se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó a través de un separador de fases y se evaporó para producir el compuesto del título (0.123g, 34%) como un sólido; ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3CN): δ 7.32 (ds, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.02-7.16 (m, 7H),

3.93 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 441.

Ejemplo 14

1,1-Dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-{[4-(difluorometoxi)fenil] amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 4-cloro-2-[4-(difluorometoxi)bencil]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (80mg, 0.2mmol) y 4-(difluorometoxi)-anilina (64mg, 0.4mmol) se mezclaron en MeCN (2mL). La mezcla se calentó en un reactor microondas a 130 °C durante 15 minutos, luego 15 minutos adicionales y en seguida a 140 °C durante 15 minutos. Se evaporó entonces a sequedad. Cromatografía en columna (ISOLUTE SI 10 g/70 mL) del residuo, eluyendo con EtOAc:heptano (10:90, luego 20:80), proporcionó una mezcla del producto. Ésta se purificó posteriormente por re-cromatografía (ISOLUTE SI, 5 g/25 mL), eluyendo con EtOAc:heptano (10:90, luego 20:80), para producir el compuesto del título (6mg, 6%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 6H), 6.75 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 6.51 (t, 1H), 6.33 (t, 1H), 4.87 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.0, 151.2, 147.9, 133.1, 131.3, 130.8, 130.6, 129.5, 129.3, 128.2, 124.4, 123.5, 120.0, 119.7, 115.8 (t), 115.5 (t), 111.6, 42.9; Espectro de Masa: $M-H^+$ 521.

Ejemplo 15

1,1-Dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-metoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una mezcla de 1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.300g, 1.001mmol), (4-metoxifenil)amina (0.136g, 1.101mmol) y TEA (0.140ml, 1.001mmol) en MeCN (3ml) se calentó en un reactor microondas a 120°C durante 20 minutos, 130°C durante 30 minutos, 140°C durante 30 minutos y luego usando un baño de aceite a 120°C durante 24 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando 17% EtOAc en éter de petróleo 40-60°C como

eluyente, para producir el compuesto del título (0.152g, 39%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.14 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.07 (bs, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.50 (d, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.77 (s, 9H); ^{13}C NMR (125MHz $CDCl_3$): δ 160.2, 157.2, 131.2, 129.6, 129.4, 128.9, 128.1, 125.1, 123.9, 113.8, 109.9, 61.9, 55.7, 27.9; Espectro de Masa: $M+H^+$ 387.

Ejemplo 16

1,1-Dióxido de 2-*terc*-butil-5-fenil-4-[(4-pirrolidin-1-ilfenil)amino] isotiazol-3(2*H*)-ona

Una mezcla de 1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.150g, 0.500mmol), (4-pirrolidin-1-ilfenil)amina (0.081g, 0.500mmol) y TEA (0.070ml, 0.500mmol) en MeCN (2ml) y DMF (1ml) se calentó en un reactor microondas a 120°C durante 45 minutos. Se agregó TEA (0.070ml, 0.500mmol), y la mezcla se calentó a 120°C durante 15 minutos. El precipitado de la mezcla de reacción se aisló por filtración y se lavó con MeCN. El producto crudo se disolvió en MeOH y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando 15-100% EtOAc en éter de petróleo 40-60°C como eluyente, para producir el compuesto del título (0.146g, 69%). ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22-7.02 (m, 5H), 6.55 (d, 2H), 6.14 (d, 2H), 3.15-3.10 (m, 4H), 1.99-1.92 (m, 4H), 1.77 (s, 9H); ^{13}C NMR (125MHz $CDCl_3$): δ 160.8, 149.9, 131.6, 129.7, 128.5, 127.9, 125.5, 124.7, 123.9, 111.2, 108.8, 61.8, 47.9, 27.9, 25.6; Espectro de Masa: $M+H^+$ 426.

Ejemplo 17

***terc*-Butil {4-[(2-*terc*-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]fenil}carbamato**

Una mezcla de 1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.200g, 0.667mmol) y *terc*-butil (4-aminofenil)carbamato (0.278g, 1.344mmol) en DMF (2ml) se calentó en un reactor microondas a 120°C durante 30 minutos. Se agregó EtOAc, y la mezcla se lavó con salmuera y se evaporó. El residuo se trituró en MeOH, el disolvente se decantó, y el

233
303
293

residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando 15-65% EtOAc en éter de petróleo 40-60°C como eluyente, para producir el compuesto del título (0.147g, 47%) como un sólido. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO): δ 9.18(s, 1H), 9.16(s, 1H), 7.22(dt, 1H), 7.18(dt, 2H), 7.08-7.00(m, 4H), 6.64(d, 2H), 1.65(s, 9H), 1.44(s, 9H); ^{13}C NMR (d_6-DMSO): δ 160.3, 153.0, 136.8, 132.3, 131.9, 129.6, 129.3, 128.6, 125.9, 123.2, 117.9, 109.2, 79.8, 61.4, 28.8, 27.9; Espectro de Masa: M-H$^+$ 470.

Ejemplo 18

1,1-Dióxido de 4-[(4-isopropoxifenil)amino]-2-isopropil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 4-cloro-2-isopropil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.2g, 0.7 mmol), 4-isopropoxianilina (0.106g, 0.7 mmol) y TEA (0.071g, 0.7 mmol) se disolvió en MeCN seco (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 30 minutos en un reactor microndas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla 70:30 de heptano:EtO Ac como eluyente para producir el compuesto del título (0.166 g, 59 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21-7.15 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 4H), 7.06 (brs, 1H), 6.65-6.59 (m, 2H), 6.53-6.48 (m, 2H), 4.48 (hep, 1H), 4.35 (hep, 1H), 1.63 (d, 6H), 1.23 (d, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 159.0, 155.5, 131.6, 129.5, 128.9, 128.1, 125.0, 124.1, 124.0, 116.0, 109.7, 70.4, 47.8, 21.9, 20.4.

Ejemplo 19

1,1-Dióxido de 2-isopropil-5-fenil-4-[(4-piperidin-1-ilfenil)amino] isotiazol-3(2*H*)-ona

Una mezcla de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-isopropil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.150g, 0.525mmol), (4-piperidin-1-ilfenil)amina (0.093g, 0.525mmol) y TEA (0.053g, 0.525mmol) en MeCN (2ml) se calentó en un horno microondas a 160°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando 30% EtOAc en hexano como eluyente, para producir el

compuesto del título (0.169g, 76%). ^{1}H NMR (500 MHz $CDCl_3$): δ 7.24-7.16(m, 1H), 7.16-7.08(m, 5H), 6.58(d, 2H), 6.54(d, 2H), 4.56-4.44(m, 1H), 3.03(t, 4H), 1.70-1.61(m, 10H), 1.61-52(m, 3H); ^{13}C NMR (125MHz $CDCl_3$): δ 159.2, 150.1, 131.1, 129.6, 128.8, 128.1, 127.6, 125.3, 123.6, 116.3, 109.3, 51.1, 47.9, 25.7, 24.4, 20.5; Espectro de Masa: M+Et 426.

Ejemplo 20

1,1-Dióxido de 4-[(4-azepan-1-ilfenil)amino]-2-*terc*-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una mezcla de 1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.150g, 0.500mmol), (4-azepan-1-ilfenil)amina (0.095g, 0.500mmol) y TEA (0.070ml, 0.500mmol) en MeCN (2ml) se calentó en un reactor microondas a 120°C durante 65 minutos. Se agregó TEA (0.070ml, 0.500mol), y la mezcla de reacción se calentó en un reactor microondas a 120°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando 15-20% EtOAc en éter de petróleo 40-60°C como eluyente, para producir el compuesto del título (0.121g, 53%). ^{1}HNMR (500 MHz $CDCl_3$): δ 7.16-7.04(m, 5H), 7.00(s, 1H), 6.53(d, 2H), 6.23(d, 2H), 3.33(t, 4H), 1.77(s, 9H), 1.73-1.61(m, 4H), 1.50-1.45(m, 4H); ^{13}C NMR(125MHz $CDCl_3$): δ 160.4, 146.6, 131.8, 129.8, 128.5, 127.9, 125.4, 124.5, 124.3, 110.7, 108.3, 61.8, 49.7, 27.9, 27.3, 26.9; Espectro de Masa: $M+H^+$ 454.

Ejemplo 21

1,1-Dióxido de 2-isopropil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una mezcla de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-isopropil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.150g, 0.525mmol), (4-morfolin-4-ilfenil)amina (0.094g, 0.525mmol) y TEA (0.070ml, 0.525mmol) en MeCN (2ml) se calentó en un reactor microondas a 150°C durante 15 minutos y 160°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando 35% EtOAc en hexano como eluyente, para

producir el compuesto del título (0.157g, 70%). ^{1}HNMR (500 MHz $CDCl_3$): δ 7.24-7.18(m, 1H), 7.15-7.10(m, 5H), 6.64(d, 2H), 6.59(bs, 2H), 4.54-4.45(m IH), 3.85(bs, 4H), 3.03(bs, 4H), 1.65(d, 6H); ^{13}C NMR (125MHz $CDCl_3$): δ 159.1, 131.3, 129.5, 128.9, 128.2, 125.2, 123.6, 15.9, 66.8, 50.0, 47.9, 20.5; Espectro de Masa: $M+H^+$ 428.

Ejemplo 22

1,1-Dióxido de 2-butil-4-[(4-metoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (50mg, 0.17mmol) se disolvió en MeCN (1.0 mL, seco), y se agregó 4-metoxiofenilamina (41mg, 0.33mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor microondas a 150°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN y agua (1:1, 2.5mL) y se purificó por HPLC preparativa usando MeCN/0.1M NH_4OAC como eluyente y luego por cromatografía en columna usando heptano EtOAc (4:1) como eluyente para producir el compuesto del título (8mg, 10%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.15 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 5H), 6.7-6.6 (d, 2H), 6.55-6.45 (d, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.95-1.8 (m, 2H), 1.55-1.4 (m, 2H), 1.0 (t, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 159.6, 134.2, 129.6, 129.1, 128.2, 124.0, 113.8, 110.0, 55.7, 40.4, 30.5, 20.3, 13.7; Espectro de Masa $M-H^+$: 386.

Ejemplo 23

1,1-Dióxido de 2-butil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.04g, 0.13mmol) y 4-morfolinoanilina (0.05g, 0.27mmol) en MeCN (1.5ml) se calentó en un reactor microondas a 140°C durante 5 minutos, luego a 140°C durante 15 minutos, después a 140°C durante 15 minutos y, finalmente, a 140°C durante 20 minutos. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna Kromasil C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradiente) para producir el compuesto del título (29mg, 50%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.66

(bs, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 4H), 6.67-6.72 (m, 2H), 6.51-6.56 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 6H), 2.92-2.97 (m, 4H), 1.76-1.85 (m, 2H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.00 (t, 3H); Espectro de Masa: $M-H^+$ 440.

Ejemplo 24

***terc*-Butil 6-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato**

Una mezcla de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (1.000g, 3.336mmol), *terc*-butil 6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (0.828g, 3.336mmol) y TEA (0.460ml, 3.33gmmol) en MeCN seco (5ml) se calentó en un reactor microondas a 120°C durante 35 minutos, 140°C durante 20 minutos y 160°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (Horizons Biotage) usando 10-25% EtOAc en éter de petróleo 40-60°C como eluyente, para producir el compuesto del título (0.760g, 45%). ^{1}H NMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.26-7.22(m, 1H), 7.22-7.14(m, 4H), 6.83(d, 1H), 6.65(dd, 1H), 6.30(d, 1H), 4.42(s, 2H), 3.79(t, 2H), 3.45(t, 2H), 3.45(t, 2H), 1.92-1.84(m, 2H), 1.56-1.44(m, 11H), 1.01(t, 3H); ^{13}C NMR (125MHz $CDCl_3$): δ 159.5, 155.0, 134.1, 130.9, 129.6, 129.4, 128.3, 126.6, 125.4, 122.6, 120.0, 111.1, 80.1, 40.5, 30.5, 28.9, 20.3, 13.8; Espectro de Masa: $M+H^+$ 512.

Ejemplo 25

1,1-Dióxido de 2-butil-4-[(3-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una solución de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.025g, 0.083mmol) y 3-cloro-4-morfolinoanilina (0.039g, 0.183mmol) en MeCN (1ml) se calentó en un reactor microondas a 130°C durante 90 minutos. El producto se purificó por HPLC preparativa (Kromasil C8, 0.1M NK_4OAc/MeCN, gradiente). Las fracciones de producto combinadas se evaporaron y se secaron por congelamiento para producir el compuesto del título (0.004mg, 9%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.74 (bs, 1H),

7.29-7.24 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 3H), 3.76-3.71 (m, 6H), 2.85-2.81 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.00 (t, 3H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 476.

Ejemplo 26

1,1-Dióxido de 4-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Cloruro de acetilo (0.020ml, 0.243mmol) se agregó a una solución de 1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)isotiazol-3(2*H*)-ona (ejemplo 60) (0.100g, 0.243mmol) y TEA (0.040mmol, 0.267mmol) en THF seco (2ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala durante 40 minutos. Se agregó EtOAc, y la mezcla se lavó con salmuera y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla 1:5 de EtOAc/éter de petróleo 40-60°C como eluyente, para producir el compuesto del título (0.071g, 64%). ^{1}H NMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.30-7.22(m, 2H), 7.22-7.14(m, 4H), 6.88, 6.68(dd, 1H), 6.68(td, 1H), 6.36, 6.31(d, 1H), 4.58, 4.47(s, 2H), 3.79(t, 2H), 3.63, 3.48(t, 2H), 2.43, 2.39(t, 2H), 2.16, 2.15(s, 3H), 1.94-1.84(m, 2H), 1.56-1.44(m, 2H), 1.01 (t, 3H); ^{13}C NMR(125MHz $CDCl_3$): δ 169.8, 159.6, 135.8, 134.4, 131.0, 130.8, 129.6, 129.4, 128.3, 127.0, 126.2, 126.0, 122.6, 122.2, 120.4, 120.0, 111.4, 111.2, 47.8, 43.9, 40.5, 39.4, 30.5, 29.3, 26.8, 22.0, 21.8, 20.3, 13.8; Espectro de Masa $M+H^+$ 454.

Ejemplo 27

No hay Ejemplo 27.

Ejemplo 28

1,1-Dióxido de 2-butil-4-(1H-indol-5-ilamino)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (110mg, 0.330mmol) se disolvió en DMF seco (0.5mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó 1H-indol-5-amina (131mg, 0.991mmol), y la mezcla

de reacción se calentó en un reactor microondas a 140°C durante 25 minutos. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa produciendo el compuesto del título (126mg, 96.5%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.01 (t, 3H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 6.20-6.22 (m, 1H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.99-7.18 (m, 8H), 7.76 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H).

Ejemplo 29

5-[(2-Butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-N,N-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-1-benzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 51) (0.100g, 0.227mmol), dimetilamina en THF (2M, 0.321ml), EDC (0.132g, 0.681mmol), HOBt (0.065g, 0.249mmol) y TEA (0.090ml, 0.681mmol) en DMF (2ml) se calentó a 70°C durante 18 horas. Se agregó EtOAc y la mezcla se lavó con salmuera, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía rápida (Horizons Biotage) usando 50-65% EtOAc en hexano como eluyente para producir el compuesto del título (0.054g, 51%); ^{1}HNMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.18(dd, 1H), 7.14-7.10(m, 3H), 7.08-7.02(m, 2H), 6.99(s, 1H), 6.91(d, 1H), 6.84(dd, 1H), 3.81(t, 2H), 3.30(bs, 3H), 3.14(bs, 3H), 1.94-1.86(m, 2H), 1.56-1.46(m, 2H), 1.02(t, 3H); ^{13}C NMR(125MHz $CDCl_3$): δ 161.0, 159.5, 152.1, 151.0, 132.1, 131.4, 129.5, 129.5, 128.3, 127.1, 124.9, 121.6, 115.9, 111.9, 111.4, 5 111.2, 40.5, 30.5, 20.3, 13.8.; Espectro de Masa $M+H^+$ 468.

Ejemplo 30

1,1-Dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-[(4-morfolin-4-ilfenil) amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 4-cloro-2-[4-(difluorometoxi)bencil]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (40 mg, 0.1 mmol) y 4-morfolinoanilina (36 mg 0.2 mmol) se mezclaron en MeCN (1 ml). La mezcla de reacción se calentó en un reactor microondas a 150°C durante 15 minutos y luego se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISOLUTE SI, 5g/25 ml),

eluyendo con DCM, luego MeOH/DCM (1:99), y se obtuvo una mezcla de producto. Ésta se purificó posteriormente por re-cromatografía (ISOLUTE SI, 5g/25 ml), eluyendo con EtOAc/heptano (10:90, luego 25:75), para producir el compuesto del título (14 mg, 26%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.96-2.99 (m, 4H), 3.78-3.81 (m, 4H), 4.86 (s, 2H), 6.47-6.51 (m, 2H), 6.50 (t, J=74 Hz, 1H), 6.57-6.60 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 7H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 42.8, 49.4, 66.6, 109.7, 115.3, 115.8 (t, J = 259 Hz), 119.6, 123.5, 124.7, 127.9, 128.9, 129.3, 130.6, 131.2, 131.5, 149.1, 151.2, 159.3; Espectro de Masa: M-H$^+$ 540.

Ejemplo 31

1,1-Dióxido de 2-butil-5-(3-clorofenil)-4-{[4-(difluorometoxi)fenil] amino} isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-(3-clorofenil)isotiazol-3(2*H*)-ona (0.250g, 0.75mmol) y 4-(difluorometoxi)anilina (0.238g, 1.50mmol) se mezclaron en MeCN (2mL) y se calentaron en un reactor microondas a 160°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó en un sistema rápido Horizon TM usando heptano y EetOAc como eluyente, lo cual proporcionó el compuesto del título (0.25g, 72.9%). ^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.1 (m, 4H), 7.0 (s, 1H), 6.9-6.7 (dd, 4H), 6.4 (t, 1H, J=Hz), 3.8 (t, 2H), 1.95-1.8 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.05 (t, 3H); ^{13}C-NMR (125MHz, $CDCl_3$): δ 179.6, 159.0, 134.4, 133.3, 132.0, 129.9, 129.6, 129.6, 127.3, 124.3, 120.4, 115.9, 40.6, 30.4, 23.6, 20.3, 13.7; Espectro de Masa: M-H$^+$ 456.

Ejemplo 32

1,1-Dióxido de 2-butil-5-fenil-4-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino} isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (110mg, 0.330mmol) se disolvió en DMF seco (0.5mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó [4-(trifluorometoxi)fenil]amina (175mg, 0.991mmol),

y la mezcla de reacción se calentó en un reactor microndas durante 25 minutos a 140°C. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título (84mg, 56.6%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.00 (t, 3H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 6.85-6.93 (m, 4H), 7.11-7.20 (m, 4H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.82 (bs, 1H).

Ejemplo 33

1,1-Dióxido de 2-butil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (110mg, 0.331mmol) se disolvió en DMF seco (0.5mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó (4-aminofenil)metanol (122mg, 0.991mmol), y la mezcla de reacción se calentó en un reactor microndas durante 25 minutos a 140°C. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa produciendo el compuesto del título (6mg, 4.7%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.00 (t, 3H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 3.03 (t, 1H), 3.75 (t, 2H), 4.40 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.13- 7.19 (m, 4H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.76 (bs, 1H).

Ejemplo 34

1,1-Dióxido de 4-{[4-(benciloxi)fenil]amino}-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una mezcla de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.600g, 2.001mmol), [4-(benciloxi)fenil]amina (1.415g, 6.004mmol) y TEA (0.840ml, 6.004mmol) en DMF (5ml) se calentó en un reactor microondas a 140°C durante 25 minutos. Se agregó EtOAc a la mezcla, y ésta se lavó con salmuera, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía rápida usando una mezcla 5:1 EtOAc/éter de petróleo 40-60°C como eluyente para producir el compuesto del título (0.721g, 78%). ^{1}H NMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.42-7.33(m, 4H), 7.22-7.17(m, 1H), 7.15-

7.09(m, 5H), 6.65(d, 2H), 6.61(d, 2H), 4.96(s, 2H), 3.79(t, 2H), 1.92-1.84(m, 2H), 1.54-1.44(m, 2H), 1.01(t, 3H); Espectro de Masa $M+H^+$ 463.

Ejemplo 35

1,1-Dióxido de 4-{[4-(4-bencilpiperazin-1-il)fenil]amino}-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una mezcla de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.400g, 1.334mmol), [4-(4-bencilpiperazin-1-il)fenil]amina (0.357g, 1.334mmol) y TEA (0.190ml, 1.334mmol) en MeCN (5ml) se calentó en un reactor microondas a 120°C durante 35 minutos, 160°C durante 20 minutos y 180°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía rápida (Horizons Biotage) usando 35-65% EtOAc en éter de petróleo 40-60°C como eluyente para producir el compuesto del título (0.721g, 78%). ^{1}H NMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.40-7.32(m, 3H), 7.30-7.24(m, 2H), 7.22-7.18(m, 1H), 7.16-7.08(m, 4H), 6.60(d, 2H), 6.52(d, 2H), 3.78(t, 2H), 3.57(d, 2H), 3.05(t, 4H), 2.57(t, 4H), 1.92-1.84(m, 2H), 1.54-1.46(m, 2H), 1.01(t, 3H); ^{13}C NMR (125MHz $CDCl_3$). 159.7, 149.4, 138.1, 131.5, 129.5, 129.4, 128.9, 128.5, 128.1, 127.9, 127.4, 125.1, 123.6, 118.8, 109.4, 63.3, 53.1, 49.5, 40.4, 30.5, 20.3, 13.8; Espectro de Masa: $M+H^+$ 531.

Ejemplo 36

1,1-Dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-[(4-metoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-[4-(difluorometoxi)bencil]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 4-metoxianilina en una manera similar como se describe para Ejemplos 14 y 30. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.67 (s, 3H), 4.86 (s, 5 2H), 6.48-6.52 (m, 2H), 6.50 (t, J=74 Hz, 1H), 6.60-6.64 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 7H), 7.52-7.56 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 42.8, 55.5, 109.9, 113.6, 115.8 (t, J = 259 Hz), 119.6, 123.8, 124.6, 128.0, 128.7, 129.0, 129.3, 130.6, 131.3, 131.4, 151.2, 157.3, 159.3; Espectro de Masa: $M-H^+$ 485.

Ejemplo 37

1,1-Dióxido de 4-(1-benzofuran-5-ilamino)-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

Una solución de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.047g, 0.141mmol) y 1-benzofuran-5-amina (0.046g, 0.345mmol) en MeCN (1.5ml) se calentó en un reactor microondas a 130°C durante 60 minutos y a 140°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc:heptano (1:3) como eluyente. La cristalización de hexano y EtOH produjo el compuesto del título (0.015g, 27%). ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3CN): 7.80 (bs, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.17- 7.09 (m, 4H), 7.07-7.02 (m, 3H), 6.85 (dd, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 3.76 (t, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 2H), 1.01 (t, 3H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 397.

Ejemplo 38

1,1-Dióxido de 2-butil-4-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (110mg, 0.330mmol) se disolvió en DMF seco (0.5mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó 5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-amina (172mg, 0.991mmol), y la mezcla de reacción se calentó en un reactor microndas durante 25 minutos a 140°C. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título (89mg, 58.6%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 0.99 (t, 3H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 5.87 (s, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.27- 7.38 (m, 8H), 7.74 (bs, 1H).

Ejemplo 39

1,1-Dióxido de 2-butil-4-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (58mg, 0.20mmol) y 6-metoxipiridin-3-amina (49mg, 0.40mmol) se disolvió en MeCN (1.0mL), y la mezcla de reacción se calentó en un reactor microondas a 150°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN y agua y se purificó por HPLC preparativa usando MeCN/0.1M NH_4OAc como eluyente, lo cual produjo el compuesto del título (3.4mg, 4.3%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, 1H), 7.25-7.1 (m, 4H), 7.0 (bs, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.3 (d, 1H), 3.78 (t, 2H), 1.9-1.8 (m, 2H), 1.5-1.4 (m, 2H), 1.0 (t, 3H); Espectro de Masa: $M-H^+$ 386.

Ejemplo 40

1,1-Dióxido de 2-butil-5-fenil-4-[(2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino] isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (110mg, 0.330mmol) se disolvió en DMF seco (0.5mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó 6-amino-1,3-benzotiazol-2-tiol (181mg, 0.991mmol), y la mezcla de reacción se calentó en un reactor microndas durante 25 minutos a 140°C. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título (7mg, 4.5%). ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.00 (t, 3H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 6.86-7.00 (m, 3H), 7.11-7.28 (m, 5H), 7.84 (bs, 1H).

Ejemplo 41

1,1-Dióxido de 2-metil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 4-cloro-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (70mg, 0.27mmol) y 4-morfolinoanilina (97mg, 0.54mmol) en MeCN (2ml) se calentó en un reactor microondas a 140°C durante 15 minutos, luego a 140°C durante 15 minutos. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna Kromasil C8, 0.1M NH_4OAc/MeCN, gradiente) para producir el compuesto del título (46mg, 42%); ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.10-7.23

(m, 6H), 6.58-6.63 (m, 2H), 6.49-6.55 (m, 2H), 3.77-3.83 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.96-3.01 (m, 4H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 400.

Ejemplo 42

1,1-Dióxido de 4-[(4-metoxifenil)amino]-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 4-metoxianilina en una manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.67 (bs, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.57-6.52 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.20 (s, 3H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 345.

Ejemplo 43

1,1-Dióxido de 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 4-ciclohexilanilina en una manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 1.19-1.44 (m, 5H), 1.64-1.84 (m, 5H), 2.31-2.40 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.67-6.72 (m, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.05-7.14 (m, 4H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.75 (bs, 1H) ; Espectro de Masa: $M+H^+$ 441.

Ejemplo 44

1,1-Dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 1-(5-amino-1-benzofuran-2-il)etanona en una manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.89 (bs, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16-7.10 (m, 4H), 7.09-7.03 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 397.

Ejemplo 45

1,1-Dióxido de 2-(2-metoxietil)-5-fenil-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)isotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-amina en una manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.37 (bs, 1H), 7.20- 7.15 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 4H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 413.

Ejemplo 46

1,1-Dióxido de 4-(1H-indol-5-ilamino)-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 1H-indol-5-amina en una manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.78 (bs, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.69 (dd, 1H), 6.23-6.20 (m, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.39 (s, 3H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 398.

Ejemplo 47

1,1-Dióxido de 4-[(4-fluorofenil)amino]-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 4-fluoroanilina en una manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.27 (s, 3H), 6.66-6.71 (m, 4H), 7.12-7.26 (m, 5H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 24.2, 111.1, 115.1, 115.3, 123.8, 123.9, 124.5, 128.2, 129.0, 129.2, 129.3, 131.1, 131.2, 131.8, 131.9, 158.6, 159.0, 161.1; ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ

24.2, 111.1, 123.8, 123.9, 124.5, 128.2, 129.2, 129.3, 131.2, 131.8, 131.9, 158.6, 159.0, 161.1; Espectro de Masa: M-H$^+$ 331.

Ejemplo 48

1,1-Dióxido de 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-4-[(4-morfolin-4-ilfenil) amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de *terc*-butil (5-{[4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenilisotiazol-2(3*H*)-il]metil}piridin-2-il)carbamato y 4-morfolino-4-ilanilina en una manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 3.10-3.13 (m, 4H), 3.52-3.69 (m, 2H), 3.71-3.73 (m, 4H), 6.14 (d, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 5H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.70-7.37 (m, 2H); Espectro de Masa: M-H$^+$ 490.

Ejemplo 49

N-({4-[(2-Butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]fenil}sulfonil)acetamida

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y N-[(4-aminofenil)sulfonil]acetamida en una manera similar como se describe para Ejemplos 6-9, 22-25, 28 y 32-35. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.00 (t, 3H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 4H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 8.03 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H).

Ejemplo 50

Etil 5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y etil 5-amino-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxilato en una manera similar como se describe para Ejemplos 6-9, 22-25, 28 y 32-35. ^{1}H NMR (400 MHz, *d*-THF): δ 8.85 (bs, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.97-6.95 (m, 1H), 4.35-4.28

(m, 2H), 3.76 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.35 (t, 3H), 1.01 (t, 3H); Espectro de Masa: M-H$^+$ 498.

Ejemplo 51

Ácido 5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]-1-benzofuran-2-carboxílico

Una mezcla de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (1.000g, 3.336mmol), *terc*-butil 5-amino-1-benzofuran-2-carboxilato (0.778g, 3.336mmol) y TEA (0.340ml, 2.471mmol) en MeCN (5ml) se calentó en un reactor microondas a 160°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía rápida usando 5:1 DCM/EtOAc (+1% AcOH) como eluyente para producir el compuesto del título (0.425g, 29%). ^{1}H NMR (500MHz CD_3OD); δ 13.54(bs, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.29(d, 1H), 7.14- 6.97(m, 6H), 3.71(t, 2H), 1.75(qnt, 2H), 1.42(sex, 2H), 0.95 (t, 2H); Espectro de Masa: M-H$^+$ 439

Ejemplo 52

***terc*-Butil 5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]-1- benzofuran-2-carboxilato**

Una mezcla de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (1.000g, 3.336mmol), *terc*-butil 5-amino-1-benzofuran-2-carboxilato (0.778g, 3.336mmol) y TEA (0.340ml, 2.471mmol) en MeCN (5ml) se calentó en un reactor microondas a 160°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía rápida usando 12-100% EtOAc en éter de petróleo 40-60°C como eluyente para producir el compuesto del título (0.171g, 10%). ^{1}H NMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.32- 7.26(m, 1H), 7.26-7.18(m, 1H), 7.16-7.10(m, 3H), 7.10-7.04(m, 2H), 6.94(d, 1H), 6.86(dd, 1H), 3.81(t, 2H), 1.94-1.86(m, 2H), 1.63(s, 9H), 1.58-1.44(m, 2H), 1.02(t, 3H); ^{13}C NMR (125MHz $CDCl_3$): 159.8, 159.0, 153.0, 148.2, 132.2, 129.5, 129.4, 128.3, 127.2, 124.9, 122.5, 116.3, 112.6,

112.3, 111.2, 83.2, 40.5, 30.5, 28.4, 20.3, 13.8; Espectro de Masa: M-H$^+$ 495.

Ejemplo 53

1,1-Dióxido de 2-(2-metoxietil)-4-[(3-morfolin-4-il-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)amino]-5- fenilisotiazol-3(2*H*)ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 3-morfolin-4-il-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina en una manera similar como se describe para Ejemplo 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.49-7.61 (m, 5H), 5.71 (bs, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.58-3.62 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.10-3.14 (m, 4H); Espectro de Masa: M+H^1

Ejemplo 54

Etil 5-{[2-(2-metoxietil)-1,l-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il]amino}-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y etil-5-amino-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxilato en una manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}H NMR (400 MHz, THF-d_8): δ 1.35 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.29-4.34 (m, 2H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 3H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 8.89 (bs, 1H); Espectro de Masa: M+H$^+$ 501.

Ejemplo 55

1,1-Dióxido de 4-[(5-ciclohexil-2-metoxifenil)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 5-ciclohexil-2-metoxianilina en una manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 0.92-1.05 (m, 2H), 1.08-1.33 (m, 3H), 1.41-1.49 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 3H), 2.05-2.15 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.70-3.75 (m, 5H), 3.91

(t, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 4H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.55 (bs, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$471.

Ejemplo 56

1,1-Dióxido de 4-[(4-hidroxifenil)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 4-aminofenol en una manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 3.37 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.40-6.45 (m, 2H), 6.65-6.71 (m, 2H), 6.82 (bs, 1H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.63 (bs, 1H); Espectro de Masa: $M-H^+$ 373.

Ejemplo 57

1,1-Dióxido de 4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 2-amino-1*H*-benzimidazol en una manera similar como se describe para Ejemplos 6-9, 22-25, 28 y 32-35. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.00 (t, 3H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 7.12-7.19 (m, 4H), 7.34-7.68 (m, 5H), 8.03-8.06 (m, 2H).

Ejemplo 58

1,1-Dióxido de 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-4-{[4-(difluorometoxi) fenil]amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de *terc*-butil (5-{[4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenilisotiazol-2(3H)-il]metil}piridin-2-il)carbamato y 4-(difluorometoxi)anilina en una manera similar como se describe para Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 3.57-3.71 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 6H), 7.86 (d, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$473.

Ejemplo 59

1,1-Dióxido de 2-metil-4-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 6-morfolin-4-ilpiridin-3-amina en una manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 3.20 (s, 3H), 3.26-3.30 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 4H), 6.31 (d, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 4H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.71 (d, 1H); Espectro de Masa: M-H$^+$ 399.

Ejemplo 60

1,1-Dióxido de 2-butil-5-fenil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)isotiazol-3(2*H*)-ona

Una mezcla de *terc*-butil 6-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (Ejemplo 24) (0.585g, 1.144mmol) en DCM (10ml) y TFA (2ml) se agitó a temperatura de la sala durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se basificó mediante la adición $NaHCO_3$ de acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La mezcla se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía rápida usando 0-20% MeOH en DCM como eluyente para producir el compuesto del título (0.315g, 67%). ^{1}HNMR (500MHz DMSO-d_6); δ 9.44(bs, 1H), 7.26(td, 1H), 7.19(td, 2H), 7.05(d, 2H), 6.76-6.68(m, 3H), 6.29(s, 1H), 3.78(s, 2H), 3.69(t, 2H), 2.86(t, 2H), 2.27(t, 3H),

1.78-1.68 (m, 2H), 1.46-1.36(m, 2H), 0.93(t, 3H); ^{13}C NMR(125MHz CDC13): 159.5, 134.4, 134.3, 130.7, 129.6, 129.5, 128.3, 126.6, 125.4, 122.9, 119.9, 111.2, 46.9, 43.1, 40.5, 30.5, 28.1, 20.3, 13.8: Espectro de Masa: M+H$^+$ 412.

Ejemplo 61

5-[(2-Butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-1H-isoindol-1,3(2*H*)-diona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 5-amino-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en una manera similar como se describe para Ejemplos 6-9, 22-25, 28 y 32-35. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 1.00 (t, 3H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 3.77 (t, 2H), 7.06-7.31 (m, 6H), 7.36-7.52 (m, 2H).

Ejemplo 62

1,1-Dióxido de 2-butil-4-[(2,5-dietoxi-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 2-butil-4-cloro-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 2,5-dietoxi-4-morfolin-4-ilanilina en una manera similar como se describe para Ejemplos 6-9, 22-25, 28 y 32-35. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ7.46 (bs, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 4H), 6.25 (d, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 6H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 0.99 (t, 3H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 530.

Ejemplo 63

1,1-Dióxido de 2-(2-metoxietil)-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 4-morfolin-4-ilanilina en una manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 2.92-2.97 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.70-3.75 (m, 6H), 3.90 (t, 2H), 6.51-6.56 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 4H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.67 (bs, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$444.

Ejemplo 64

1,1-Dióxido de 4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 4-(difluorometoxi)anilina en una

manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 3.38 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.57 (t, 1H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.80 (bs, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 425.

Ejemplo 65

1,1-Dióxido de 2-etil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-[4-(trifluorometil)fenil] isotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-etil-5-[4-(trifluorometil)fenil]isotiazol-3(2*H*)-ona y 4-morfolin-4-ilanilina en una manera similar como se describe para Ejemplo 11. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.51 (t, 3H), 15 2.98-3.01 (m, 4H), 3.81-3.83 (m, 4H), 3.88 (q, 2H), 6.52 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.36 (d, 2H).

Ejemplo 66

6-[(2-Butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-N-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida

Metilisocianto (0.014g, 0.243mmol) se agregó a una mezcla de 1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)isotiazol-3(2*H*)-ona (ejemplo 60) (0.100g, 0.243mmol) y TEA (0.040ml, 0.292mmol) en THF (2ml). Se agregó EtOAc, y la mezcla se lavó con salmuera, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía rápida (Horizons Biotage) usando 80-95% EtOAc en éter de petróleo 40-60°C como eluyente para producir el compuesto del título (0.088g, 77%). ^{1}H NMR (500MHz $CDCl_3$); δ 7.28-7.20(m, 1H), 7.20-7.14(m, 4H), 6.85(d, 1H), 6.66(dd, 1H), 6.33(s, 1H), 4.39(s, 3H), 3.80(t, 2H), 3.41(t, 3H), 2.86(d, 3H), 2.41(t, 2H), 1.92-1.84(m, 2H), 1.56-1.44(m, 2H), 1.02(t, 2H); ^{13}C NMR(125MHz $CDCl_3$): 159.5, 158.3, 135.5, 134.4, 130.8, 130.4, 129.6, 129.4, 128.3, 126.6, 125.4, 122.3, 120.1, 111.2, 45.3, 41.2, 40.5, 30.5, 28.9, 27.9, 20.3, 13.8; Espectro de Masa: $M+H^+$ 469.

Ejemplo 67

1,1-Dióxido de 4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 1,1-dióxido de 4-cloro-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona y 4-(difluorometoxi)anilina en una manera similar como se describe para Ejemplos 9 y 13. ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.28 (s, 3H), 6.15-6.52 (m, 1H), 6.66-6.77 (m, 4H), 7.11- 7.27 (m, 5H); Espectro de Masa: M-H$^+$ 379.

Ejemplo 68

No hay Ejemplo 68.

Ejemplo 69

1,1-Dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-hidroxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-Dióxido de 4-{[4-(benciloxi)fenil]amino}-2-*terc*-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona (0.330g, 0.71 mmol) se disolvió en DCM seco (40 ml). Se agregaron eterato dietílico de trifluoruro de boro (1.01g, 7.13 mmol) y sulfuro de dimetilo (0.443g, 7.13mmol), y la reacción misture se agitó a temperatura de la sala durante 41 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml). La mezcla se lavó con agua (200 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando heptano y EtOAc (70:30) como eluyente para producir el compuesto del título (0.111 g, 42 %). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.21-7.16 (m, 1H), 7.13-7.05 (m 4H), 6.63-6.59 (m, 2H), 6.40-6.36 (m, 2H), 1.74 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 161.2, 155.9, 133.9, 130.7, 130.2, 129.5, 128.8, 126.8, 125.5, 115.7, 62.3, 27.9; Espectro de Masa: M+H$^+$ 373.

Actividad Biológica

Análisis de Reclutamiento de Co-Activador

El Dominio de Unión a Ligando (LBD) de LXRα (aminoácido 205-447) y LXRβ (aminoácido 216-461) humanos se produjo mediante técnicas recombinantes en *E coli*. Un fragmento del Co-Activador-1 de Receptor Esteroide humano (SRC-1) se produjo como un péptido sintético. Se utilizó un anticuerpo anti-6xHis acoplado con Europio (Eu^{3+}) para reconocer la marca His (***"the His-tag"***) en el LXR-LBD, y aloficocianina (APC) acoplada a estreptavidina se usó para reconocer el SRC-1 biotinilado. La unión de agonista a LXRα o LXRβ incrementa la afinidad de LXR hacia SRC-1 y, por Consiguiente, lleva a Eu^{3+} y APC en estrecha proximidad. Eu^{3+} se excita a 337 nm y emite luz a 620 nm. Esta emisión, si se realiza en estrecha proximidad, excita APC a emitir luz a 665 nm.

Los compuestos (10mM) en DMSO se diluyeron (1/3) en DMSO en 10 concentraciones. Estas placas de dilución se diluyeron aún más en amortiguador {20mM [tris(hidroximetil)aminometano] pH 7.5, 0.125% CHAPS {3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato}, 2mM DTT (ditiotreitol) y 0.05% BSA (albúmina sérica bovina)} con el fin de reducir la concentración de DMSO, 0.5 µl a 13.5 µl. A esto se agregaron 6 µl de mezcla de análisis, dando una concentración de análisis máxima de 83 µM, y las placas (placas con surco en V, de 384 pocillos) se incubaron a temperatura de la sala durante 60 a 80 minutos. La mezcla de análisis tenía las siguientes concentraciones finales: mezcla LXRα: 0.06 µg/mL anti-6x His Ab marcado con Eu, 1.15µg/mL estreptavidina APC, 30 nM péptido SRC-1 y 0.9 µg/mL LXRα en amortiguador, y mezcla LXRβ: 0.06 µg/mL anti-6x His Ab marcado con Eu, 1.15µg/mL estreptavidina APC, 90 nM péptido SRC-1 y 0.2 µg/mL LXRβ en amortiguador. Se realizaron lecturas de fluorescencia con resolución de tiempo (***"time-resolved fluorescence readings"***) en un lector Wallac Victor a 665 nm, seguidas por lectura a 615 nm. El ligando LXR, 22-R hidroxicolesterol o un compuesto interno a 50µM, se usó como el control 100%.

Análisis de Transactivación

Se prepararon vectores de expresión insertando el cADN (ADN complementario del dominio de unión a ligando de LXRα humano (aminoácido 205-447) y LXRβ (aminoácido 216-461) dentro del marco con 3' al dominio de unión de ADN del factor de transcripción GAL4 de levadura y la señal de localización nuclear del antígeno T de Polyoma Virus en el vector de expresión eucariota pSG5 (Stratagene). Los vectores de expresión resultantes pSGGAL-LXRα y pSGGAL-LXRβ se utilizaron en experimentos de co-transfección junto con el plásmido indicador de luciferasa pGL3 que contenía un promotor SV40 mínimo (Promega) y cinco copias del sitio de reconocimiento UAS GAL4. Se mezclaron 2.5 μg pSGGAL-LXRα o β con 25 μg pGL3 5xUAS y 22.5 μg pBluscript (Stratagene) en 0.95 mL de PBS helada que contenía aprox. 4-9 milj. de células de osteosarcoma. Luego de una incubación de cinco minutos sobre hielo la mezcla de ADN/células se sometió a electroporación en tubos de laboratorio de 0.4 cm a 960 μF, 230 V usando un electroporador BioRad y se diluyó a 0.32 milj células/mL en DMEM completo [Dulbecco's Modified Eagle Medium sin rojo fenol, (Gibco 11880-028) que incluía 10% FBS (Suero Bovino Fetal), 1% PEST (Penicilina Estreptomicina), 20mM Hepes, 2mM L-Glutamina y 0.36% Glucosa Gibco 31966-021]. Células se por lo menos dos electroporaciones se combinaron (***"were pooled"***) con el fin evitar variaciones entre diferentes electroporaciones. 25 μl de células diluidas, electroporadas, se sembraron en placas de 384 pocillos (0.8×10^4 células / pocillo), se dejó que las células se adhirieran durante 2 horas a 37°C, 5% CO_2 en un incubador de cultivo celular. Los compuestos (10mM) en DMSO se diluyeron (1/3) en DMSO en 10 concentraciones. Estas placas de dilucción se diluyeron aún más DMEM completo sin rojo fenol (2.5μl a 97.5μl) con el fin de reducir la concentración de DMSO. 7 μl de esta se agregaron a las células electroporadas en placas de 384 pocillos, y se continuó la incubación durante 48 h en un incubador de cultivo celular, tras lo cual las células se desintegraron agregando 32 μl/pocillo de sustrato de luciferasa LucLite. Se midió la actividad de la luciferasa como

326
316

luminiscencia en un lector Wallac Victor después de 15 minutos de incubación a temperatura de la sala. El ligando LXR, Tularik T0901317, o un estándar interno, a 1μM se utilizó como el control 100%.

Análisis *in vivo*

La separación de los efectos adipógenos indeseados y anti-aterógenos deseados de los ligandos LXR se probó en ratones C57 BL6 normales, a los cuales se administran los agentes de prueba durante tres días (4 dosis) en dosis orales fijas o diferentes. Se realizó alimentación por sonda gástrica una vez al día alrededor del mediodía, excepto la última dosis que se administró a las 0700 horas, 3 horas antes de la anestesia. 30 ratones se utilizaron en cada detección y éstos se dividieron en cinco grupos con seis animales en cada uno. Un grupo era el grupo de control, y los 4 grupos restantes se trataron con agentes de prueba en dosis fijas o diferentes. Los agentes de prueba se administraron por sonda gástrica una vez al día durante tres días en cuatro dosis totalmente.

Luego se tomaron muestras de sangre bajo anestesia para la determinación de los niveles plasmáticos de TG. Se extirpó el hígado para la determinación del peso del hígado y el contenido de TG. 20-50mg de tejido, hígado o intestino (primeros 2-3 cm distales del estómago) se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido en el momento de la necropsia para análisis posterior de cualquier regulación por aumento de genes diana LXR, principalmente ABCA1, ABCG1, SREBP1c y FAS. Los tejidos se mantienen en un congelador a -80°C hasta el análisis.

Microcápsulas de acero inoxidable (Cat. No. 69989, QIAGEN) se agregaron a microtubos de recolección, una microcápsula por tubo, (Cat. No.19560, QIAGEN), mientras los tubos se mantenían sobre hielo seco. Los tejidos de pasaron a los microtubos de recolección, luego de lo cual se agregaron 750μl QIAzol (Cat. No.79306, QIAGEN), y entonces los tubos se pusieron en un Mixer Mill y se homogeneizaron durante 2 x 5 minutos a 25 Hz. Luego de la homogeneización la placa de 96 pocilos se centrifugó a 6000 x g durante un minuto a 4°C en una centrífuga Sigma 4K-15C. Se

agregaron 150µl de cloroformo a todas las muestras, las cuales se agitaron vigorosamente durante 15 segundos y se incubaron a temperatura de la sala durante 2-3 y se centrifugaron de nuevo a 6000 x g durante 15 minutos. 200µl de la fase acuosa superior se transfirieron a tubos Square-well (Cat. No.19573, QIAGEN), y se agregó un volumen de 70% etanol y se mezcló pipeteando arriba y abajo. Luego de una incubación de 10 minutos sobre hielo, muestras de 250µl se cargaron en los pocillos de una placa con grupos de 96 pocillos (Cat. No. 3595, Corning Incorporated)

ARN se purificó usando un ABI Prism 6700 o ABI Prism 6100 de acuerdo con las recomendaciones de los fabricantes. Se eluyó ARN en 150µl con una concentración de 50-200ng/µl, y 10µl de éste se analizó mediante electroforesis en gel de agarosa (gel TBE al 1% no desnaturalizante) para verificar la calidad del ARN. Se realizó síntesis de cADN usando el High-Capacity Archive Kit (Cat. No 4322171, Applied Biosystems) de acuerdo con las recomendaciones de los fabricantes, mediante cebadores aleatorios, en un volumen de reacción total de 50µl/muestra. Se determinaron los niveles de mARN de expresión génica mediante PCR en tiempo real (7500 Real-time PCR system, Applied Biosystems). Mezcla Taqman universal PCR master (Cat. No. 4305719, Applied Biosystems) se utilizó en una reacción de 25µl que contenía 400nM de cada cebador diana, 100nM de cada uno de los cebadores de control (36B4), 200nM de la sonda diana, 100nM de la sonda de control (36B4) y 2.5-10ng de cADN de muestra. Se determinaron los ciclos umbral (Ct) para el gen de control endógeno 36B4 y los genes diana, y se calcularon los niveles de mARN relativos usando el método Ct comparativo y se expresaron como inducción múltiplo.

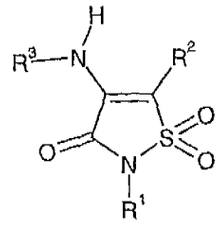
Se usaron los siguientes cebadores y sondas: ABCA1 avance; 5'-AAGGGTTTCTTTGCTCAGATTGTC-3', ABCA1 inverso; 5'-TGCCA AAGGGTGGCACA-3', ABCA1 sonda; 5'-FAM-CCAGCTGTCTTTGTTTGCATTGCCC-TAMRA-3', ABCG1 avance; 5'-CCATGAATGCCAGCAGCTACT-3', ABCG1 inverso; 5'-CACTGACACGCACACGGACT-3', ABCG1 sonda;

5'-FAM-TGCCGCAATGACGGAGCCC-TAMRA-3',
FAS avance; 5'-GGCATCATTGGGCACTCCTT-3',
FAS inverso; 5'-GCTGCAAGCACAGCCTCTCT-3',
FAS sonda; 5'-FAM-CCATCTGCATAGCCACAGGCAACCTC-TAMRA-3', SREBP1c avance; 5'-GGAGCCATGGATTGCACATT-3',
SREBP1c inverso; 5'-CCTGTCTCACCCCCAGCATA-3',
SREBP1c sonda; 5'-FAM-CAGCTCATCAACAACCAAGACAGTGACTTCC-TAMRA-3',
36B4 avance; 5'-GAGGAATCAGATGAGGATATGGGA-3',
36B4 inverso; 5'-AAGCAGGCTGACTTGGTTGC-3',
36B4 sonda; 5'-VIC-TCGGTCTCTCGACTAATCCCGCCAA-TAMRA-3'.
A partir de relaciones de respuesta a la dosis, se determinaron valores de selectividad (potencias relativas) para discriminar entre la regulación por aumento intestinal primaria de genes diana LXR y las elevaciones TG hepáticas y plasmáticas indeseadas, respectivamente.

Los compuestos de fórmula I tienen una EC_{50} de menos de 50 µmol/l para LXRα y/o β en análisis de reclutamiento de co-activador y/o análisis de gen indicador. Por ejemplo, los compuestos de Ejemplo 13 y Ejemplo 14 tienen EC_{50} para LXRα de 0.27 µmol/l y 1.075 µmol/l en el análisis de reclutamiento de co-activador, respectivamente, y los compuestos de Ejemplo 4 y Ejemplo 9 tienen EC_{50} para LXRα de 0.15 µmol/l y 0.32 µmol/l en el análisis de gen indicador.
Adicionalmente, los compuestos de la presente invención exhiben efectos farmacológicos favorables *in vivo*.
Los compuestos de la presente invención poseen asimismo un prometedor perfil toxicológico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



fórmula (I)

o su sal farmacéuticamente aceptable,

en donde

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cicloalquilo o heterociclilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

fenilo o heteroarilo, se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

cicloalquilY o heterociclilY, en donde cicloalquilo o heterociclilo, se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

fenilY o heteroarilY, en donde fenilo o heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^cC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^2 representa

fenilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3,

QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$; Het^4 o T en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

y en las anteriores definiciones

X representa un grupo alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, con 1 a 6 átomos de carbono en donde dicho grupo alquilo puede interrumpirse opcionalmente por O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), NR^a, OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, SO_2NR^a o NR^aSO_2;

Y el cual se une al nitrógeno en la posición 2 del 1,1-dióxido de isotiazol-3(2*H*)-ona y representa un grupo alquileno saturado o insaturado, recto o ramificado, con 1 a 3 átomos de carbono en donde dicho grupo alquilo puede interrumpirse o terminarse opcionalmente por uno de los siguientes: O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$, NR^c

y/o Y se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: OH, F, CN, NR^aR^a, C_1-C_4alquilo, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$ o SO_2R^b;

Z se une a arilo, Het^1, Het^4 ó T y uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3, y representa un grupo alquileno saturado o insaturado, recto o ramificado, con 1 a 6 átomos de carbono en donde dicho grupo alquileno puede interrumpirse o terminarse opcionalmente por uno de los siguientes: O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2, o es uno de los siguientes: O, S, SiR^bR^b, S(O), SO_2, C(O), OC(O), C(O)O, $NR^aC(O)$, $C(O)NR^a$, NR^a, SO_2NR^a, NR^aSO_2 y/o Z se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: OH, F, CN, NR^cR^c, $C(O)R^c$, OR^b, SR^c, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^c$, SO_2R^c, fenilo, fenilC_1-C_3alquilo, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: F, OH, NR^aR^a, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, OR^b;

Q representa un anillo monocíclico no aromático, saturado o insaturado, compuesto de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

R representa un grupo fenilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o

más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

arilo, representa un grupo fenilo, que se une al nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2*H*)-ona;

T se une al nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2*H*)-ona, y representa un anillo carbocíclico aromático o parcialmente aromático, compuesto de 8, 9 ó 10 átomos de carbono, y donde es la parte aromática del anillo bicarbocíclico que se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona;

Het^1 se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona, y representa en un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, seleccionado independientemente de uno o más de, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno y azufre;

Het^2 representa un anillo monocíclico de 3,4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, no aromático, saturado o insaturado, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, seleccionado independientemente de uno o más de, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el anillo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^3 representa un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático, en el cual uno o más de los átomos es un elemento distinto de carbono, seleccionado independientemente de uno o más de, por ejemplo, nitrógeno,

oxígeno y azufre, y el cual se sustituye por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$;

Het^4 se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2*H*)-ona, y representa un anillo bicíclico de 6-10 miembros, aromático o parcialmente aromático, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es opcionalmente un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde es la parte aromática del anillo bicíclico que se une a nitrógeno en la posición 4 en el 1,1-dióxido de isotiazol-3(2*H*)-ona;

R^a representa independientemente H o una cadena C_1-C_4alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, sustituido opcionalmente por uno o más F;

R^b representa independientemente una cadena C_1-C_4alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, sustituido opcionalmente por uno o más F; y

R^c representa independientemente H o una cadena C_1-C_4alquilo saturado o insaturado, recto o ramificado, sustituido opcionalmente por uno o más F.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b o $C(O)R^b$;

cicloalquilo o heterociclilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b o $C(O)R^b$;

fenilo o heteroarilo, que se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$;

cicloalquilY o heterociclilY, en donde cicloalquilo o heterociclilo se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$;

fenilY o heteroarilY, en donde fenilo o heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$;

R^2 representa

fenilo que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes

seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R^1 representa

X que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b o $C(O)R^b$.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$,

$OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^3C(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R^3 representa

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3,

QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ O $NR^aC(O)NR^aR^a$.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, $0R^b$, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R^3 representa

Het^4 o T

en donde Het o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados

independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o su sal farmacéuticamente aceptable en donde

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$,

SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R^3 representa

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, $0R^b$, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$, y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$,

$C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o su sal farmacéuticamente aceptable en donde

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno por uno de los siguientes: Q, Het^2, R o Het^3 y en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R^3 representa

arilo o Het^1 en donde arilo o Het^1 se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$,

$OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R^3 representa

Het^4 o T

en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: halógeno (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO_2, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, OSO_2R^b, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $SO_2NHC(O)R^b$, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, $0R^b$, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$,

y en donde Het^4 o T se sustituye cada uno opcionalmente en el anillo no aromático por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, fenilC_1alquilo, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aSO_2R^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, tioxo, Q, Het^2, R, Het^3, QZ, Het^2Z, RZ, Het^3Z, o C_1-C_4alquilo, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes, seleccionados independientemente de: F, OH, CN, NR^aR^a, OR^b, SR^b, $SiR^bR^bR^b$, $S(O)R^b$, SO_2R^b, $C(O)R^b$, $C(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $NR^aSO_2R^b$, $SO_2NR^aR^a$, $NR^aC(O)OR^b$, $OC(O)NR^aR^a$ o $NR^aC(O)NR^aR^a$.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R^1 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, 2-metoxietilo, 6-aminopiridin-3-ilmetilo, 6-difluorometoxifenilo o 6-difluorometoxibencil; R^2 se selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo o 4-trifluorometilfenil; y

R^3 se selecciona de 4-metoxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroximetilfenilo, 1-benciloxifenilo, 4-ciclohexilfenilo, 4-morfolin-4-ilfenilo, 4-piperidin-1-ilfenilo, 4- pirrolidin-1-ilfenilo, 4-azepan-1-ilfenilo, 4-bencilpiperazin-1-ilfenilo, 4- (*tert*butoxicarbonilamino)fenilo, 4-(*N*-acetilsulfonamida)fenilo, 2- dimetilaminocarbonil-1-benzofuran-5-ilo, 2-acetil-1-benzofuran-5-ilo, 2- *tert*butoxicarbonil-1-benzofuran-5-ilo, 2-carboxi-1-benzofuran-5-ilo, 1-benzofuran-5-ilo, 2-etoxicarbonil-3-metil-1-benzotiofen-5-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 6-morfolin-4-ilpiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-ciclohexil-2-metoxifenilo, 3-cloro-4-morfolin-4-ilfenilo, 2,5-dietoxi-4-morfolin-4-ilfenilo, 2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 2-metilaminocarbonil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 2-*tert*butoxicarbonil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-ilo, 1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione-5-ilo, 1*H*-benzimidazol-2-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, 3-morfolin-4-il-1*H*-1,2,4-triazol-5-il o 5-metil- 1-fenil-pirazol-3-il.

18. Un compuesto seleccionado de uno o más de los siguientes:

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-metoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-5-fenil-4-[(4-piperidin-1-ilfenil)amino]isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(4-isopropoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-5-fenil-4-[(4-pirrolidin-1-ilfenil)amino]isotiazol-3(2*H*)-ona

terc-butil {4-[(2-*terc*-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]fenil}carbamato

1,1-dióxido de 4-[(4-isopropoxifenil)amino]-2-isopropil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-isopropil-5-fenil-4-[(4-piperidin-1-ilfenil)amino]isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-azepan-1-ilfenil)amino]-2-*terc*-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-isopropil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(4-metoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil- 1 -benzofuran-5-il)amino]-2-butil-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-*terc*-butil-4-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

terc-butil 6-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(3-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-(3-clorofenil)-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-etil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(4-hidroxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-(1H-indol-5-ilamino)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-N,N-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida

1,1-dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-[(4-morfolin-4-ilfenil) amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-(3-clorofenil)-4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino} isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-{ [4-(hidroximetil)fenil]amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-{[4-(benciloxi)fenil]amino}-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-{ [4-(4-bencilpiperazin-1-il)fenil]amino}-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-[(4-metoxifenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-(1-benzofuran-5-ilamino)-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-(4-clorofenil)-4-{ [4-(difluorometoxi)fenil] amino}isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-(1*H*-1,2,4-tiazol-3-ilamino)isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-[4-(difluorometoxi)bencil]-4-{[4-(difluorometoxi)fenil] amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-[(2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il) amino]isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-metil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-metoxifenil)amino]-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-metil-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-(2-metoxietil)-5-fenil-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino) isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-(1H-indol-5-ilamino)-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-fluorofenil)amino]-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-4-[(4-morfolin-4-ilfenil) amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

N-({4-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino] fenil}sulfonil)acetamida

etil 5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxilato

ácido 5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]-1-benzofuran-2-carboxílico

terc-butil 5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il) amino]-1-benzofuran-2-carboxilato

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-etil-5-[4-(trifluorometil)fenil]isotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-(2-metoxietil)-4-[(3-morfolin-4-il-1*H*-l,2,4-triazol-5-il) amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

etil 5-{ [2-(2-metoxietil)-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il]amino}-3-metil-1-benzotiofen-2-carboxilato

1,1-dióxido de 4-[(5-ciclohexil-2-metoxifenil)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(4-hidroxifenil)amino]-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-2-butil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-4-{[4-(difluorometoxi)fenil] amino}-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-metil-4-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino]-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-butil-5-fenil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino) isotiazol-3(2*H*)-ona

5-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona

1,1-dióxido de 2-butil-4-[(2,5-dietoxi-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-(2-metoxietil)-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-(2-metoxietil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona

1,1-dióxido de 2-etil-4-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-5-[4-(trifluorometil) fenil]isotiazol-3(2*H*)-ona

6-[(2-butil-1,1-dioxido-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidroisotiazol-4-il)amino]-N-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida

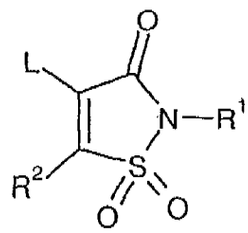
1,1-dióxido de 4-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-2-metil-5-fenilisotiazol-3 (2*H*)-ona

1,1-dióxido de 4-[(2-acetil-1-benzofuran-5-il)amino]-2-etil-5-[4-(trifluorometil) fenil] isotiazol-3(2*H*)-ona

o su sal o solvato, o solvato de tal sal, farmacéuticamente aceptables.

329
349
334

19. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde R^1, R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, que comprende el paso de hacer reaccionar
(a) un compuesto de fórmula (VI),

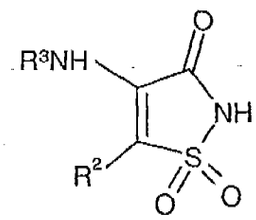


(VI)

en donde R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1 y L es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, p-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, con un compuesto de formula (VII),

$$R^3NH_2 \text{ (VII)}$$

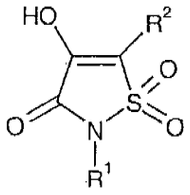
en donde R^3 es se define en la reivindicación 1, opcionalmente en la presencia de un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida, o
(b) un compuesto de fórmula (X),

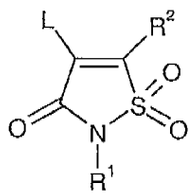


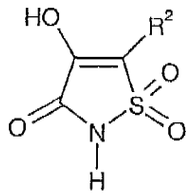
(X)

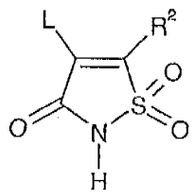
en donde R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, o bien con un agente alquilante tal como R^1L, en donde R^1 es como se define en la reivindicación 1 y L es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, p-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, o con R^1OH, en donde R^1 es como se define en la reivindicación 1, usando condiciones de Mitsunobu.

20. Un compuesto de fórmula general (V), (VI), (IX) o (X)


(V)


(VI)


(IX)


(X)

o su sal farmacéuticamente aceptable,

en donde R^1 es como se define en la reivindicación 1, R^2 es como se define en la reivindicación 1, L es un grupo saliente apropiado tal como Cl, Br, I, p-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, con la salvedad de que se excluyen los siguientes compuestos: 1,1-dióxido de 4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona, 1,1-dióxido de 5-(4-aminofenil)-4-hidroxi-2-metilisotiazol-3(2*H*)-ona, 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-5-(4-nitrofenil)isotiazol-3(2*H*)-ona, 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona, 1,1-dióxido de 5-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxiisotiazol-3(2*H*)-ona, 1,1-dióxido de 2-bencil-4-hidroxi-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona, y 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-5-fenilisotiazol-3(2*H*)-ona.

21. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o su sal apropiada farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un coadyuvante, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o su sal apropiada farmacéuticamente aceptable, como un medicamento en terapia.

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o su sal apropiada farmacéuticamente aceptable, como un medicamento en tratar enfermedades asociadas con una necesidad de modulación de los receptores hormonales nucleares LXR α y/o β; enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, hipercolesterolemia, enfermedades asociadas con una

necesidad de intensificar el transporte reverso de colesterol, enfermedades asociadas con una necesidad de disminuir la absorción del colesterol en el intestino, enfermedades asociadas con una necesidad de incrementar los niveles de colesterol HDL, enfermedades asociadas con una necesidad de de reducir los niveles de colesterol LDL; enfermedades inflamatorias, enfermedad de Alzheimer, arteriosclerosis, diabetes tipo 2, afecciones asociadas con una necesidad de mejorar la función HDL; o trastornos lipídicos (dislipidemia) asociados o no con resistencia a la insulina.

24. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o su sal apropiada farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para la modulación de los receptores hormonales nucleares LXR α y/o β; enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, hipercolesterolemia, enfermedades asociadas con una necesidad de intensificar el transporte reverso de colesterol, enfermedades asociadas con una necesidad de disminuir la absorción del colesterol en el intestino, enfermedades asociadas con una necesidad de incrementar los niveles de colesterol HDL, enfermedades asociadas con una necesidad de reducir los niveles de colesterol LDL; enfermedades inflamatorias, enfermedad de Alzheimer, arteriosclerosis, diabetes tipo 2, afecciones asociadas con una necesidad de mejorar la función HDL; o trastornos lipídicos (dislipidemia) asociados o no con resistencia a la insulina.

25. Un método de tratar y/o prevenir trastornos lipídicos (dislipidemia) asociados o no con resistencia a la insulina; enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, hipercolesterolemia, enfermedades asociadas con una necesidad de intensificar el transporte reverso de colesterol, enfermedades asociadas con una necesidad de disminuir la absorción del colesterol en el intestino, enfermedades asociadas con una necesidad de de incrementar los niveles del colesterol HDL, enfermedades asociadas con una necesidad de disminuir los niveles del colesterol LDL; enfermedades inflamatorias, enfermedad de Alzheimer, arteriosclerosis, diabetes tipo 2, o afecciones

asociadas con la necesidad de mejora la función HDL, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o su sal apropiada farmacéuticamente aceptable, a un mamífero necesitado de ello.

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	**Form PCT/RO/101 PCT Request**	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.175)
0-5	**Petition** The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	**Receiving Office (specified by the applicant)**	Swedish Patent Office (RO/SE)
0-7	**Applicant's or agent's file reference**	101611-1 WO
I	**Title of Invention**	ANILINIC DERIVATIVES OF ISOTHIAZOL-3(2H)-ONE 1,1-DIOXIDES AS LIVER X RECEPTOR MODULATORS
II	**Applicant**	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
III-1	**Applicant and/or inventor**	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BOSTRÖM, Jonas
III-1-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-1-6	State of nationality	SE
III-1-7	State of residence	SE

III-2	**Applicant and/or inventor**	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	BRICKMANN, Kay
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	SE
III-3	**Applicant and/or inventor**	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	BROO, Anders
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-3-6	State of nationality	SE
III-3-7	State of residence	SE
III-4	**Applicant and/or inventor**	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	HOLM, Patrik
III-4-5	Address	Skärgårdsvägen 984 21600 Pargas Finland
III-4-6	State of nationality	FI
III-4-7	State of residence	FI
III-5	**Applicant and/or inventor**	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	JUDKINS, Robert
III-5-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-5-6	State of nationality	GB
III-5-7	State of residence	SE

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	LI, Lanna
III-6-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-6-6	State of nationality	SE
III-6-7	State of residence	SE
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	SANDBERG, Pernilla
III-7-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-7-6	State of nationality	SE
III-7-7	State of residence	SE
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	SWANSON, Marianne
III-8-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-8-6	State of nationality	SE
III-8-7	State of residence	SE
III-9	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	WESTERLUND, Christer
III-9-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-9-6	State of nationality	SE
III-9-7	State of residence	SE

IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence**	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address	Global Intellectual Property 151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
V	**DESIGNATIONS**	
V-1	**The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.**	
VI-1	**Priority claim of earlier national application**	
VI-1-1	Filing date	10 January 2005 (10.01.2005)
VI-1-2	Number	0500053-4
VI-1-3	Country	SE
VI-2	**Priority claim of earlier national application**	
VI-2-1	Filing date	08 July 2005 (08.07.2005)
VI-2-2	Number	0501628-2
VI-2-3	Country	SE
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	Swedish Patent Office (ISA/SE)
VII-2	**Request to use results of earlier search; reference to that search**	
VII-2-1	Date	10 January 2005 (10.01.2005)
VII-2-2	Number	SE 05/00014
VII-2-3	Country (or regional Office)	SE

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	**Check list**	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	170	-
IX-3	Claims	19	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	196	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. GF 3484/05	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1 VI-2	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other	ITS Report SE 05/00014	
IX-19	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**		
IX-20	**Language of filing of the international application**	English	
X-1	**Signature of applicant, agent or common representative**	CO Hällgren	
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	Christer Hällgren	
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO S.**
de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO S.**
domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre

Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciled in SE-151 Sodertalje, Sweden

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**
of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or explotation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**
domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire, England

this 10th day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 FEB. 2007
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me
KEVIN BILL
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the
ATTORNEY
of
ASTRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

COMO NOTARIO CERTIFICO QUE ESTA FIRMA ES AUTENTICA, POR SER SEMEJANTE A LA QUE USA EN TODOS LOS ACTOS QUE ANTE MI OTORGA, POR LO QUE DOY FE QUE LA FIRMA QUE CONSTA EN EL PRESENTE DOCUMENTO COINCIDE CON LA QUE APARECE EN EL ESPECIMEN QUE OBRA EN MI PODER, CON FECHA QUE ME REMITO A LA VISTA
23 FEB. 2007
NOTARIO PUBLICO

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **J B Hodgson**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **17 February 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G348987**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **J. Ireland**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

23 FEB. 2007
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y [illegible] ENCARGADO

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el **Poder** concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a **Ramiro Castro Duque** y/o **Juan Pablo Cadena Sarmiento** y/o **Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. Pais: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
   ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres 6. el **17 de Febrero de 2004**
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello 10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE PRENSA, HARO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 FEB. 2007
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA

GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo Serial 5562241

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina	Registraduría	Notaría	X	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795

País - Departamento - Municipio - Corregimiento s/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.

Datos del inscrito

Apellidos y nombres completos

CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de Identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción

Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento s/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.

Fecha de la defunción	Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004 Mes 10 Día 30	04:10 PM	A. 2094375.

Presunción de muerte

Juzgado que profiere la sentencia	Fecha de la sentencia
	Año Mes Día

Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario
Autorización judicial	Certificado Médico X	ANDRES DIAZ CAMPOS. R.M. No. 79982662

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos

EDGAR DAVID REGINO H.

Documentos de Identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de Identificación (Clase y número)	Firma

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de Identificación (Clase y número)	Firma

Fecha de inscripción	Nombre y firma del funcionario que autoriza
Año 2004 Mes 1 Día 02	BLANCA [illegible] RESTREPO NOTARIA

ESPACIO PARA NOTAS

PADRES: ALFONSO CASTRO
MERCEDES DUQUE.

NOTARIA 32
DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro civil de defunciones serial indicativo número: 5562201 que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy: 05 NOV. 2004

NELSON FLOREZ G.
SECRETARIO DELEGADO

NOTARIA 32 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
NELSON FLOREZ G.
SECRETARIO DELEGADO PARA COPIAS
DECRETO 1334 DE 1988

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-081259- -00000-0000

Fecha: 2007-08-09 15:58:40 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 290

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

291
343
363
353

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Claudia M Nevo C.
Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	7 81259
	Solicitud internacional	PCT/SE2006/000026
	Fecha inicio fase nacional	10/08/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14646

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 NOV 2007
adpa11