



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 175**

51 Int. Cl.:
C07D 253/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07757668 .4**

96 Fecha de presentación : **01.03.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1989190**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

54 Título: **Inhibidores de triazin 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo I.**

30 Prioridad: **01.03.2006 US 778159 P**
28.02.2007 US 679898

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.07.2011

73 Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 05843-4000, US

72 Inventor/es: **Li, Jun;**
Robl, Jeffrey A. y
Kennedy, Lawrence J.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 363 175 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de triazin 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo I

Antecedentes de la invención

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

15 11-beta-HSD1 es un miembro de la superfamilia de enzimas de deshidrogenasa de cadena corta. Catalizando la conversión de cortisona biológicamente inactiva a cortisol, 11-beta-HSD1 controla el tono de glucocorticoides intracelular de acuerdo con su expresión y niveles de actividad. De esta manera, 11-beta-HSD1 puede determinar el estado metabólico global del órgano. 11-beta-HSD1 se expresa a altos niveles en el hígado y a menores niveles en muchos tejidos metabólicamente activos incluyendo el tejido adiposo, el SNC, el páncreas y la hipófisis. Tomando el ejemplo del hígado, se predice que altos niveles de actividad 11-beta-HSD1 estimularán la gluconeogénesis y el rendimiento de glucosa global. Por el contrario, la reducción de actividad 11-beta-HSD1 regulará negativamente la gluconeogénesis dando como resultado unos niveles de glucosa en plasma menores.

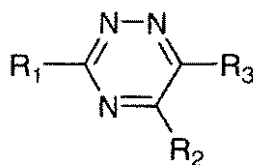
20 Se han realizado diversos estudios que apoyan esta hipótesis. Por ejemplo, los ratones transgénicos que expresan 2X el nivel normal de 11-beta-HSD1 solamente en el tejido adiposo muestran obesidad abdominal, hiperglucemia y resistencia a insulina (H. Masuzaki, J. Paterson, H. Shinyama, N. M. Morton, J. J. Mullins, J. R. Seckl, J. S. Flier, A Transgenic Model of Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome, Science 294: 216(-2170 (2001)). Por el contrario, cuando el gen de 11-beta-HSD1 se elimina por recombinación homóloga, los ratones resultantes son resistentes a obesidad inducida por la dieta y la desregulación del metabolismo de la glucosa acompañante (N. M. Morton, J. M. Paterson, H. Masuzaki, M. C. Holmes, B. Staels, C. Fievet, B. R. Walker, J. S. Flier, J. J. Mullings, J. R. Seckl, Novel Adipose Tissue-Mediated Resistance to Diet-induced Visceral Obesity in 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1-Deficient Mice. Diabetes 53: 931-938 (2004)). Además, el tratamiento de modelos genéticos de obesidad y diabetes en ratón (ratones ob/ob, db/db y KKAY) con un inhibidor específico de 11-beta-HSD1 provoca una reducción en la producción de glucosa del hígado y un aumento global en la sensibilidad a insulina (P. Alberts, C. Nilsson, G. Selen, L.O.M. Engblom, N. H. M. Edling, S. Norling, G. Klingstrom, C. Larsson, M. Forsgren, M. Ashkzari, C. E. Nilsson, M. Fiedler, E. Bergqvist, B. Ohman, E. Bjorkstrand, L. B. Abrahmsen, Selective Inhibition of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type I Improves Hepatic Insuling Sensitivity in Hyperglycemic Mice Strains, Endocrinology 144: 4755-4762 (2003)). Basándose en parte en estos estudios, se cree que el control local de los niveles de cortisol es importante en enfermedades metabólicas en estos sistemas modelo. Además, los resultados de estos estudios también sugieren que la inhibición de 11-beta-HSD1 será una estrategia viable para tratar enfermedades metabólicas tales como diabetes tipo 2, obesidad y el síndrome metabólico.

40 Proporcionando un mayor apoyo a esta idea existen resultados de una serie de estudios clínicos preliminares. Por ejemplo, varios informes han mostrado que el tejido adiposo de individuos obesos tiene niveles elevados de actividad 11-beta-HSD1. Además, estudios con carbenoxolona, un producto natural derivado de regaliz que inhibe tanto 11-beta-HSD1 como 11-beta-HSD2 (convierte cortisol a cortisona en el riñón) ha mostrado resultados prometedores. Un estudio de siete días, con doble ciego, controlado con placebo, de cruce con carbenoxolona en individuos con ligero sobrepeso con diabetes de tipo 2 mostró que los pacientes tratados con el inhibidor, pero no el grupo de placebo, presentaron una reducción en la producción de glucosa hepática (R. C. Andrews, O. Rooyackers, B. R. Walker, J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 285-291 (2003)). Esta observación es coherente con la inhibición de 11-beta-HSD1 en el hígado. Además, otro estudio clínico indicó que la inhibición de 11-beta-HSD1 podía proporcionar una nueva opción de tratamiento para pacientes con glaucoma (Rauz y col., IOVS, Vol. 42, N° 9, pág. 2037-2042 (agosto de 2001)). Los resultados de estos estudios preclínicos y clínicos tempranos apoyan fuertemente el concepto de que el tratamiento con un inhibidor potente y selectivo de 11-beta-HSD1 será una terapia eficaz en pacientes aquejados de diversos trastornos.

50 El documento WO 03/104207 desvela compuestos que contienen un anillo de triazol de cinco miembros como inhibidores potenciales de 11-beta-HSD1.

Sumario de la invención

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



(I)

en la que R₁, R₂ y R₃ se definen a continuación.

Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I. En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I, tales como diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con diabetes, las complicaciones macrovasculares asociadas con diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones componentes y otras enfermedades. Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que pueden prevenirse, inhibirse o tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, hiperglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, isquemia miocárdica, apoplejía, Síndrome Metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, dilipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, alteración cognitiva y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada con proteasa de VIH y glaucoma.

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

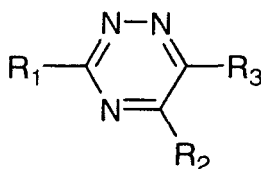
Además, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula I para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de enfermedades o trastornos asociados con actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I, tal como se ha definido anteriormente y posteriormente en el presente documento, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente mamífero, es decir, humano, que necesite tratamiento.

Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más agentes adicionales.

Además, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar las enfermedades como se ha definido anteriormente y posteriormente en el presente documento, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I y otro compuesto de fórmula I y/o al menos otro tipo de agente terapéutico a un paciente mamífero, es decir humano, que necesite tratamiento.

Descripción de la invención

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



(I)

35

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

R₁ es alquilo, heteroarilo, cicloalquilo, adamantilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₂ es halo, ciano, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -SR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉,

40

nitro, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}_9)_2$ o $-\text{NHSO}_2\text{R}_9$, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_3 es halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{SR}_9$, $-\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}_9)_2$ o $-\text{NHSO}_2\text{R}_9$, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ; o

R_2 y R_3 se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos cada uno para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_4 ; o

R_2 y R_3 se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo heterocíclico mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que el anillo heterocíclico contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_4 ;

R_4 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, $=\text{O}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ o $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$, en el que alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_5 ;

R_5 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico, heterocicilalquilo, halo, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ o $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$;

R_8 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R_9 , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a} , y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterocicilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_9 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a} , y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterocicilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico, heterocicilalquilo, halo, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{14}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}_{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$ o arilalquilo;

R_{10} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico y heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a} , y el heterocíclico y heterocicilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

R_{10a} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico, heterocicilalquilo, halo, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{14}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}_{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$ o arilalquilo; y R_{14} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

En una realización, se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

R_1 es alquilo, heteroarilo, adamantilo, un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 20, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_2 es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{SR}_9$, $-\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_9$, nitro, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}_9)_2$ o $-\text{NHSO}_2\text{R}_9$, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_3 es halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{SR}_9$, $-\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}_9)_2$ o $-\text{NHSO}_2\text{R}_9$, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ; o

R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄; o

5 R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo heterocíclico mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que el anillo heterocíclico contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄;

10 R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico pueden estar

15 opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico heterociclicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈;

20 R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterociclicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterociclicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterociclicilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

25 R₉, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterociclicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterociclicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterociclicilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

30 R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo;

35 R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterocíclico o heterociclicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterocíclico o heterociclicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterocíclico y heterociclicilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

40 R_{10a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₃R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo; y

R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

50 R₁ es heteroarilo, adamantilo un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 15 miembros, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más R₄;

R₂ es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -SR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, nitro, -OP(=O)(OR₉)₂ o -NHSO₂R₉-, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

55 R₃ es halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -SR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, -OP(=O)(OR₉)₂ o -NHSO₂R₉-, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄; o

60 R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -

$S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$, en el que alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_5 ;

R_5 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$;

R_8 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R_9 , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a} , y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

$R_{9'}$, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a} , y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_{10}$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_{10}$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)R_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O)_2R_8$ o arilalquilo;

R_{10} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a} , y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)R_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O)_2R_8$ o arilalquilo; y R_{14} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

En otra realización más, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que:

R_1 es heteroarilo, adamantilo, un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 15 miembros, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_2 es halo, ciano, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)OR_9$, $-NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_9$ o nitro, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_3 es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)OR_9$, $-NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$ o $-SR_9$, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ; o

R_2 y R_3 se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_4 ;

R_4 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$, en el que el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_5 ;

R_5 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$;

R_8 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R_9 , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo,

heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

5 R₉, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contiene II heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

10 R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo;

15 R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

20 R_{10a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo; y

25 R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

En otra realización adicional más, se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

R₁ es heteroarilo, adamantilo, un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 15 miembros, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

30 R₂ es halo, ciano, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -SR₉ o nitro, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉ o -SR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄; o

35 R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄;

40 R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

45 R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)NR₉C(=O)OR₉, -S(O)NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈;

R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

50 R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

55 R₉, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

60 R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -

$S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)R_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O)_2R_8$ o arilalquilo;

R_{10} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a} , y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)R_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O)_2R_8$ o arilalquilo; y R_{14} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

En una realización, se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

R_1 es heteroarilo, adamantilo, un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 15 miembros, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_2 es halo, ciano, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)OR_9$, $-NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$ o $-SR_9$, en el que el alquilo, cicloalquilo, o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_3 es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)OR_9$, $-NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$ o $-SR_9$, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ; o

R_2 y R_3 se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_4 ;

R_4 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_5 ;

R_5 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$;

R_8 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R_9 , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_9' , cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y

R_{14} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

R_1 es adamantilo, un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 15 miembros, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_2 es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)OR_9$, $-NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)R_9$ o $-C(=O)OR_9$ en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_3 es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)OR_9$, $-NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)R_9$, o $-C(=O)OR_9$, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ; o

R_2 y R_3 se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_4 ;

R_4 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$,

-NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

5 R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈;

10 R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el heteroarilo o heterociclilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo o heterociclilo, en el que el heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

15 En otra realización más, se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

R₁ es adamantilo, un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 15 miembros, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

20 R₂ es alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉ o -C(=O)OR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉ o -C(=O)OR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄; o

25 R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀ o -S(O)₂R₁₀, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

30 R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₀ o -S(O)₂R₁₀;

35 R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el heteroarilo o heterociclilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo o heterociclilo, en el que el heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

40 R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo o heterociclilo, en el que el heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

En otra realización adicional más, se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

R₁ es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

45 R₂ es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)R₉, -SR₉ o -SO₂R₉, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

50 R₃ es halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -SR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, -OP(=O)(OR₉)₂ o -NHSO₂R₉, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄; o

55 R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo heterociclilo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄; o

R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo heterociclilo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que el anillo heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄;

60 R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -

NR₉S(O₂)R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O₂)R₈;

R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₂H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O₂)R₈ o arilalquilo;

R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O₂)R₈ o arilalquilo; y

R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

En una realización, se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

R₁ es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₂ es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)R₉, -SR₉ o -SO₂R₉, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -SR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, -OP(=O)(OR₉)₂ o -NH(SO₂)R₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄; o

R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O₂)R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O₂)R₈;

R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el

heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo;

R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo; y R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

R₁ es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₂ es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, -C(=O)R₉, -SR₉ o -SO₂R₉, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -SR₉ en el que el alquilo cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈;

R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo;

R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4

heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo; y R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

En otra realización más, se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

- 10 R₁ es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;
R₂ es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, -SR₉ o -SO₂R₉, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;
15 R₃ es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉ o -SR₉ en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;
R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;
25 R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈;
30 R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;
R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
35 R₉, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
40 R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo;
45 R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
50 R_{10a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo; y R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

- 60 R₁ es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;
R₂ es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o -SO₂R₉, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;
R₃ es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉ o -SR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar

opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈;

R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y

R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

En una realización, se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

R₁ es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₂ es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉ o -C(=O)OR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈;

R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el heteroarilo o heterociclilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo o heterociclilo, en el que el heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

R₁ es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₂ es halo, ciano, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo, en el que el alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉ o -C(=O)OR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀ o -S(O)₂R₁₀, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

- 5 R_5 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-S(=O)R_{10}$ o $-S(O)_2R_{10}$;
- R_9 , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el heteroarilo o heterociclilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y R_{10} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo o heterociclilo, en el que el heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.
- 10 En otra realización, compuestos de la presente invención está seleccionados entre los compuestos que se ilustran en los ejemplos.
- En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas comprendidas de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o uno u otros agentes más.
- 15 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en procedimientos para inhibir la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.
- 20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.
- 25 Los ejemplos de enfermedad o trastornos asociados con la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que pueden prevenirse, inhibirse o tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, hiperglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, isquemia miocárdica, apoplejía, Síndrome Metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, dilipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, alteración cognitiva y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada con proteasa de VIH y glaucoma.
- 30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión y alteración cognitiva que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.
- 35 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de diabetes, que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.
- 40 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de hiperglucemia que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.
- 45 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de obesidad que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.
- 50 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de obesidad que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.
- 55 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de dislipidemia que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o, opcionalmente, en combinación con otro

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

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de hipertensión que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de alteración cognitiva que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

Definiciones

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

Un enantiómero de un compuesto de Fórmula I puede mostrar actividad superior en comparación con el otro. Por lo tanto, todas las estereoquímicas se considera que son una parte de la presente invención. Cuando se necesita, puede conseguirse la separación de material racémico por HPLC usando una columna quiral o por una resolución, usando un agente de resolución, tal como cloruro alcanfórico como en Steven D. Young, y col, Antimicrobial Agents y Chemotherapy, 1995, 2602-2605.

En la medida en que los compuestos de la fórmula I, y sales de los mismos, puedan existir en su formas tautoméricas, todas esas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

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

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R₄) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con (R₄)_m y m es 0-3, entonces dicho grupo puede estar sustituido con hasta tres grupos R₄ y R₄ cada vez que aparece está seleccionado independientemente entre la definición de R₄. También, son permisibles combinaciones de sustituyentes variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo mediante el que dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse mediante cualquier átomo en dicho sustituyente. Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

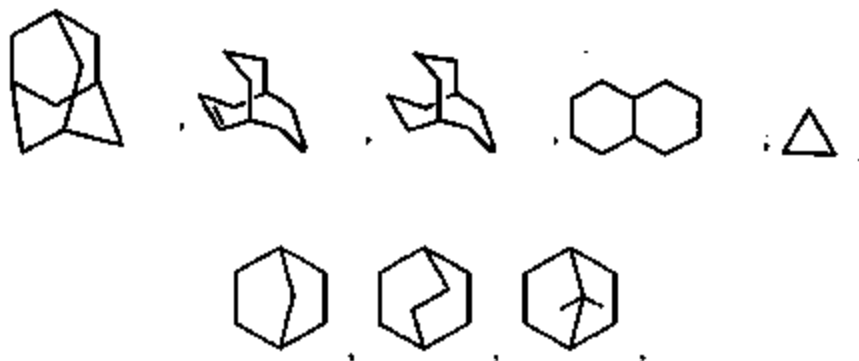
Como se usa en el presente documento, "alquilo" se pretende que incluya ambos grupos de hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 20 carbonos, preferentemente de 1 a 10 carbonos, más preferentemente de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos y similares, así como dichos grupos pueden incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes, tales como halo por ejemplo F, Br, Cl o I o CF₃, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(aril) o diarilo, arilalquilo, arilalquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilarquilo, cicloalquilarquilo, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio.

A menos que se indique otra cosa, el término "alquenilo", como se usa en el presente documento, por sí mismo o

como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis dobles enlaces en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, concretamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos en el presente documento.

A menos que se indique otra cosa, el término "alquinilo", como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la cadena normal, tales como 2-propinilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, concretamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos en el presente documento.

A menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos de hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 10 anillos, preferentemente de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos formando el anillo, preferentemente de 3 a 15 carbonos, más preferentemente de 3 a 10 carbonos, formando el anillo y que pueden estar condensado con 1 ó 2 anillos aromáticos como se ha descrito para arilo, incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclohexenilo,



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

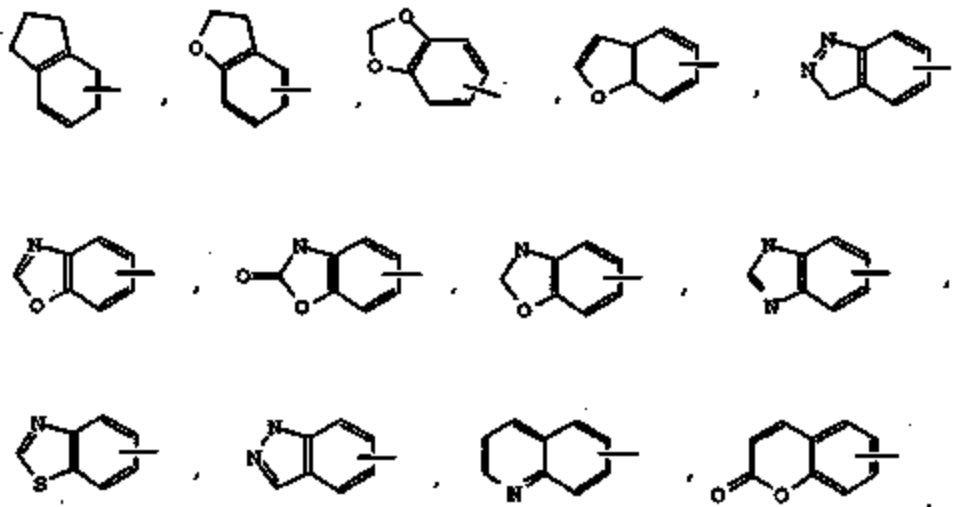
Cuando grupos alquilo como se han definido anteriormente tienen enlaces sencillos para la unión con otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alquileno" y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquilo".

Cuando grupos alquenilo como se ha definido anteriormente y grupos alquinilo como se ha definido anteriormente, respectivamente, tienen enlaces sencillos para la unión en dos átomos de carbono diferentes, se denominan "grupos alquenileno" y "grupos alquinileno", respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquenilo" y "alquinilo".

"Halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo; y "haloalquilo" se presente que incluya grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada, por ejemplo CF_3 , que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo $-C_vF_w$ en el que $v = 1$ a 3 y $w = 1$ a $(2v+1)$).

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

por ejemplo



5 y pueden estar opcionalmente sustituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 ó 3 sustituyentes, por ejemplo, hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluormetilo, trifluormetoxi, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido en el que el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino, o arilsulfonaminocarbonilo y/o o cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos en el presente documento.

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

15 A menos que se indique otra cosa, el término "amino", como se emplea en el presente documento, sólo o como parte de otro grupo se refiere un amino que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar además sustituidos con un ácido carboxílico y/o cualquiera de los grupos R₁ o sustituyentes para R₁ como se ha expuesto anteriormente. Además, los sustituyentes amino pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluormetilo o hidroxilo.

25 A menos que se indique otra cosa, la expresión "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio" como se emplea en el presente documento, sólo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo unidos a un átomo de azufre.

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

35 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" o "sistema heterocíclico" pretende significar un anillo monocíclico, bicíclico o heterocíclico tricíclico de 4 a 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático) y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, NH, O y S que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se condensa con un anillo benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente. El anillo heterocíclico puede unirse opcionalmente a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, un nitrógeno en el heterociclo puede cuaternizarse opcionalmente. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Como se

usa en el presente documento, la expresión "sistema heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar un anillo aromático heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros o monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros estable que consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y es aromático en la naturaleza.

5 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 1H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínulo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínulo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinil (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroiso-quinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínulo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. En otro aspecto de la invención, los heterociclos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, tiofenilo, furanilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiafenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, isoidolilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pirrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo y pirimidinilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillo condensado que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Son ejemplos de heteroarilos 1H-indazol, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, indolilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínulo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b] tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínulo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínulo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. En otro aspecto de la invención, son ejemplos de heteroarilos, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinil isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo.

El término "heterociclilalquilo" o "heterociclilo" como se usa en el presente documento, sólo o como parte de otro grupo se refiere a grupos heterociclilo como se han definido anteriormente unidos a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena de alquilo.

50 El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo", como se usa en el presente documento, sólo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente unido a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena de alquilo, alquilenilo o alquenilenilo como se ha definido anteriormente.

El término "ciano" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -CN.

El término "nitro" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NO₂.

El término "hidroxi" como se usa en el presente documento, se refiere un grupo OH.

55 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contactos con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivos u otro problema o complicación, correspondiente con una proporción beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto precursor se modifica para fabricar sales de ácidos o bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o de sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, inálico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto ácido o básico por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados o en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418, la descripción de la misma se incorpora en el presente documento por referencia.

El término "profármacos", como se emplea en el presente documento, incluye ésteres y carbonatos formados haciendo reaccionar uno o más hidroxilos de los compuestos de fórmula I con agentes de acilación sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo que emplean procedimientos conocidos por los expertos en la materia para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y similares.

Diversas formas de profármacos se conocen bien en la técnica y se describen en:

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth y col., cap. 31, (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, eds. cap. 5, págs. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y
- d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa y Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Además, los compuestos de la fórmula I, posteriormente a su preparación, se aíslan y se purifican preferentemente para obtener una composición que contenga una cantidad en peso igual o mayor al 99% del compuesto fórmula I (compuesto "sustancialmente puro"), que después se usa o formula como se ha descrito en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de la fórmula I también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

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

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir aislado en un grado de pureza útil de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende abarcar compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se pretende que incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención sólo, una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención junto con otros ingredientes activos eficaces para inhibir MIP-1 α o eficaces para tratar o prevenir trastornos inflamatorios.

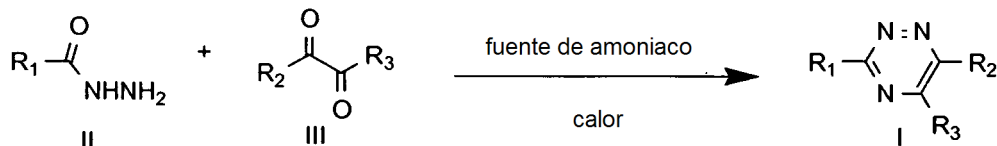
Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano e incluyen: (a) prevenir que aparezca la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) mitigar la patología, es decir, causar el retroceso de la patología.

Síntesis

Pueden prepararse compuestos de fórmula I como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y descripción de los mismos, así como procedimientos de la bibliografía pertinentes que pueden usarse por un experto en la

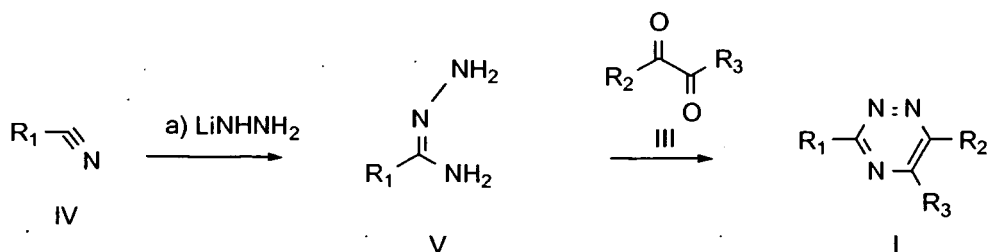
materia. Aparecen reactivos de ejemplo y procedimientos para estas reacciones en el presente documento y en los ejemplos funcionales expuestos a continuación.

ESQUEMA 1



5 El Esquema I describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I. Tanto un intermedio de carbohidrazida II como un intermedio de carbonilo III pueden obtenerse en el mercado, prepararse por procedimientos conocidos en la bibliografía u otros procedimientos usados por un experto en la materia. La formación del compuesto I puede realizarse calentando un intermedio de carbohidrazida II, un intermedio dicarbonilo III y una fuente de amoniaco, tal como acetato amónico ("NH₄OAc"), en un disolvente con alto punto de ebullición, tal como ácido acético glacial, bromobenceno o xileno. Como alternativa, la reacción puede realizarse en un reactor de
10 microondas. (J. Org. Chem. (2004) 69, págs. 7171-7182, Tetrahedron. Lett. (2003) 44, págs. 1123-1127)

ESQUEMA II



15 El esquema II describe un procedimiento para preparar un intermedio de amidrazona V y compuestos de fórmula I. Un intermedio de nitrilo IV puede obtenerse en el mercado, prepararse por procedimientos conocidos en la bibliografía o por otros procedimientos conocidos por el experto en la materia. Puede obtenerse la formación de un intermedio de amidrazona V tratando un intermedio de nitrilo IV con hidrazida de litio ("NH₂NH₂/n-BuLi"). El tratamiento posterior del intermedio de amidrazona V con un intermedio de dicarbonilo adecuado III en un disolvente apropiado, por ejemplo, etanol anhidro ("EtOH"), proporciona compuestos de fórmula I. (J. Org. Chem. 2004, 69, 7171-7182)

Utilidades y combinaciones

20 A. Utilidades

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con actividad de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I. Mediante la inhibición de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I, los compuestos de la presente invención pueden emplearse preferentemente para inhibir glucocorticoides, interrumpiendo o modulando de este modo la producción de cortisona o cortisol.
25

En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento de una diversidad de afecciones y trastornos, incluyendo, pero sin limitación, tratar, prevenir o ralentizar la progresión de diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico y sus afecciones componentes, enfermedades inflamatorias y otras enfermedades. En consecuencia, se cree que los compuestos de la presente invención pueden usarse en la prevención, inhibición o tratamiento de diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, isquemia miocárdica, apoplejía), Síndrome Metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, reestenosis vascular, trastornos lipídicos, alteración cognitiva y demencia, depresión, enfermedad ósea (incluyendo osteoporosis), PCOS, lipodistrofia asociada a proteasa de VIH, glaucoma y enfermedades inflamatorias, tales como, psoriasis, artritis reumatoide y osteoartritis y tratamiento de efectos secundarios relacionados con diabetes, lipodistrofia y osteoporosis de tratamiento de corticosteroides.
30
35

40 El Síndrome Metabólico o "Síndrome X" se describe en Ford, y col., J. Am. Med Assoc. 2002, 287, 356-359 y

Arbeeny, y col., Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents 2001, 1, 1-24.

B. Combinaciones

La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como un principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con otros inhibidores de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I o uno o más agentes terapéuticos adicionales adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados incluyendo: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antidilipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antirreestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes reductores de lípidos, supresores del apetito, agentes potenciadores de la memoria, agentes promotores de la cognición y agentes antiinflamatorios.

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen insulina y análogos de insulina (por ejemplo, insulina LysPro, formulaciones inhaladas que comprenden insulina); péptidos de tipo glucagón: sulfonilureas y análogos (por ejemplo, clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, glicipida, gliburida, climepirida, repaglinida, meglitinida); biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina, buformina); antagonistas de α_2 e imidazolininas (por ejemplo, midaglizol, isaglidol, deriglido, idazoxan, efaroxan, fluparoxan); otros secretagogos de insulina (por ejemplo, linoglitiride, insulintropina, exendina-4, BTS-67582, A-4166); tiazolidinedionas y agonistas de PPAR- γ (por ejemplo, ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona); agonistas de PPAR- α (por ejemplo fenofibrato, gemfibrocil); agonistas duales de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, peligliptazar); inhibidores de SGLT2 (por ejemplo T-1095 (Tanabe Seiyaku), floricina, TS-033 (Taisho), dapagliflocina (BMS), sergliflocina (Kissei), AVE 2268 (Sanofi-Aventis)); inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, saxagliptan, sitagliptan, vildagliptan y denagliptan); agonistas del receptor de péptido tipo glucagón 1 (GLP-1) (por ejemplo Exenatida (Byetta™), NN2211 (Liraglutide, Novo Nordisk), AVE0010 (Sanofi-Aventis), R1583 (Roche/Ipsen), SUN E7001 (Daiichi/Santory), GSK-716155 (GSK/Human Genome Sciences) y Exendina-4 (PC-DAC™)); inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo los desvelados en el documento WO 99/26659); agonistas de RXR (por ejemplo JTT-501, MCC-555, MX-6054, DRF2593, GI-262570, KRP-297, LG100268); inhibidores de oxidación de ácidos grasos (por ejemplo clomoxir, etomoxir; inhibidores de α -glucosidasa: precosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, MDL-25.637, camiglibosa, MDL-73.945); beta-agonistas (por ejemplo BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316,243, TAK-667, AZ40140); inhibidores de fosfodiesterasa, de tipo tanto AMPc como GMPc como ejemplo, sildenafil, L686398, L-386,398); agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida, AC-137); inhibidores de lipoxigenasa (por ejemplo masoprocal); análogos de somatostatina (por ejemplo BM-23014, seglitida, octreotida); antagonistas de glucagón (por ejemplo BAY 276-9955); agonistas de señalización de insulina, miméticos de insulina, inhibidores de PTP1B (por ejemplo L-783281, TER17411, TER17529); inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo GP3034); análogos y antagonistas de somatostatina; agentes antilipolíticos (por ejemplo ácido nicotínico, acipimox, WAG 994); agentes estimuladores del transporte de glucosa (por ejemplo BM-130795); inhibidores de glucosa sintasa quinasa (por ejemplo, cloruro de litio, CT98014, CT98023); agonistas del receptor de galanina; antagonistas del receptor de Quimiocina CCR2/5 (por ejemplo NCB3284, MK-0812, INCB8696, maraviroc (Pfizer) y vicriviroc); agonistas del receptor de tiroides (por ejemplo, KB-2115 (Karo Bio)); activadores de glucoquinasa (por ejemplo, RO-27-4375, RO-28-1675 (Roche), GKA-50 (AstraZeneca)); agonistas de GPR119 (por ejemplo PSN-632408 (OSI Prosidion)); agonistas de GDIR (por ejemplo, APD668 (Arena)).

Los ejemplos de agentes reductores de lípidos y agentes antiateroscleróticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de secreción de MTP/ApoB (por ejemplo dirlopatida, BMS-201038, CP-741952 (Pfizer), SLx-4090 (Surface Logix)); inhibidores de HMG CoA reductasa (por ejemplo atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina); inhibidores de escualeno sintetasa, agonistas de PPAR α y derivados de ácido fíbrico (por ejemplo fenofibrato, gemfibrocil); inhibidores de ACAT; inhibidores de lipoxigenasa; inhibidores de absorción de colesterol (por ejemplo ecetimibe); agonistas del receptor de tiroides (por ejemplo como se ha expuesto anteriormente); inhibidores de cotransportador de Na^+ /ácido biliar ileal (por ejemplo compuestos como se desvelan en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999)); reguladores positivos de la actividad del receptor de LDL (por ejemplo tales como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly)); secuestrantes de ácido biliar (por ejemplo Welchol®, Colestid®, LoCholest® y Questran®); y derivados de ácido fíbrico, tales como Atromid® Lopid® y Tricot®) inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, torcetrapib y (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol); ácido nicotínico y derivados del mismo (por ejemplo, niacina, acipimox); inhibidores de PCSK9; agonistas de LXR (por ejemplo los desvelados en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2003/01814206, 2005/0080111 y 2005/0245515); inhibidores de lipoxigenasa (por ejemplo tales como derivados de bencimidazol, como se desvela en el documento WO 97/12615,

inhibidores de 15-LO, como se desvela en el documento WO 97/12613; isotiazolonas, como se desvela en el documento WO 96/38144 e inhibidores de 15 LO, como se desvela en Sendobry y col "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, y Comicelli y col, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20).

Son agentes hipolipidémicos preferidos pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

Los ejemplos de agentes antihipertensores adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de canal de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo diltiacem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiacida, hidroclorotiacida, flumetiácida, hidroflumetiácida, bendroflumetiácida, metilclorotiacida, triclormetiácida, politiácida, benztiácida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina (por ejemplo, aliskiren), inhibidores de ACE (por ejemplo, captoprilo, zófenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrisentan y compuestos desvelados en las Patentes de Estados Unidos N° 5.612.359 y 6.043.265), antagonista Dual de ET/All (por ejemplo, compuestos desvelados en el documento WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopectidasa (inhibidores duales NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), nitrato, agonistas alfa centrales (por ejemplo, clonidina), bloqueadores alfa1 (por ejemplo prazosina), vasodilatadores arteriales (por ejemplo, minoxidilo), simpatolíticos (por ejemplo resperina), inhibidores de renina (por ejemplo Aliskiren (Novartis)).

Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen un antagonista o agonista inverso de receptor cannabinoide 1 (por ejemplo, rimonabant, SLV 319, CP-945598 (Pfizer), SR-147778 (Sanofi-Aventis), MK0364 (Merck) y los analizados en D. L. Hertzog, Expert Opin. Ther. Patents 2004, 14, 1435-1452); un agonista beta 3 adrenérgico (por ejemplo incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer,) u otros agonistas beta 3 conocidos como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064 prefiriéndose AJ9677, L750,355, y CP331648); un inhibidor de lipasa (por ejemplo orlistat o ATL-962 (Alizyme), prefiriéndose orlistat); un inhibidor de recaptación de serotonina (y dopamina) o agonista de 5HT2C (por ejemplo sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson), APD-356 (Arena) o axokine (Regeneron), prefiriéndose sibutramina y APD-356); antagonistas del receptor MCHR1 (por ejemplo, GSK-856464 (GlaxoSmithkline), T-0910792 (Amgen)); inhibidores de DGAT (por ejemplo, BAY-74-4113 (Bayer)); inhibidores de ACC (por ejemplo, A-80040 (Abbott), CP-640186 (Pfizer)), inhibidores de SCD-1 como se describe en Jiang y col, Diabetes 2004. 53, (abs 653-p); agonistas del receptor de amilina (por ejemplo, los compuestos desvelados en el documento WO 2005025504); agonistas del receptor de tiroides (por ejemplo como se ha expuesto anteriormente); antagonistas de GHSR (por ejemplo A-778193 (Abbott), leptina y miméticos de leptina (por ejemplo, OB-3 (Aegis/Albany Medical College), análogos de leptina A-100 y A-200 (Amgen), CBT-001452 (Cambridge Biotechnology), ML-22952 (Millennium)), agonista del receptor de PYY (por ejemplo AC-162352 (Amylin), PYY-3-36 (Emisphere), PYY(3-36) NH2 (Unigene)), agonistas de NPY-5 (por ejemplo NPY5RA-972 (AstraZeneca), GW-594884A (GlaxoSmithkline), J-104870 (Ban-yu)); inhibidores de la secreción de MTP/apoB (como se ha expuesto anteriormente) y/o un agente anoréctico.

El agente anoréctico que puede emplearse opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluye dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o macindol, prefiriéndose dexanfetamina.

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

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con inhibidores de proteasa de VIH, incluyendo pero sin limitación Reyataz® y Kaletra®

Los ejemplos de agentes potenciadores de la memoria adecuados, agentes antidemencia o agentes promotores de la cognición para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación aricept, razadina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, metrifonato, muscarina, xanomelina, deprenilo y fisostigmina.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, AINE, prednisona, acetaminofén, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sunlindac, interferón alfa, prednisolona, metilprednisolona, dexametazona, tluclatisona, betametazona, hidrocortisona, beclometazona, remicade, orenca y enbrel.

Los anteriores agentes terapéuticos adicionales, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la

presente invención pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physician's Desk Reference, como en las patentes expuestas anteriormente o como se determina de otro modo por un experto en la materia.

Los compuestos de fórmula I pueden administrarse para cualquiera de los usos descritos en el presente documento por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; vía sublingual; vía bucal; vía parenteral, tal como por técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluyendo administración a las membranas nasales, tal como por pulverización de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

Al usar compuestos de la invención para tratar diabetes y enfermedades relacionadas, se empleará una composición farmacéutica que contiene los compuestos de fórmula I, con o sin otro agente o agentes antidiabéticos y/o agente o agentes antihiperlipidémicos y/o agentes terapéuticos de otro tipo en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica puede formularse empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado, tal como vehículos, excipientes, aglutinantes y similares farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse a un paciente mamífero, incluyendo seres humanos, monos, perros, etc por una vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, perlas, gránulos o polvos. La dosis para adultos está preferentemente entre 1 y 2.000 mg por día, que pueden administrarse en una dosis única o en forma de dosis individuales de 1 a 4 veces al día.

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

Se produce una preparación inyectable típica colocando de forma aséptica 250 mg de compuestos de la estructura I en un frasco, liofilizando de forma aséptica y sellando. Para su uso, los contenidos del frasco se mezclan con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

Ensayo o ensayos para la actividad de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa

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

Se expresó 11-beta-HSD1 recombinante humana de forma estable en células HEK 293 EBNA. Se cultivaron las células en DMEM (alta glucosa) que contenía aminoácidos no esenciales MEM, L-glutamina, higromicina B (200 ug/ml) y G418 (200 ug/ml). Los sedimentos celulares se homogeneizaron y se obtuvo la fracción microsomal por centrifugación diferencial. Se usaron microsomas con 11-beta-HSD1 sobreexpresada como la fuente de enzimas para el Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA). Los compuestos de ensayo a la concentración deseada se incubaron a temperatura ambiente con 12,5 ug de enzima microsomal, [³H]-cortisona 250 nM, NADPH 500 μM, MES 50 mM, pH 6,5 y EDTA 5 mM en OptiPlates de 96 pocillos. La reacción se terminó con la adición de ácido 18β-glicerrhénico 1 mM. Se añadió mezcla de reactivo SPA (IgG anti-conejo YSi, anticuerpo anti-cortisol en Tris 50 mM, pH 8,0 que contenía CHAPS 1% y glicerol 1%) y la reacción se incubó adicionalmente a temperatura ambiente durante una noche y se contó en TopCount. La CI₅₀ (concentración de compuesto requerida para inhibición del 50% de la formación de cortisol) se determinó usando XLfit.

Como medio para confirmar la selectividad para 11-betaHSD1, los compuestos de la presente invención también se exploraron con respecto a actividad de 11-betaHSD2. La inhibición *in vitro* de 11-beta-HSD2 humana recombinante se determinó como sigue.

Se expresó de forma estable 11-betaHSD2 humana recombinante en células HEK 293 EBNA. La fracción microsomal que sobreexpresaba 11-betaHSD2 se preparó a partir del homogeneizado celular. Se incubaron los compuestos de ensayo a la concentración deseada a 37 °C con 10 μg de enzima microsomal, cortisol 100 nM, NAD 1 mM y Tris 20 mM, pH 7,5 en placas de 96 pocillos durante 3 horas. La reacción se detuvo con la adición de volumen igual de acetonitrilo que contenía triamcinolona 200 ng/ml (patrón interno). La placa se centrifugó y el sobrenadante se transfirió a otra placa de ensayo de 96 pocillos. La cortisona en las muestras se analizó por CL/EM/EM (Espectrómetro de Masas Cuadrupolo Triple Quattro Ultima de Micromass). A partir de la respuesta de EM (relación de compuesto y patrón interno), se calculó la formación de cortisona usando la curva patrón de cortisona determinada en cada placa. La CI₅₀ (concentración de compuesto requerida para la inhibición del 50% de formación de cortisona) se determinó usando XLfit.

En general, se ha identificado que los compuestos preferidos de la presente invención, tales como compuestos particulares desvelados en los siguientes ejemplos, inhiben la actividad catalítica de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I a concentraciones equivalente a, o más potentes que, 10 μM, preferentemente 5 μM, más preferentemente 3 μM, demostrando de este modo que los compuestos de la presente invención son inhibidores especialmente eficaces de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I. Las potencias pueden calcularse y

expresarse como constantes de inhibición (valores de K_i) o como valores de Cl_{50} y referirse a actividad medida empleando el sistema de ensayo descrito anteriormente.

Ejemplos

5 Los siguientes Ejemplos funcionales sirven para ilustrar mejor, pero no limitar, alguna de las realizaciones preferidas de la presente invención.

General

El término HPLC se refiere a una cromatografía líquida de alto rendimiento Shimadzu con uno de los siguientes procedimientos.

10 Procedimiento A: columna de 5 micrómetros 4,6 X 50 mm de YMC o Phenomenex C18 que usa un gradiente de 1 minuto de disolvente B al 0-100% [MeOH al 90%. H₂O al 10%. H₃PO₄ 0,2%] y disolvente A al 100-0% [MeOH al 10%:H₂O 90%:H₃PP₄ al 0,2%] con un caudal de 4 ml/min y una parada de 1 min., un detector ultravioleta (UV) ajustado a 220 nm.

15 El término HPLC prep. se refiere a un sistema de HPLC automatizado de Shimadzu que usa una mezcla de disolvente A (MeOH al 10%/H₂O 90%/TFA al 0,2%) y disolvente B (MeOH al 90% /H₂O al 10%/TFA al 0,2%). Las columnas preparativas se compactaron con resina ODS C 18 5 micrómetros de YMC o Phenomenex o equivalente.

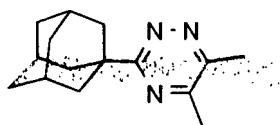
Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se emplearon en los Ejemplos y en otros lugares en el presente documento:

20 EtOAc = acetato de etilo
 HOAc o AcOH = ácido acético
 n-BuLi = n-butil-litio
 Na₂CO₃ = carbonato sódico
 MgSO₄ = sulfato de magnesio
 min = minuto (s)
 h = hora (s)
 25 ml = mililitro
 mg = miligramo (s)
 mmol = milimol (s)
 TA = temperatura ambiente
 sat = saturado
 30 ac. = acuoso
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 T_r de HPLC = tiempo de retención de HPLC
 CL/EM = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
 RMN = resonancia magnética nuclear.

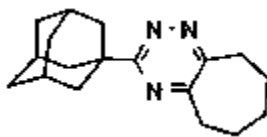
35 Ejemplo 1

3-Adamantan-1-il-5,6-dimetil-[1,2,4]triazina



40 Una mezcla de adamantano-1-carbohidrazida (0,5 mmol), 2, 3-butanodiona (0,6 mmol) y NH₄OAc (7,5 mmol) en HOAc (glacial, 3 ml) se calentó a reflujo durante 8 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mayoría del HOAc se retiró al vacío para producir un residuo. El residuo se neutralizó con Na₂CO₃ ac. sat. (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO para proporcionar el Ejemplo 1 (45 mg). Tr de HPLC (Procedimiento A): 3,79 min. CLEM: m/z 244 (M + H₊). pureza de HPLC: 98%. RMN ¹H δ 2,66 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,90-2,20 (m, 9H), 1,80 (s, 6H).

45

Ejemplo 2**3-Adamantan-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[1,2,4]triazina**

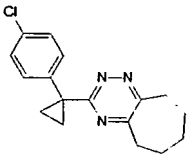
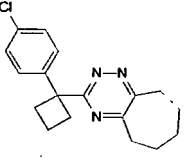
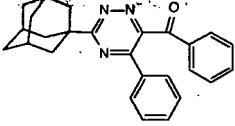
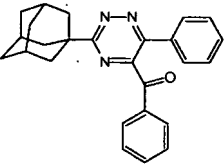
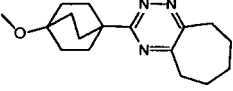
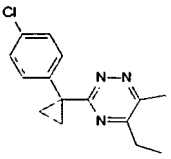
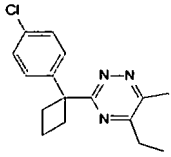
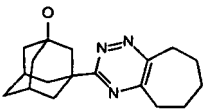
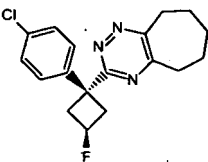
5 Una mezcla de adamantan-1-carbohidrazida (0,5 mmol), cicloheptano-1,2-diona (0,6 mmol) y NH₄OAc (7,5 mmol) en HOAc (glacial, 3 ml) se calentó a 180 °C durante 10 min en un reactor de microondas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a TA. Una vez a la temperatura prescrita, la mayoría del HOAc se retiró al vacío para producir un residuo. El residuo se neutralizó con Na₂CO₃ ac. saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO para proporcionar el Ejemplo 2 (58 mg). T_r de HPLC (Procedimiento A): 4,12 min. CLEM: m/z 284 (M + H₊). pureza de HPLC: 98%. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,19 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,12 (s, 9H), 1,70-1,95 (m, 6H), 1,80 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 172,6, 164,2, 159,82, 40,7, 39,7, 38,13, 36,6, 35,0, 31,9, 28,4, 26,2, 25,9, EIHRMS (70 eV) m/z 284,2130 ([M + 1]⁺, calc. para C₁₈H₂₅N₃ 283,2048).

Ejemplos 3 a 73

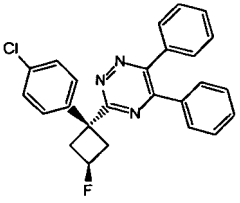
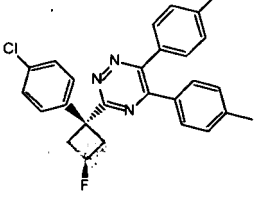
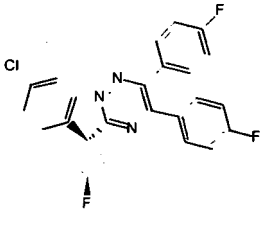
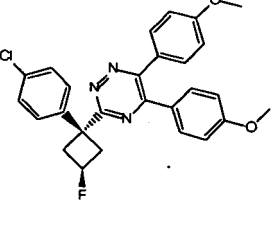
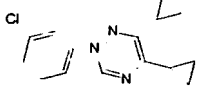
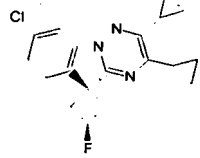
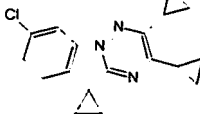
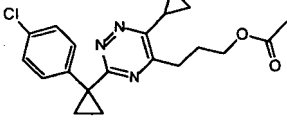
15 Los Ejemplos 3 a 32 en la siguiente tabla pueden prepararse de acuerdo con lo procedimientos descritos en los Ejemplos 1 ó 2, o por otros procedimientos similares conocidos por un especialista en la técnica, con otros reactivos adecuados.

Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] (CL/EM)	Pureza de HPLC (%)
3		306	>95%
4		306	>95%
5		324	>95%
6		324	>95%
7		360	>95%
8		310	>95%

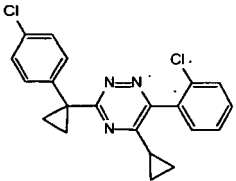
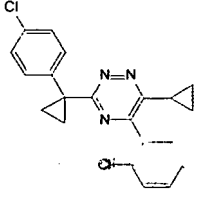
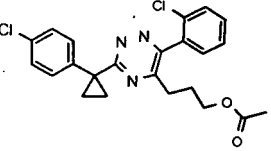
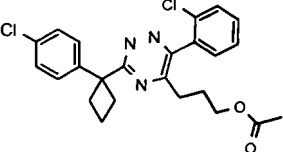
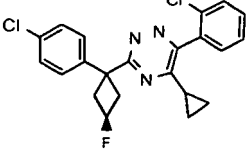
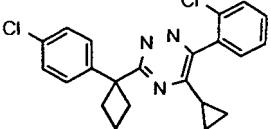
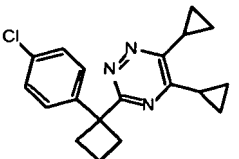
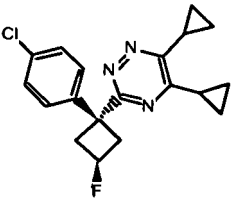
(cont.)

Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] (CL/EM)	Pureza de HPLC (%)
9		300	>95%
10		314	>95%
11		396	>95%
12		396	>95%
13		288	>95%
14		288	>95%
15		302	>95%
16		300	>95%
17		332	>95%

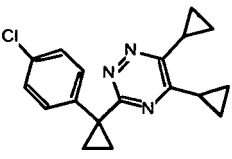
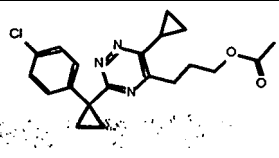
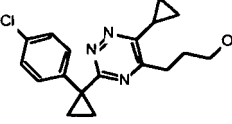
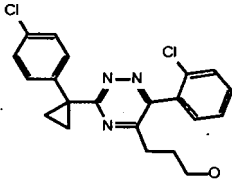
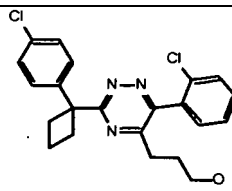
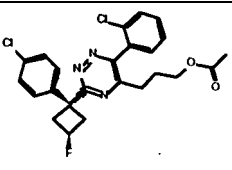
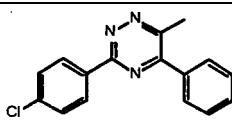
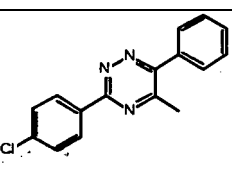
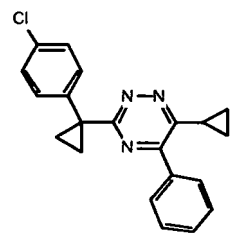
(cont.)

Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] (CL/EM)	Pureza de HPLC (%)
18		416	>95%
19		444	>95%
20		452	>95%
21		476	>95%
22		326	>95%
23		344	>95%
24		312	>95%
25		372	>95%

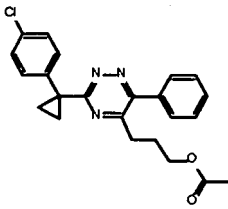
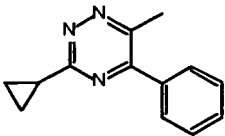
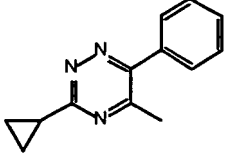
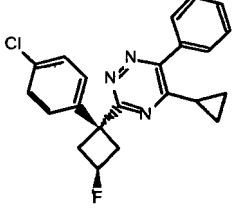
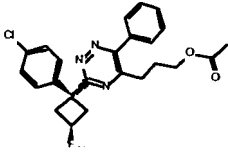
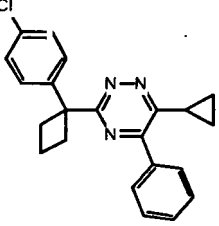
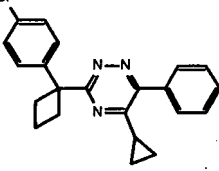
(cont.)

Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] (CL/EM)	Pureza de HPLC (%)
26		382	>95%
27		382	>95%
28		442	>95%
29		456	>95%
30		415	>95%
31		397	>95%
33		326	>95%
34		344	>95%

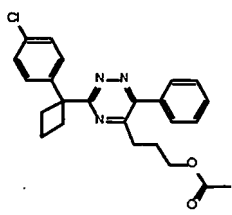
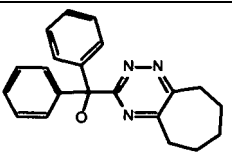
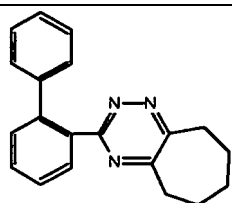
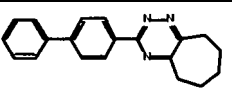
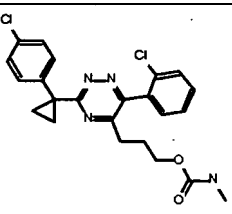
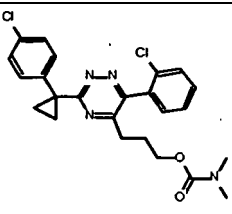
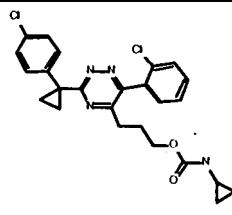
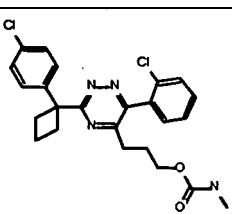
(cont.)

Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] (CL/EM)	Pureza de HPLC (%)
35		312	>95%
36		372	>95%
37		330	>95%
38		400	>95%
39		414	>95%
40		474	>95%
41		282	>95%
42		282	>95%
43		348	>95%

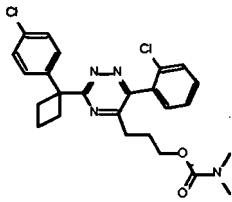
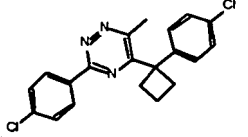
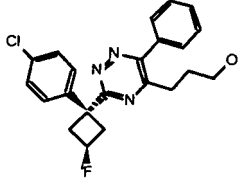
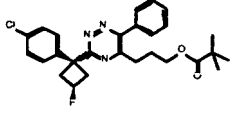
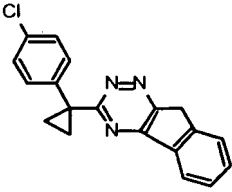
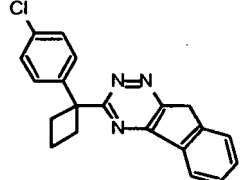
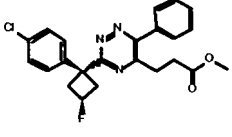
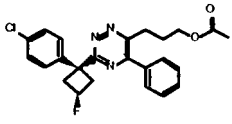
(cont.)

Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] (CL/EM)	Pureza de HPLC (%)
44		408	>95%
45		212	>95%
46		212	>95%
47		380	>95%
48		440	>95%
49		362	>95%
50		362	>95%

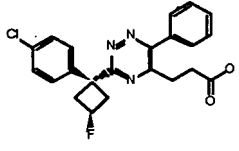
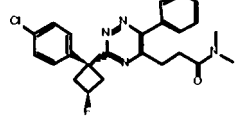
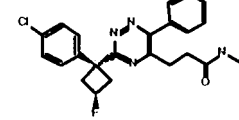
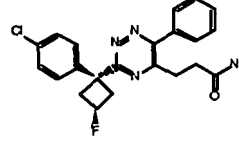
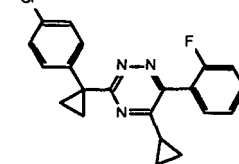
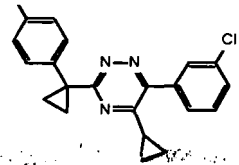
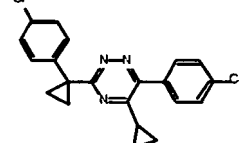
(cont.)

Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] (CL/EM)	Pureza de HPLC (%)
51		422	>95%
52		332	>95%
53		302	>95%
54		302	>95%
55		457	>95%
56		471	>95%
57		483	>95%
58		471	>95%

(cont.)

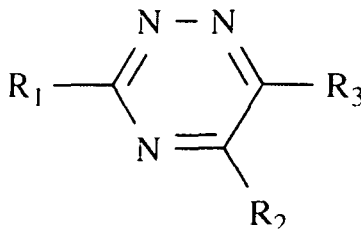
Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] (CL/EM)	Pureza de HPLC (%)
59		485	>95%
60		370	>95%
61		398	>95%
62		482	>95%
63		320	>95%
64		334	>95%
65		426	>95%
66		440	>95%

(cont.)

Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] (CL/EM)	Pureza de HPLC (%)
67		412	>95%
68		439	>95%
69		425	>95%
70		411	>95%
71		366	>95%
72		382	>95%
73		382	>95%

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

enantiómeros, diastereómeros o sales del mismo en la que:

- 5 R_1 es alquilo, heteroarilo, cicloalquilo, adamantilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;
- R_2 es halo, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)OR_9$, $-NR_9C(=ONR_9)$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_9$, $-SO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_9$ nitro, $-OP(=O)(OR_9)_2$ o $-NHSO_2R_9$, en el que el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar
- 10 opcionalmente sustituidos con uno más de R_4 ;
- R_3 es halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-OC(=ONR)R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_9$, $-SO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_9$, $-OP(=O)(OR_9)_2$ o $-NHSO_2R_9$, en el que el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente
- 15 sustituidos con uno o más de R_4 ; o
- R_2 y R_3 se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_4 ; o
- R_2 y R_3 se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo heterociclilo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que el anillo heterociclilo contiene 1-4
- 20 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_4 ;
- R_4 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=OH)$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$, en el que el alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar
- 25 opcionalmente sustituidos con uno o más de R_5 ;
- R_5 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)hCF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$;
- 30 R_6 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;
- R_7 , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a} , y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre
- 35 N, O y S;
- R_8 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a} , y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- 40 R_9 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a} , y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- 45 R_{9a} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_{10}$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_{10}$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)R_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O)_2R_8$ o arilalquilo;
- 50 R_{10} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo

pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a}, y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo; y R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R₁ es alquilo, heteroarilo, adamantilo, un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 20 miembros, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₂ es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -SR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, nitro, -OP(=O)(OR₉)₂ o -NHSO₂R₉, en el que el alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃, es halo, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -SR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, -OP(=O)(OR₉)₂ o -NHSO₂R₉, en el que el alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄ ; o

R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄; o R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo heterociclilo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que el anillo heterociclilo contiene 1 contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈; R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo;

R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -

$C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O)_2R_8$ o arilalquilo; y R_{14} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

- 5 R_1 es heteroarilo, adamantilo, un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 15 miembros, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;
- R_2 es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)OR_9$, $-NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_9$, $-SO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_9$, nitro, $-OP(=O)(OR_9)_2$ o $-NHSO_2R_9$, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;
- 10 R_3 es halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)OR_9$, $-NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_9$, $-SO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_9$, $-OP(=O)(OR_9)_2$ o $-NHSO_2R_9$, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ; o
- R_2 y R_3 se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_4 ;
- 15 R_4 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_5 ;
- 25 R_5 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$; R_8 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;
- 30 R_9 , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a} , y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- 35 $R_{9'}$, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a} , y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- 40 R_{9a} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_{10}$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_{10}$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)R_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O)_2R_8$ o arilalquilo;
- 45 R_{10} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a} , y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- 50 R_{10a} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)R_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O)_2R_8$ o arilalquilo; y R_{14} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

- 60 R_1 es heteroarilo, adamantilo, un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 15 miembros, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;
- R_2 es halo, ciano, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)OR_9$, $-NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_9$ o nitro, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;
- R_3 es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)OR_9$, $-NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_9$ o nitro, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, o -SR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄; o

R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈;

R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9'}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₄, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃-C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo;

R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₄, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo; y

R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R₁ es heteroarilo, adamantilo, un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 15 miembros, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₂ es halo, ciano, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -SR₉ o nitro, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉ o -SR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄; o

R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo. -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈; R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo;

R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo; y R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R₁ es heteroarilo, adamantilo, un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 15 miembros, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₂ es halo, ciano, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉ o -SR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉ o -SR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄; o

R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈;

R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o

heterociclicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclicilo o heterociclicilalquilo, en el que el heterociclicilo y heterociclicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y

5 R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R₁ es adamantilo, un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 15 miembros, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

10 R₂ es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, o -C(=O)OR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉ o -C(=O)OR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄; o

15 R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄;

20 R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclicilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclicilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

25 R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclicilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈;

30 R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclicilo, en el que el heteroarilo o heterociclicilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo o heterociclicilo, en el que el heterociclicilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

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

35 R₁ es adamantilo, un cicloalquilo de 3 miembros o un cicloalquilo de 8 a 15 miembros, distinto de adamantilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₂ es alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉ o -C(=O)OR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

40 R₃ es alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉ o -C(=O)OR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄; o

45 R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄;

50 R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclicilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀ o -S(O)₂R₁₀, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclicilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

55 R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclicilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₀ o -S(O)₂R₁₀;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclicilo, en el que el heteroarilo o heterociclicilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y

60 R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo o heterociclicilo, en el que el heterociclicilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el:

R₁ es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₂ es halo, ciano, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)R₉, -SR₉ o -SO₂R₉, en el que el alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar

5 opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es halo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -SR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, -OP(=O)(OR₉)₂ o -NHSO₂R₉, en el que el alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar

10 opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄; o

R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄: o

15 R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo heterociclilo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que el anillo heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈, en el que el alquilo, arilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar

20 opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈;

30 R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

35 R₉, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

40 R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo;

45 R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R₁₀, y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

50 R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ o arilalquilo; y

R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R₁ es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

60 R₂ es halo, ciano, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)R₉, -SR₉ o -SO₂R₉, en el que el alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -SR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, -OP(=O)(OR₉)₂ o -NHSO₂R₉, en el

que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄; o R₂ y R₃ se toman junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido para formar un anillo mono-, bi- o tricíclico de 4 a 15 miembros, en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄; R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O₂)R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O₂)R₈;

R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O₂)R₈ o arilalquilo;

R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O₂)R₈ o arilalquilo; y R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R₁ es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₂ es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, -C(=O)R₉, -SR₉ o -SO₂R₉, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, o -SR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O₂)R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈, -NR₉S(O₂)R₈ o arilalquilo; y

NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O₂)R₈; R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9'}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O₂)R₈ o arilalquilo;

R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O₂)R₈ o arilalquilo; y R₁₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R₁ es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₂ es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, -SR₉ o -SO₂R₉, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉ o -SR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, =O, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O₂)R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O₂)R₈; R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9'}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -

$C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O)_2R_8$ o arilalquilo; R_{10} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{10a} , y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)R_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O)_2R_8$ o arilalquilo; y R_{14} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R_1 es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_2 es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o $-SO_2R_9$, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_3 es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)OR_9$, $-NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$ o $-SR_9$, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_4 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_5 ;

R_5 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$;

R_8 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R_9 , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_9 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y

R_{14} , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R_1 es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_2 es halo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_3 es halo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, $-NR_9C(=O)R_9$, $-NR_9C(=O)OR_9$, $-NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-C(=O)R_9$ o $-C(=O)OR_9$, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_4 ;

R_4 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R_5 ;

R_5 , cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-S(O)NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O)_2R_8$;

R₈, cada vez que aparece, es independientemente alquilo o arilo;

R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el heteroarilo o heterociclilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y

5 R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo o heterociclilo, en el que el heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R₁ es un cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros, distinto de heteroarilo, pudiendo estar todos opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄:

10 R₂ es halo, ciano, alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo en el que el alqueno, alquino, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

R₃ es alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, -NR₉C(=O)R₉, -NR₉C(=O)OR₉, -NR₉C(=O)NR₉R₉, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -C(=O)R₉ o -C(=O)OR₉, en el que el alquilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₄;

15 R₄, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀ o -S(O)₂R₁₀, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de R₅;

20 R₅, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₀ o -S(O)₂R₁₀;

25 R₉, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el heteroarilo o heterociclilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y R₁₀, cada vez que aparece, está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo o heterociclilo, en el que el heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

30 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

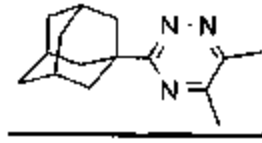
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.

35 19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 como un agente activo para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de una enfermedad que requiere terapia de inhibidor de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 en un paciente mamífero.

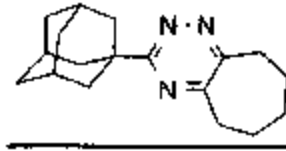
20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 como un agente activo para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión, alteración cognitiva y Síndrome Metabólico en un paciente mamífero.

40 21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 como un agente activo para su uso en un procedimiento para inhibir la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 en un paciente mamífero.

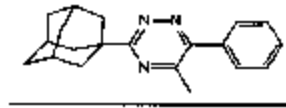
22. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene una de las siguientes fórmulas:



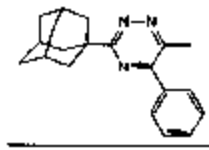
1



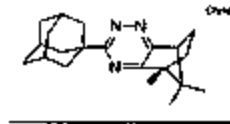
1



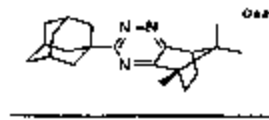
1



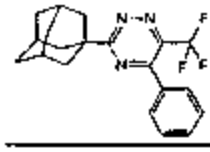
1



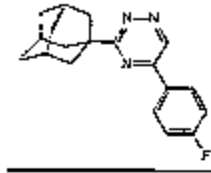
1



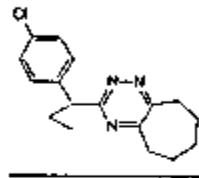
1



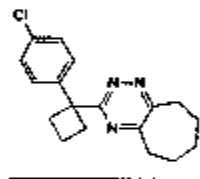
1



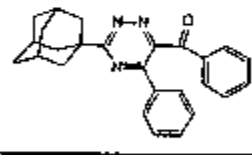
2



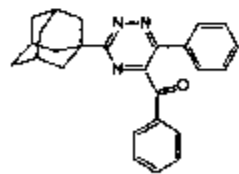
3



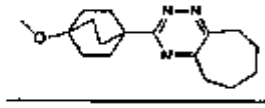
4



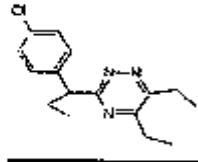
5



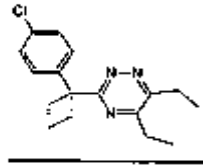
6



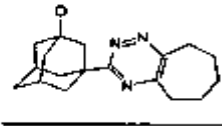
1



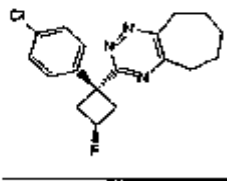
1



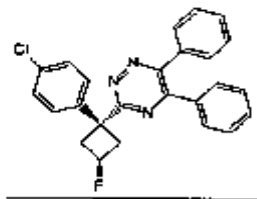
1



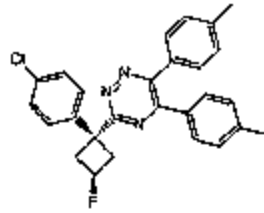
1



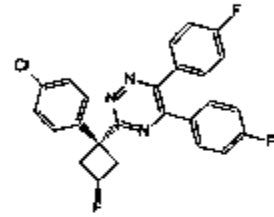
1



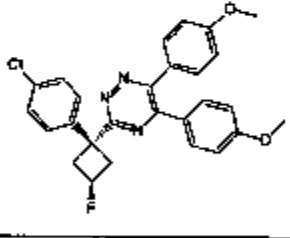
1



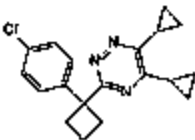
1



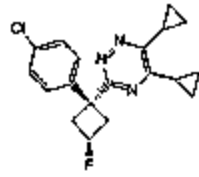
2



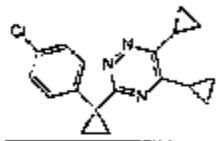
3



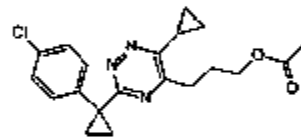
4



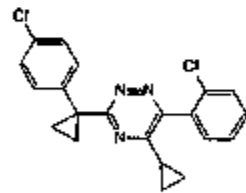
1



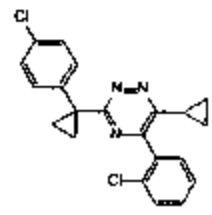
1



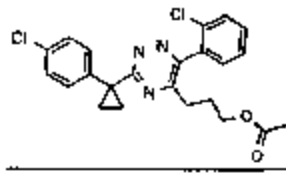
1



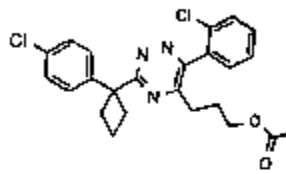
1



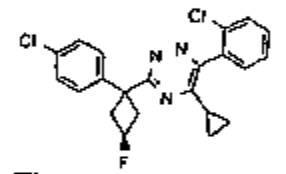
1



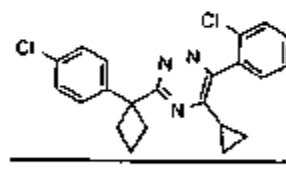
1



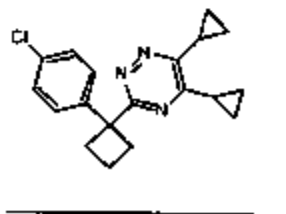
1



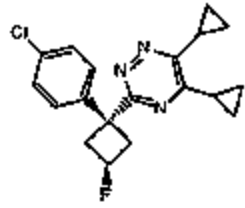
1



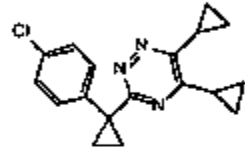
1



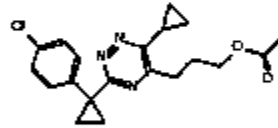
1



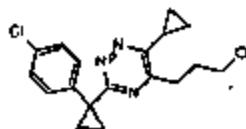
i



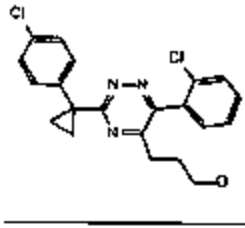
i



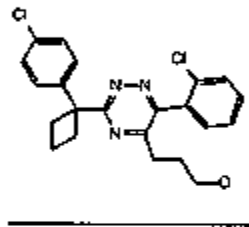
i



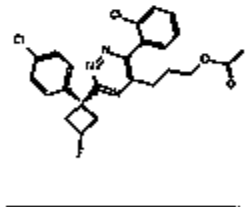
i



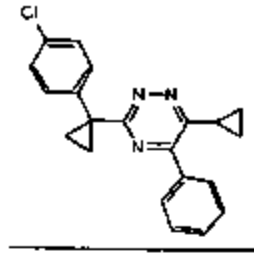
1



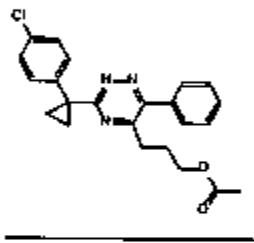
2



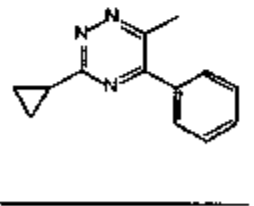
3



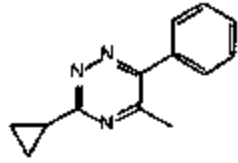
i



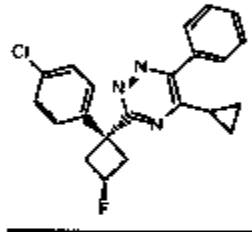
i



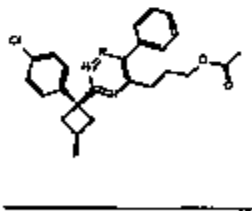
i



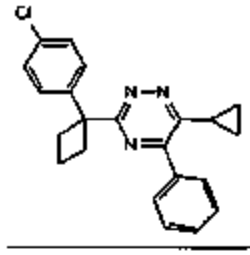
:



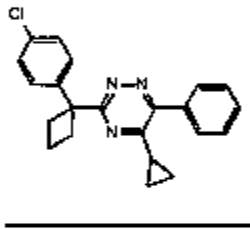
:



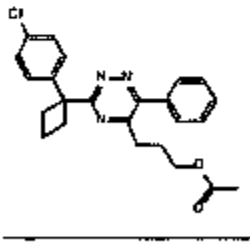
:



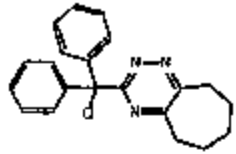
1



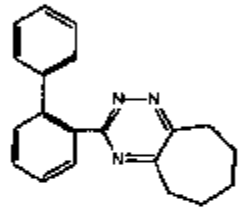
2



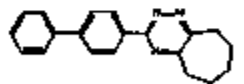
3



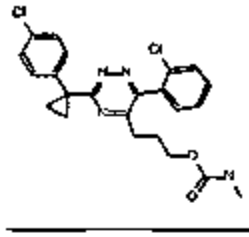
1



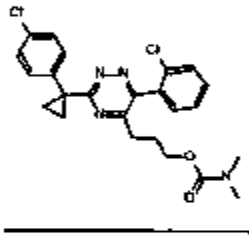
1



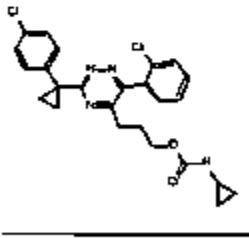
1



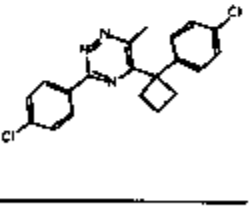
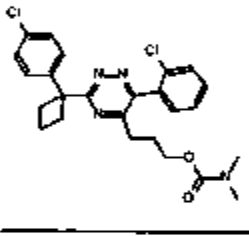
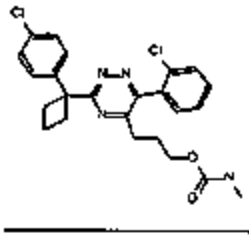
i

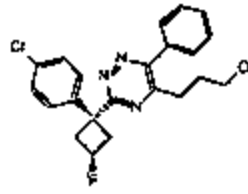


i

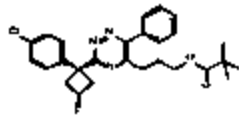


i

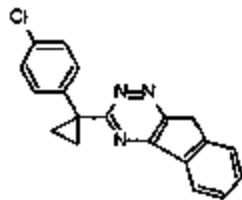




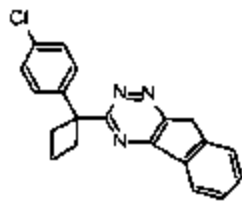
;



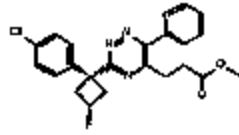
;



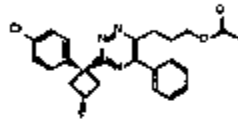
;



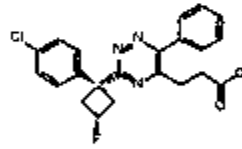
;



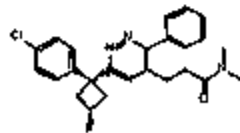
1



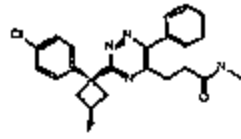
2



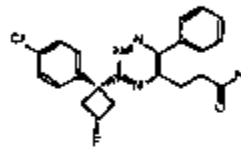
3



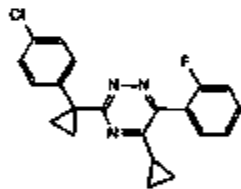
4



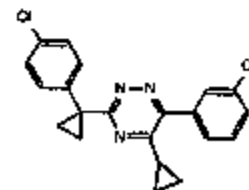
1



1

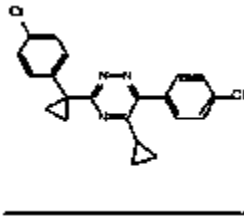


1



1

o



23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 22.
- 5 24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23 que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
25. La composición farmacéutica de la reivindicación 23 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.
- 10 26. Un compuesto de la reivindicación 22 como un agente activo para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir o aminorar la progresión de una enfermedad que necesita terapia con inhibidor de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I en un paciente mamífero.
27. Un compuesto de la reivindicación 22 como un agente activo para su uso en procedimiento para, prevenir o aminorar la progresión de diabetes, hiperglicemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión, alteración cognitiva y Síndrome Metabólico en un paciente mamífero.
- 15 28. Un compuesto de la reivindicación 22 en forma de un agente activo para su uso en un procedimiento para inhibir la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I en un paciente mamífero.