(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 614 130**

(51) Int. CI.:

C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2009 PCT/IB2009/054103**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.04.2010 WO10038165**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2009 E 09787247 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2356120**

(54) Título: **Compuestos de imidazo[1,5]naftiridina, su uso farmacéutico y composiciones**

(30) Prioridad:

30.09.2008 US 101564 P
15.06.2009 US 187077 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2017

(73) Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

(72) Inventor/es:

CHENG, HENGMIAO;
JOHNSON, TED WILLIAM;
HOFFMAN, JACQUI ELIZABETH;
GUO, LISA CHEN;
LIU, ZHENGYU;
JOHNSON, THEODORE OTTO y
LIU, KEVIN KUN-CHIN

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

Compuestos de imidazo[1,5]naftiridina, su uso farmacéutico y composiciones

Campo de la invención

La presente invención se refiere compuestos de imidazo[1,5]naftiridina novedosos que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables como moduladores o inhibidores de la enzima fosfoinosítido 3-cinasa alfa (PI3-Kα) y/o PI3-Kα/mamífero diana de inhibidores duales de rapamicina proteína cinasa (mTOR). La invención también se refiere a procedimientos para la preparación de, intermedios usados en la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen y los usos de tales compuestos en el tratamiento o afecciones mediadas por PI3-Kα y/o PI3-Kα/mTOR, tales como por ejemplo, estados patológicos asociados con un crecimiento celular anormal, tal como cáncer.

Antecedentes de la invención

La activación de la ruta PI3K es un caso frecuente en los tumores humanos, que promueven la proliferación, supervivencia y resistencia celular a la quimioterapia y radioterapia. (Shaw y col. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. Nature. 441 (2006), pág. 424-430; Verheijen y col. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as anticancer drugs. Drugs of the Future, 32 (2007), pág. 537-547.) Las fosfoinosítido 3-cinasa (PI3-Ks) y el mamífero de rapamicina proteína cinasa (mTOR) son las cinasa claves en la ruta de señalización PI3K.

El documento WO2007106854 desvela compuestos de imidazonaftiridina útiles para el tratamiento del cáncer.

Las PI3-Ks catalizan la síntesis de los segundos mensajeros de fosfatidilinositol (PI), PI(3)P, PI(3,4)P_2, y PI(3,4,5)P_3 (PIP_3). (Fruman y col., Phosphoinositide kinases, Annu Rev. Biochem. 67 (1998), pág. 481-507, Knight y col., A Farmacological Map de la familia PI3-K define un papel para p110α en la señalización de insulina, Cell 125 (2006), pág. 733-747), En el contexto celular apropiado, estos tres lípidos controlan diversos procesos fisiológicos que incluyen el crecimiento, la supervivencia, la diferenciación y la quimiotaxis celular. (Katso y col., Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis and cancer, Annu Rev. Cell Dev. Biol. 17 (2001), pág. 615-675.) La familia de PI3-K comprende al menos 15 enzimas diferentes, subclasificadas por homología estructural, con especificidades de sustrato, patrones de expresión y modos de regulación distintos. La principal isoforma de PI3-quinasa en el cáncer es la PI3-Ka de Clase I, que consiste en subunidades catalíticas (p110α) y adaptadoras (p85). (Stirdivant y col., Cloning and mutagenesis of the p110α subunit of human phosphoinositide 3'-hydroxykinase, Bioorg. Med. Chem. 5 (1997), pág. 65-74). Los fosfolípidos 3-fosforilados (PIP_3s) generados por las PI3-Ks actúan como segundos mensajeros reclutando quinasas con dominios de unión a lípidos (incluyendo las regiones de homología de la plekstrina (PH)), tales como AKT y quinasa-1 dependiente de fosfoinositido (PDK1). (Vivanco & Sawyers, The Phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT Pathway In Human Cancer, Nature Reviews Cancer 2 (2002), pág. 489-501). La unión de AKT a PIP_3s de membrana causa la translocación de AKT a la membrana plasmática, colocando AKT en contacto con PDK1, que es responsable por activar AKT. La fosfatasa supresora de tumores, PTEN, desfosforila PIP_3 y por lo tanto actúa como un regulador negativo de la activación de AKT. La pérdida funcional de PTEN (el gen supresor de tumores más comúnmente mutado en cáncer después de p53), mutaciones oncogénicas en el gen PIK3CA que codifica PI3-Kα, la amplificación del gen PIK3CA y sobreexpresión de AKT fueron establecidos en muchas neoplasias malignas. (véase, por ejemplo, Samuels y col., High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers, Science 304 (2004), p.555, Broderick y col., Mutations in PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas, Cancer Research 64 (2004), pág. 5048-5050). PI3-Kα es, por lo tanto, un objetivo atractivo para el desarrollo de fármacos contra el cáncer ya que se espera que tales agentes inhiban la proliferación y superen la resistencia a agentes citotóxicos en células cancerosas.

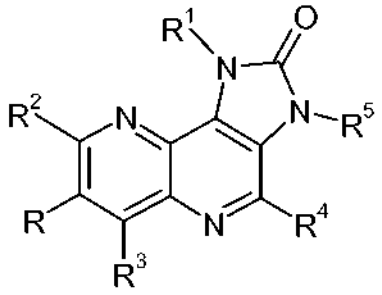
MTOR es una serina/treonina quinasa que controla la maquinaria de traducción de proteínas y, por lo tanto, la proliferación celular. (Faivre y col.Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. Nat Rev Drug Disc. 5 (2006), pág. 671-688; Rosner y col.The mTOR pathway and its role in human genetic disease. Mutation Research 3 (2008), pág. 284-292; Hall and Schmelzle Cell, TOR, a central controller of cell growth. Cell 103 (2000), pág. 253-252). mTOR es activo en dos complejos: mTORC1, que es sensible a la inhibición por el inmunosupresor rapamicina y mTORC2, que no es inhibido por la rapamicina. (Sabatini *et al*., RAFT1 a mammalian protein that binds to FKBP12 in a rapamycin-dependent fashion and is homologous to yeast TORs. Cell 78 (1994), pág. 35-43); Sarbassov y col.Rictor, a novel binding partener of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. Curr. Biol. 14 (2004), pág. 1296-1302). Las actividades de proteína quinasa de los dos complejos mTOR pueden regularse por señalización a partir de receptores del factor de crecimiento, a través de PI3K, o por el nivel de nutrientes, particularmente aminoácidos, disponibles para la célula. En ambos casos, la regulación de mTOR implica un complejo proteico compuesto por TSC1 y TSC2. Durante la señalización del factor de crecimiento, las RTK activan PI3K, que a su vez activa las proteínas quinasas AKT y PDK1, a través de la formación de PIP3. AKT puede fosforilar directamente TSC2, lo que conduce a la inhibición de la actividad GAP del complejo TSC1/TSC2 hacia la GTPasa Rheb. Esto a su vez conduce a la activación de Rheb, que se piensa activar directamente mTOR. El complejo TSC1/TSC2 también puede ser regulado por señales independientes de PI3K. La activación de la AMPK quinasa en respuesta a la privación de energía, tal como baja glucosa o aminoácidos, conduce a la activación del complejo TSC1/TSC2 y a la regulación negativa de mTOR. Mecanismos similares explican la supresión de mTOR por la hipoxia y la señalización de Wnt. Por lo tanto, TSC1/TSC2 sirve como punto de integración de diversas señales celulares que

convergen en la regulación de mTOR. Una vez activado, el complejo mTORCI fosforila dos sustratos clave, 4EBP1 y S6 quinasa. La 4EBP1 fosforilada se une a los factores de iniciación ribosómicos y la S6 quinasa activada fosforila la proteína ribosómica S6. El resultado neto es la estimulación de la traducción dependiente de protección y de la síntesis de proteínas que se requieren para la entrada en la fase de síntesis de ADN del ciclo celular. mTORC1 se ve, por lo tanto, como un supervisor de la progresión del ciclo celular, integrando señales de crecimiento extracelular y el estado de energía para decidir si la célula tiene un entorno adecuado para la proliferación. El complejo mTORC2 no regula la traducción, sino que activa la AKT mediante fosforilación, lo que conduce a una activación adicional de mTOR así como de sustratos tales como BAD y FOXO que estimulan la supervivencia celular. Las proteínas activadas por mTOR promueven varios signos distintivos del cáncer, tales como el crecimiento y proliferación celular, la angiogénesis y la bioenergética. Una vez que mTOR actúa como un interruptor neoplásico que se activa con frecuencia por muchas mutaciones encontradas en el cáncer, la inhibición de mTOR ofrece una estrategia prometedora para la terapia del cáncer. Dado que la vía de mTOR se desregula en un cierto número de cánceres, se anticipa que los inhibidores de mTOR tendrán amplia aplicación terapéutica a través de muchos tipos de tumores.

Por lo tanto, en algunos tumores, el uso como diana de PI3-Kα y mTOR puede proporcionar beneficios adicionales en comparación cone el uso selectivo de PI3-Kα. Existe la necesidad de proporcionar nuevos inhibidores de PI3-Kα y/o inhibidores duales de PI3-Kα/mTOR que son buenos candidatos a fármacos. Deben estar biodisponible, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de Fórmula (I)



(I)

o una sal del mismo,

en la que:

R^1 es H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) o heteroarilo (C_2 a C_9), en el que dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) o heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es H, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^{8a}R^{8b})$, alquilo ($C_1$ a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) o heteroarilo (C_2 a C_9) en el que dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) o heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^3 es H o alquilo (C_1 a C_3);
R y R^4 son independientemente H, halo, ciano o alquilo (C_1 a C_6);
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) en el que dicho alquilo (C_1 a C_6) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR_{8a}R_{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_1 a C_6), alquinilo (C_1 a C_6), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_1 a C_6), alquinilo (C_1 a C_6), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) cicloheteroalquilo, arilo (C_6 a C_{14}) o heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a

C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_1 a C_6), alquinilo (C_1 a C_6), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$ $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

Un aspecto de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en la que R^1 es alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), o cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), en el que dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}) o cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que R^2 es heteroarilo (C_2 a C_9) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que R^3 es hidrógeno.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que R^4 es hidrógeno.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que R es hidrógeno.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del, en el que R^5 es hidrógeno.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que R^5 es metilo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alcoxi (C_1 a C_6), arilo (C_6 a C_{14}), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$ o $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6) o arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10}.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que cada R^7 es independientemente alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10}.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10}.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10}.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que cada R^{10} es independientemente -OH, CF_3, ciano, arilo (C_6 a C_{14}), o $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que R, R^3 y R^4 son hidrógeno y R^2 es heteroarilo (C_2 a C_9) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que R, R^3 y R^4 son hidrógeno y R^5 es metilo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que R, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito

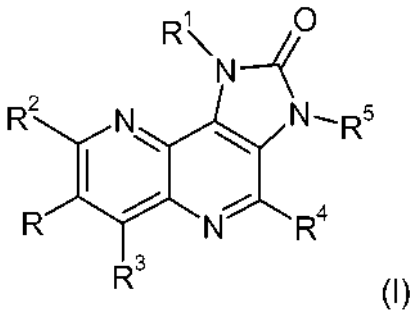
anteriormente o una sal del mismo, en el que R, R^3 y R^4 son hidrógeno y R^1 es alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}) o cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), en el que dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}) o cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que R, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^2 es heteroarilo (C_2 a C_9) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 y R^5 es hidrógeno o metilo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que R, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^2 es heteroarilo (C_2 a C_9) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6, R^5 es hidrógeno o metilo, y R^1 es alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), o cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), en el que dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}) o cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo, en el que R^1 es alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}) o cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), en el que dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}) o cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6; R, R^3 y R^4 son hidrógeno; R^2 es heteroarilo (C_2 a C_9) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6; R^5 es hidrógeno o metilo; cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alcoxi (C_1 a C_6), arilo (C_6 a C_{14}), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$ o $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6) o arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10}; cada R^7 es independientemente alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10}; R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10}; cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10}; cada R^{10} es independientemente -OH, CF_3, ciano, arilo (C_6 a C_{14}), o $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$; y R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H o alquilo (C_1 a C_6).

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I),



(I)

en la que:

R^1 es H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) o heteroarilo (C_2 a C_9), en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es H, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^{8a}R^{8b})$, alquilo ($C_1$ a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) o heteroarilo (C_2 a C_9), en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^3 es H o alquilo (C_1 a C_3);
R y R^4 son independientemente H, halo, ciano o alquilo (C_1 a C_6);
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10}; cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};

cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que:

R^1 es alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) o heteroarilo (C_2 a C_9), en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R_1, R^3 y R^4 son H;
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10}; cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que:

R^1 es alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) o heteroarilo (C_2 a C_9), en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es arilo (C_6 a C_{14}), quinolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, pirazolopiridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R_1, R^3 y R^4 son H;
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};

cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}CO)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que:

R^1 es arilo (C_6 a C_{14}) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R, R^3 y R^4 son H;
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que:

R^1 es arilo (C_6 a C_{14}) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es arilo (C_6 a C_{14}), quinolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, pirazolopiridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R, R^3 y R^4 son H;
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un

grupo R^{10};
cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que:

R^1 es cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R, R^3 y R^4 son H;
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10}; cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que:

R^1 es cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es arilo (C_6 a C_{14}), quinolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, pirazolopiridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R, R^3 y R^4 son H;
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8),

cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que:

R^1 es piperidinilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es arilo (C_6 a C_{14}), quinolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, pirazolopiridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R, R^3 y R^4 son H;
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que:

R^1 es piperidinilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es arilo (C_6 a C_{14}), quinolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, pirazolopiridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R, R^3 y R^4 son H;
R^5 es H o $-CH_3$;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{s8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un

grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que:

R^1 es cicloalquilo (C_3 a C_8), opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R, R^3 y R^4 son H;
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que:

R^1 es cicloalquilo (C_3 a C_8), opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es arilo (C_6 a C_{14}), quinolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, pirazolopiridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R, R^3 y R^4 son H;
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un

grupo R^{10};
cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R^1 es ciclohexilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que:

R^1 es alquilo (C_1 a C_6), opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R, R^3 y R^4 son H;
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10}; cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R^1 es alquilo (C_1 a C_6), opcionalmente sustituido con -OH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R^1 es 2-hidroxi-1-metiletilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que:

R^1 es alquilo (C_1 a C_6), opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;

R^2 es arilo (C_6 a C_{14}), quinolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, pirazolopiridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R, R^3 y R^4 son H;
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$ $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R^1 es alquilo (C_1 a C_6), opcionalmente sustituido con -OH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R^2 es quinolinilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R^2 es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R^2 es pirimidinilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R^2 es pirazolilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R^2 es indolilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R^2 es pirazolopiridinilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R^2 es indazolilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R^2 es arilo (C_6 a C_{14}) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, que se selecciona entre el grupo que consiste en: 2-metil-2-[4-(2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il)fenil]propanonitrilo; 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il)fenil]propanonitrilo; 2-{4-[8-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il]fenil}-2-metilpropanonitrilo; 2-{4-[8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il]fenil}-2-metilpropanonitrilo; 2-metil-2-{4-[8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il]fenil}propanonitrilo; 2-metil-2-{4-[3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il]fenil}propanonitrilo; 2-(4-(8-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo; 2-(4-(8-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)

-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo; 2-(4-(8-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo; 2-(4-(8-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo; 2-(4-(8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo; 2-metil-2-{4-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,5,9-tetraaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il]-fenil}-propionitrilo; 4-(2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo; 4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo; 1-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-(1-propionilpiperidin-4-il)-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de metilo; N-metil-4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxamida; N-etil-4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxamida; 1-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de etilo; 4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo; 3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-bencil-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 2-{4-[8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-il}acetamida; 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-8-quinolin-3-il-1-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 4-[8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]-N-metilpiperidin-1-carboxamida; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-[1-(2-metilalanil)piperidin-4-il]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona;

8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; trans-4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]ciclohexanocarboxamida; 1-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 2-{4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-il}-N,N-dimetilacetamida; 3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1-(-pirimidin-2-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 2-{4-[3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-il}acetamida; 1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; N-metil-4-[3-metil-8-(6-metilpirid-in-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-carboxamida; 4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]-N-metilpiperidin-1-carboxamida; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 2-{4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-il}acetamida; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-[trans-4-(metilamino)ciclohexil]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 4-{8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il}-N-metilpiperidin-1-carboxamida; 4-{8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il}piperidin-1-carboxamida; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo

[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(2-aminopirimidin-5-il)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-{1-[(2R)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; y N-metil-4-[3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-carboxamida o una sal del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, que se selecciona entre el grupo que consiste en:1-(1-acetilpiperidm-4-il)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-[trans-4-(metilamino)ciclohexil]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]-N-metilpiperidin-1-carboxamida; N-metil-4-[3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-carboxamida; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(2-aminopirimidin-5-il)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(metoxiacetil)piperidm-4-il]-8-(2-metoxipirimidm-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; trans-4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]ciclohexanocarboxamida; N-metil-4-[3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-carboxamida; 3-metil-1-[1-(2-metil-alanil)piperidin-4-il]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(2-aminopirimidin-5-il)-1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(1H-indol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-8-(1H-indol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(6-aminopiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{4-[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-8-il]fenil}-3-metilurea; H4-(1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidm-4-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-8-il)fenil]-3-metilurea; 1-{4-[1-(1-glicobilpiperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-8-il]fenil}-3-metilurea; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1,3-dihidro-2H-

imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-quinolin-5-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-quinolin-5-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(1H-pirazob[3,4-b]piridin-4- il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidm-4-il)-3-metil-8-(1H-pirazob[3,4-b]piridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicobilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperi- din-4-il)-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona;1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2R)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(metoxiacetil)piperidm-4-il]-3-metil-8-(1H-pirazob[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicobilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-piperidin-4-il-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 4-(8-{4-[(etilcarbamoil)amino]fenil}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidine-1-carboxilato de *terc*-butilo; 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(2-piperazin-1-iletil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(1H-indazol-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1, 3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(2-metoxietil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(3-metoxipropil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(4-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(4-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(4-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(3-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(3-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(3-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(2-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; y 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; o una sal del mismo.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, que se selecciona entre el grupo que consiste en 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; y 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización más es cualquiera de los aspectos descritos anteriormente junto con cualquiera de los otros aspectos descritos anteriormente que no sean incompatibles entre ellos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto como se ha descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un método para tratar el crecimiento celular anormal, o cualquier enfermedad o afección mediada por PI3-Kα y/o mediada por PI3-Kα/mTOR, en un mamífero en necesidad de la misma, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en una realización el crecimiento celular anormal es canceroso. En una realización más, el crecimiento celular anormal es no canceroso.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de inhibición de la actividad enzimática de PI3-Kα y/o PI3-Ka/mTOR, que comprende poner en contacto una enzima PI3-Kα y/o PI3-Ka/mTOR con una cantidad inhibidora de PI3-Kα y/o inhibidora de PI3-Kα/mTOR de al menos un compuesto como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere al uso de cualquiera de los compuestos como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero. La presente invención también se refiere al uso de cualquiera de los compuestos como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero

en el que el crecimiento celular anormal es canceroso o no canceroso. En una realización, el crecimiento celular anormal es canceroso. En otra realización, el crecimiento celular anormal es no canceroso.

La presente invención también se refiere a procedimientos de preparación de los compuestos como se describe en el presente documento usando los procedimientos como los mostrados en los ejemplos específicos en el presente documento y en los procedimientos sintéticos generales como se describe en el presente documento.

La presente invención también se refiere a cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso como un medicamento. La presente invención también se refiere al uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anormal.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, las expresiones "que comprende" y "que incluye" se usan en su sentido abierto, no limitante.

Los términos "halo" y/o "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se define para incluir hidrocarburos alifáticos saturados que incluyen cadenas lineales y cadenas ramificadas. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Más preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término "alquilo (C_1-C_6)", así como los restos alquilo de otros grupos denominados en el presente documento (por ejemplo, alcoxi (C_1-C_6)), se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo (C_1 a C_6) incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y similares. Los términos "Me" y "metilo", como se usan en el presente documento, significan un grupo $-CH_3$. Los términos "Et" y "etilo", como se usan en el presente documento, significan un grupo $-C_2H_5$.

El término "alquenilo (C_2 a C_8)", como se usa en el presente documento, significa un resto alquilo que comprende de 2 a 8 carbonos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. El doble enlace carbono-carbono en dicho grupo puede estar en cualquier lugar a lo largo de la cadena de 2 a 8 carbonos que dará como resultado un compuesto estable. Tales grupos incluyen los isómeros E y Z de dicho resto alquenilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, alilo y pentenilo. El término "alilo,", como se usa en el presente documento, significa un grupo $-CH_2CH=CH_2$. El término, "C(R)=C(R)", como se usa en el presente documento, representa un doble enlace carbono-carbono en el que cada carbono se sustituye con un grupo R.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquinilo (C_2 a C_8)" significa un resto alquilo que comprende de 2 a 8 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El triple enlace carbono-carbono en dicho grupo puede estar en cualquier lugar a lo largo de la cadena de 2 a 8 carbonos que dará como resultado un compuesto estable. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, etino, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexina, 2-hexina y 3-hexina.

El término "alcoxi (C_1 a C_8)", como se usa en el presente documento, significa un grupo O-alquilo en el que dicho grupo alquilo contiene de 1 a 8 átomos de carbono y es lineal, ramificado o cíclico. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propiloxi, iso-propiloxi, n-butoxi, iso-butoxi, *terc*-butoxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

El término "arilo (C_6 a C_{14})", como se usa en el presente documento, significa un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, fenilo o naftilo. Los términos "Ph" y "fenilo,", como se usa en el presente documento, significan un grupo $-C_6H_5$. El término "bencilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo $-CH_2C_6H_5$.

"Heteroarilo (C_2 a C_9)", como se usa en el presente documento, significa un grupo heterocíclico aromático que tiene un total de 5 a 10 átomos en su anillo, y que contiene de 2 a 9 átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, S y N, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo C_2 a C_9 pueden estar unidos a C o unidos a N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo obtenido a partir de pirrolo puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo obtenido a partir de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C).

"Cicloheteroalquilo (C_2 a C_9)", como se usa en el presente documento, significa un grupo no aromático, monocíclico, bicíclico, tricíclico, espirocíclico o tetracíclico que tiene un total de 4 a 13 átomos es su sistema de anillo, y que contiene

de 2 a 9 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, S y N, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Además, tales grupos cicloheteroalquilo C_2 a C_9 pueden contener un sustituyente oxo en cualquier átomo disponible que dará como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, dicho grupo puede contener un átomo oxo en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Tal grupo más de un sustituyente oxo si es químicamente factible. Además, debe entenderse que cuando tal grupo cicloheteroalquilo C_2 a C_9 contiene un átomo de azufre, dicho átomo de azufre puede oxidarse con uno o dos átomos de oxígeno para proporcionar ya sea un sulfóxido o una sulfona. Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 4 miembros es azetidinilo (obtenido a partir de azetidina). Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 5 miembros es pirrolidinilo. Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 6 miembros es piperidinilo. Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 9 miembros es indolinilo. Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 10 miembros es 4H-quinolizinilo. Ejemplos adicionales de tales grupos cicloheteroalquilo C_2 a C_9 incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilquinolizinilo, 3-oxopiperazinilo, 4-metilpiperazinilo, 4-etilpiperazinilo y 1-oxo-2,8,diazaespiro[4,5]dec-8-ilo.

La expresión "grupo cicloalquilo (C_3 a C_8)" significa una estructura de anillo saturado, monocíclico, condensado, espirocíclico o policíclico que tiene un total de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

La expresión "cicloalquenilo (C_5 a C_8)" significa unas estructuras de anillo insaturado, monocíclico, condensado, espirocíclico que tienen un total de 5 a 8 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo.

El término ciano" se refiere a un grupo -C=N.

Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo en el que R es hidrógeno.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo y un -O-cicloalquilo, como se define en el presente documento.

Un "alcoxicarbonilo" se refiere a un -C(O)OR.

Un grupo "alquilaminoalquilo" se refiere a un grupo -alquil-NR-alquilo.

Un grupo "alquilsulfonilo" se refiere a un -SO_2alquilo.

Un grupo "amino" se refiere a un grupo -NH_2 o un -NRR'.

Un grupo "aminoalquilo" se refiere a un grupo -alquil-NRR'.

Un aminocarbonilo se refiere a un –C(O)NRR'.

Un grupo "arilalquilo" se refiere a -alquilarilo, en el que el alquilo y arilo se definen en el presente documento.

Un grupo "ariloxi" se refiere a un grupo -O-arilo y un -O-heteroarilo, como se define en el presente documento.

Un "ariloxicarbonilo" se refiere un -C(O)Oarilo.

Un grupo "arilsulfonilo" se refiere a un -SO_2arilo.

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo -C(O)NRR'.

Un grupo "carbonilo" se refiere a un -C(O)R.

Un grupo "C-carboxilo" se refiere a un grupo -C(O)OR.

Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxilo en el que R es hidrógeno.

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo -CN.

Un grupo "dialquilamionalquilo" se refiere a un grupo -(alquil)N(alquilo)$_2$.

Un grupo "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo "heteroalicicloxi" se refiere a un grupo heteroalicíclico-O con heteroalicíclico como se define en el presente documento.

Un grupo "heteroariloxilo" se refiere a un grupo heteroaril-O con heteroarilo como se define en el presente documento.

Un grupo "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo -R'C(O)NR.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo -ROC(O)NR-.

Un grupo "nitro" se refiere a un grupo $-NO_2$.

Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo $-NR-S(O)_2R$.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo ROC(S)NR'.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo -OC(O)NRR'.

Un grupo "O-carboxilo" se refiere a un grupo RC(O)O.

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo -OC(S)NRR'.

Un grupo "oxo" se refiere a un resto carbonilo tal que alquilo sustituido con oxo se refiere a un grupo cetona.

Un "grupo perfluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de flúor.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un grupo $-P(O)(OR)_2$.

Un grupo "sililo" se refiere a un grupo $-Si(R)_3$.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(O)_2NR-$.

Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo -S(O)R.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(O)_2R$.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo -C(=S)-R.

Un grupo "trihalometanocarbonilo" se refiere a un grupo $Z_3CC(O)$, en el que Z es halógeno.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(O)_2NR-$.

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo $Z_3CS(O)_2$.

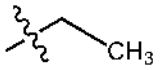
Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo $-CZ_3$.

Un grupo "C-carboxilo" se refiere a un grupo -C(O)OR.

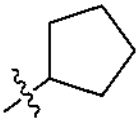
De acuerdo con un convenio usada en la técnica, el símbolo

se usa en fórmulas estructurales en el presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal. De acuerdo con otro convenio, en algunas fórmulas estructurales, en el presente documento los átomos de carbono y sus átomos de hidrógeno unidos no están explícitamente representados, por ejemplo,

representa un grupo metilo,



representa un grupo etilo



representa un grupo ciclopentilo, etc.

El término "sustituido", significa que el grupo o resto específico porta uno o más sustituyentes. La expresión "sin sustituir", significa que el grupo específico no porta sustituyentes. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo específico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Debe apreciarse que en los compuestos de la presente invención cuando se dice que un grupo está "sin sustituir" o está "sustituido" con menos grupos de los que llenarían las valencias de todos los átomos en el compuesto, las valencias restantes en dicho grupo se llenan de hidrógeno. Por ejemplo, si un grupo arilo C_6, también llamado "fenilo" en el presente documento, está sustituido con un sustituyente adicional, un experto ordinario en la materia entenderá que dicho grupo tiene 4 posiciones abiertos en los átomos de carbono del anillo arilo C_6 (6 posiciones iniciales, menos una a la que se une el resto del compuesto de la presente invención, menos un sustituyente adicional, para dejar 4). En tales casos, los restantes 4 átomos de carbono se unen cada uno a un átomo de hidrógeno para llenar sus valencias. De forma análoga, si un grupo arilo C_6 en los presentes compuestos se dice que están "disustituidos", un experto ordinario en la materia entenderá que significa que el arilo C_6 tiene 3 átomos de carbono restantes que están sin sustituir. Los tres átomos de carbono sin sustituir están cada uno unidos a un átomo de hidrógeno para llenar sus valencias.

Como se usa en el presente documento, las expresiones ""Fórmula I" y "Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos" se definen para incluir todas las formas del compuesto de Fórmula I, que incluyen hidratos, solvatos, isómeros, que incluyen estereoisómeros, tautómeros y versiones isotópicamente marcadas de los mismos, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos, metabolitos y profármacos de los mismos.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero difieren con respecto a la disposición de sus átomos o grupos en el espacio. En particular, el término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles el uno del otro. Los términos "racémico" o "mezcla racémica", como se usa en el presente documento, se refieren a una mezcla 1:1 de enantiómeros de un compuesto particular. El término "diastereómeros", por otra parte se refiere a la relación entre un par de estereoisómeros que comprende dos o más centros asimétricos y no son imágenes especulares el uno del otro.

El término "solvato", se usa para describir un complejo molecular entre compuestos de la presente invención y moléculas disolventes. Los ejemplos de solvatos incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención junto con agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o mezclas de los mismos. El término "hidrato" puede usarse cuando dicho disolvente es agua. Se contempla específicamente que en la presente invención una molécula disolvente puede asociarse con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hidrato. Además, se contempla especialmente que en la presente invención, más de una molécula disolvente puede asociarse con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un dihidrato. Además, se contempla específicamente que en la presente invención menos de una molécula disolvente puede asociarse con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hemihidrato. Además, los solvatos de la presente invención se contemplan como solvatos de compuestos de la presente invención que retienen la eficacia biológica de la forma no hidratada de los compuestos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa una sal de un compuesto de la presente invención que retiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres de los derivados específicos y que no son biológica o de otro modo indeseables. La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden presentarse en los compuestos de Fórmula I.

La expresión "formulación farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa una combinación de un compuesto de la invención o una sal o solvato del mismo, y un portador, diluyente y/o excipiente o excipientes que son compatibles con un compuesto de la presente invención, y que no es nocivo para el receptor del mismo. Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante procedimientos conocidos para los expertos ordinarios en la materia. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse con los excipientes, diluyentes o portadores comunes, y se forman en comprimidos, cápsulas y similares. Ejemplos de excipientes,

diluyentes y portadores que son adecuados para tales formulaciones incluyen los siguientes: rellenadores y extendedores, tales como almidón, azúcares, manitol y derivados silicios; agentes aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinil pirrolidona; agentes humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como povidona, almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, goma de agar, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; agentes para retardar la disolución, tal como parafina; aceleradores de la resorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes tensioactivos, tales como alcohol cetílico, monoestearato de glicerol; portadores adsorbentes, tales como caolina y bentonita; y lubricantes, tales como talco, estearato de calcio y magnesio y polietilenglicoles sólidos. Las formas farmacéuticas finales pueden ser píldoras, comprimidos, polvos, pastillas para chupar, sobrecitos, obleas o polvos envasados estériles y similares, dependiendo del tipo de excipiente usado. Además, se contempla especialmente que las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden contener más de un principio activo. Por ejemplo, tales formulaciones pueden contener más de un compuesto de acuerdo con la presente invención. Como alternativa, tales formulaciones pueden contener uno o más compuestos de la presente invención y no o más agentes adicionales que reducen el crecimiento celular anormal.

Las expresiones "que inhiben" y "que modulas" la actividad de PI3-Kα y/o PI3-Kα/mTOR significa que inhiben o que modulan la enzima PI3-Kα y/o la PI3-Kα y enzimas mTOR o ya sea in vitro o *in vivo,* tal como en un mamífero, tal como un ser humano, poniendo en contacto la enzima PI3-Kα y/o la PI3-Kα y enzimas mTOR con una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, que afectará a tales inhibiciones o modulaciones.

La expresión "cantidad que inhibe PI3-Kα", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, requerido para inhibir la actividad enzimática de PI3-Kα *in vivo,* tal como en un mamífero o in vitro. La cantidad de tales compuestos requeridos para causar tal inhibición puede determinarse sin experimentación indebida usando procedimientos descritos en el presente documento y los conocidos por los expertos ordinarios en la materia.

La expresión "cantidad que inhibe PI3-Kα/mTOR", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, requerido para inhibir la actividad enzimática de PI3-Kα y mTOR *in vivo,* tal como en un mamífero o in vitro. La cantidad de tales compuestos requeridos para causar inhibición puede determinarse sin la experimentación indebida usando procedimientos descritos en el presente documento y los conocidos por los expertos ordinarios en la materia.

La expresión "que inhibe la actividad de la enzima PI3-Kα", como se usa en el presente documento, significa disminuir la actividad o el funcionamiento de la enzima PI3-Kα ya sea in vitro o *in vivo,* tal como en un mamífero, tal como un ser humano, poniendo en contacto la enzima con un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

La expresión "que inhibe la actividad de la enzima PI3-Kα/mTOR", como se usa en el presente documento, significa disminuir la actividad o el funcionamiento de las enzimas PI3-Kα y mTOR ya sea in vitro o *in vivo,* tal como en un mamífero, tal como un ser humano, poniendo en contacto las enzimas con un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

El término "PI3-Kα" como se usa en el presente documento significa PI3-Kα o mutaciones de la misma o cualquiera de las variantes de corte y empalme isomórficas de PI3-Kα conocidas.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad del compuesto que se administra que mitigará hasta cierto punto uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. En referencia al tratamiento de cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir (es decir, ralentizando hasta cierto punto, preferentemente deteniendo) la metástasis tumoral, (3) inhibir hasta cierto punto (es decir, ralentizando hasta cierto punto, preferentemente deteniendo) el crecimiento tumoral, y/o, (4) mitigar hasta cierto punto (o, preferentemente, eliminando) uno o más síntomas asociados con el cáncer. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz,", como se usa en el presente documento, significa una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, que, cuando se administra a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define en el presente documento. Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, es una cantidad suficiente para modular o inhibir la actividad de la enzima PI3-Kα y/o enzimas PI3-Kα/mTOR tal que una enfermedad, afección que está mediada por la actividad de la enzima PI3-Kα y/o enzimas PI3-Kα/mTOR se reduce o alivia.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" en referencia a un crecimiento celular anormal o a cualquier enfermedad o afección mediada con PI3-Kα y/o PI3-Kα/mTOR, en un mamífero, particularmente un ser humano, incluyen: (i) prevenir la enfermedad o afección que sucede en un sujeto que puede estar predispuesto a la afección, tal que el tratamiento constituye un tratamiento profiláctico para la afección patológica; (ii) modular o inhibir la enfermedad o afección, es decir, que detiene su desarrollo; (iii) mitiga la enfermedad o afección, es decir, que causa la regresión de la enfermedad o afección; o (iv) mitiga y/o alivia la enfermedad o afección o los síntomas resultantes de la enfermedad o afección, por ejemplo, libera una respuesta inflamatoria sin abordar la enfermedad o afección subyacente. Con

respecto al crecimiento celular anormal, tal como cáncer, estos términos simplemente significan que la esperanza de vida de un individuo afectado con crecimiento celular anormal aumentará o que se reducirán uno o más de los síntomas de la enfermedad. El término "tratando", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar como "tratamiento" como se ha definido inmediatamente antes. El término "tratando" también incluye el tratamiento del adyuvante y neo-adyuvante del sujeto.

Las expresiones "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se usan intercambiablemente en esta solicitud.

"Crecimiento celular anormal", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores (por ejemplo, pérdida de la inhibición de contacto). El crecimiento celular anormal puede ser benigno (no canceroso) o maligno (canceroso). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando PI3-Kα y/o PI3-Kα/mTOR; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce PI3-Kα y/o PI3-Kα/mTOR; (4) cualquiera de los tumores que proliferan por PI3-Kα y/o PI3-Kα/mTOR; (5) cualquiera de los tumores por activación aberrante de PI3-Kα y/o PI3-Kα/mTOR; y (6) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación aberrante de PI3-Kα y/o PI3-Kα/mTOR.

Como se usa en el presente documento "cáncer" se refiere a cualquier crecimiento maligno y/o invasivo o tumor causado por el crecimiento celular anormal. Como se usa en el presente documento "cáncer" se refiere a tumores sólidos denominados para el tipo de células que los forman, cáncer sanguíneo, médula ósea o sistema linfático. Ejemplos de tumores sólidos incluyen, pero no se limitan a sarcomas y carcinomas. Ejemplos de cánceres sanguíneos incluyen, pero no se limitan a leucemias, linfomas y mieloma. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a un cáncer primario que se origina en un sitio específico en el cuerpo, un cáncer metastásico que se ha diseminado desde el lugar en el que comenzó a otras partes del cuerpo, una recurrencia del cáncer primario original después de la remisión, y un segundo cáncer primario que es un nuevo cáncer primario en una persona con un historial de cáncer previo de diferente tipo de éste último.

Como se usa en el presente documento, la expresión "terapia de combinación" se refiere a la administración de un compuesto de Fórmula I junto con al menos un agente farmacéutico o medicinal adicional (por ejemplo, un agente anticancerígeno), ya sea secuencial o simultáneamente.

Descripción detallada

1. Compuestos de Fórmula I

Los compuestos de la presente invención son útiles para modular o inhibir la actividad de PI3-Kα y/o PI3-Kα/mTOR. Por consiguiente, estos compuestos son útiles para la prevención y/o tratamiento de estados de enfermedad asociados con el crecimiento anormal, tal como cáncer, solo o junto con otros agentes cancerígenos.

En una realización, la invención también se refiere a los compuestos descritos en la sección Ejemplos de la solicitud objeto y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Sales de los compuestos de Fórmula I

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de Fórmula I pueden existir en forma de sales, por ejemplo, sales de adición de ácido y sales de adición de base de los compuestos de Fórmula I.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I que son de naturaleza básica son capaces de formar una gran diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos.

Ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, sales acetato, acrilato, bencenosulfonato, benzoato (tal como clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato y metoxibenzoato), bicarbonato, bisulfato, bisulfito, bitartrato, borato, bromuro, butina-1,4-dioato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, caproato, caprlato, clavulanato, citrato, decanoato, diclorhidrato, dihidrogenofosfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, succinato de etilo, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, heptanoato, hexina-1,6-dioato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, γ-hidroxibutirato, yoduro, isobutirato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metafosfato, metano-sulfonato, metilsulfato, monohidrogenofosfato, mucato, napsilato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fenilacetatos, fenilo butirato, fenilpropionato, ftalato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propanosulfonato, propionato, propiolato, pirofosfato, pirosulfato, salicilato, estearato, subacetato, suberate, succinato, sulfato, sulfonato, sulfito, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a los animales, normalmente es deseable en la práctica, aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto de base libre

por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la última base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de esta invención pueden prepararse tratando el compuesto base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico seleccionado en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal del ácido deseada también puede precipitar de una solución de la base libre en un disolvente orgánico mediante la adición a la solución de un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos de los que forman sales de adición de ácido no tóxicos, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, , bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La invención también se refiere a sales de adición de base de los compuestos de Fórmula I. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales farmacéuticamente aceptables de bases de los compuestos de Fórmula I que son ácidos en la naturaleza son las que forman sales no tóxicas de de bases con tales compuestos. Tales sales no tóxicas de bases incluyen, pero sin limitación, las obtenidas a partir de tales cationes farmacológicamente aceptables, tales como cationes de metal alcalino (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalino térreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de de amina solubles en agua, tales como N-metilglucamina-(meglumina) y el alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicálcica.

Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I se conocen por un experto en la materia.

Si el compuesto inventivo es una base, la sal deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico, tal como p-ácido toluenosulfónico o ácido etanosulfónico o similares.

Si el compuesto inventivo es un ácido, la sal deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalino térreo o similar. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Los compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, pueden existir en formas insolvatadas y solvatadas. Cuando el disolvente o agua está unido estrechamente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o agua está débilmente unido, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de las condiciones de humedad y secado. En tales casos, la estereoquímica no será la norma.

Los compuestos de Fórmula I pueden existir como clatratos u otros complejos. Se incluyen dentro del ámbito de la invención complejos, tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que, en contraste a los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el hospedador se presentan cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos de la Fórmula I que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Haleblian (Agosto de 1975).

En el caso de los agentes que son sólidos, debe entenderse por los expertos en la materia que los compuestos inventivos, agentes y sales pueden existir en diferentes formas de cristal o polimórficas, todas las cuales se pretenden

que estén dentro del ámbito de la presente invención y las fórmulas especificadas.

3. Profármacos de los compuestos de Fórmula I

La invención también se refiere a profármacos de los compuestos de Fórmula I. Por lo tanto, determinados derivados de compuestos de Fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos, pueden convertirse en compuestos de Fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por leudación hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". La información adicional para el usp de profármacos puede encontrarse en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, mediante el reemplazo de las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de Fórmula I con determinados restos conocidos por los expertos en la materia como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos no limitantes de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) en el que el compuesto de Fórmula I contiene una funcionalidad de ácido carboxílico que se funcionaliza en un compuesto del grupo metabólicamente inestable, adecuado (ésteres, carbamatos, etc.) de Fórmula I (ii) en el que el compuesto de Fórmula I contiene una funcionalidad alcohol que se funcionaliza en un compuesto del grupo metabólicamente inestable, adecuado (éteres, ésteres, carbamatos, acetales, cetales, etc.) de Fórmula I; y
(iii) en el que el compuesto de Fórmula I contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria, o una amida que se funcionaliza en un grupo metabólicamente inestable, adecuado, por ejemplo, un compuesto del grupo hidrolizable (amidas, carbamatos, ureas, fosfonatos, sulfonatos, etc.) de Fórmula I .

Ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias anteriormente mencionada.

Además, determinados compuestos de Fórmula I pueden, por ellos mismos, actuar como profármacos de otros compuestos de Fórmula I.

También se incluyen dentro del ámbito de la invención, metabolitos de compuestos de Fórmula I, es decir, compuestos formados *in vivo* trasa la administración del profármaco.

4. Isómeros e isótopos de los compuestos de Fórmula I

Los compuestos de Fórmula I pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de Fórmula I pueden representarse en el presente documento usando una línea sólida (-), una cuña sólida ()o una cuña discontinua (). El uso de una línea sólida para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los estereoisómeros posibles se incluyen (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono. El uso de una cuña sólida o discontinua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que solo se incluye el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de Fórmula I puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea sólida para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se incluyen todos los estereoisómeros posibles. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se indica que los compuestos de Fórmula I pueden existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea sólida para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de Fórmula I y el uso de una cuña sólida o discontinua para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto pretende indicar que una mezcla de diastereómeros está presente.

Los estereoisómeros de Fórmula I incluyen isómeros cis y trans, isómeros ópticos, tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos de Fórmula I, que incluyen compuestos que muestran más de un tipo de isomería; y mezclas de los mismos (tal como racematos y pares diastereoméricos). También se incluyen sales de adición de ácido o de adición de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

Cuando se cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que dos formas de cristal se producen en cantidades equimolares, que comprenden cada una un enantiómero individual.

Los compuestos de la Fórmula I pueden presentar el fenómeno del tautomerismo e isomerismo estructural. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden existir en diversas formas tautoméricas, que incluyen la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Se incluyen todas las formas tautoméricas dentro del ámbito de los compuestos de Fórmula I. Los tautómeros se presentan como mezclas de un

conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, usualmente predomina un tautómero. Incluso aunque se puede describir un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula I.

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los citados en la Fórmula I anterior, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de Fórmula I incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl. Determinados compuestos isotópicamente marcados de Fórmula I, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Tritiado, es decir, ^{3}H, y carbono 14, es decir, ^{14}C, son isótopos particularmente preferidos por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede producir determinadas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de semi vida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos, e incluso pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula I pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones a continuación, mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo isotópicamente marcado.

5. Composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I

La invención también se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, composiciones farmacéuticas). Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente, al menos un agente medicinal o farmacéutico adicional. En una realización, el "al menos un agente medicinal o farmacéutico adicional" es un agente anticancerígeno como se describe a continuación.

El portador farmacéuticamente aceptable puede comprender un portador o excipiente farmacéutico convencional. Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargadores inertes, agua y diversos disolventes orgánicos (tal como hidratos y solvatos). Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico junto con diversos desintegrantes, tales como almidón, ácido algínico y determinados silicatos complejos con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y acacia. Además, agentes de lubricación, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco, a menudo son útiles para el procesamiento de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse en cápsulas llenas de gelatina blanda y dura. Los ejemplos no limitantes de materiales, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando las suspensiones o elixires acuosos se desean para la administración oral, el compuesto activo en el mismo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes y, si se desea, agentes de emulsificación o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

La composición farmacéutica pueden, por ejemplo, estar en una forma adecuada para la administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, suspensión de solución, para inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio.

Los ejemplos de formas de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, propilenglicol acuoso o solución de dextrosas. Tales formas de dosificación si se desea, pueden tamponarse adecuadamente.

La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación adecuada para la administración individual de la dosis precisa.

En una realización preferida la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas como se describe a continuación en cualquier forma farmacéutica reconocible como adecuada para el experto en la materia. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, inerte.

Para tratar o prevenir enfermedades o afecciones mediadas por PI3-Kα, se administra una composición farmacéutica de la invención en una formulación adecuada preparada combinando una cantidad terapéuticamente eficaz (es decir, una cantidad modulante, reguladora o inhibidora de PI3-Kα efectiva para lograr eficacia terapéutica) de al menos un compuesto de la presente invención (como un principio activo) con uno o más portadores farmacéuticamente adecuados, que pueden seleccionarse, por ejemplo, a partir de diluyentes, excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones farmacéuticas finales.

Los portadores farmacéuticos empleados pueden ser sólidos o líquidos. Ejemplos de portadores sólidos son, lactosa, sacarosa, talco, gelatina, goma de agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de portadores líquidos son, jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De forma análoga, las composiciones inventivas pueden incluir material retardante o de liberación temporal conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilmetacrilato o similar. Pueden añadirse aditivos o excipientes adicionales para lograr las propiedades de formulación deseadas. Por ejemplo, puede añadirse un potenciador biodisponible, tal como Labrasol, Gelucire o similar, o formulador, tal como CMC (carboxi-metilcelulosa), PG (propilenoglicol) o PEG (polietilenglicol). Puede añadirse Gelucire®, un vehículo semisólido que protege los principios activos de la luz, la humedad y la oxidación, por ejemplo, al preparar una formulación de cápsula.

Si se usa un portador, la preparación puede comprimirse, colocarse en una cápsula de gelatina dura en polvo o en forma de microgránulos, o se forma en trociscos o pastillas para chupar. La cantidad de portador sólido puede variar, pero generalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un portador líquido, la preparación puede ser en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, solución o suspensión inyectable estéril en una ampolla o vial o suspensión líquida no acuosa. Si se usa un portador semisólido, la preparación puede estar en forma de formulaciones de cápsula de gelatina dura o blanda. Las composiciones de la invención se preparan en forma de dosificación unitaria apropiada para el modo de administración, por ejemplo administración parenteral u oral.

Para obtener una forma de dosis soluble en agua estable, puede disolverse una sal de un compuesto de la presente invención en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, tal como una solución 0,3 M de ácido succínico o ácido cítrico. Si no se dispone de una forma de sal soluble, el agente puede disolverse en un co-disolvente adecuado o combinaciones de co-disolventes. Ejemplos de co-disolventes adecuados incluyen alcohol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polisorbato 80, glicerina y similares en concentraciones que oscilan entre 0 y 60 % del volumen total. En una realización ejemplar, un compuesto de la presente invención se disuelve en DMSO y se diluye con agua. La composición también puede estar en forma de una solución de una forma de sal del principio activo en un vehículo acuoso apropiado, tal como agua o solución salina isotónica o dextrosa.

La formulación pertinente depende de la ruta de administración seleccionada. Para la inyección, los agentes de los compuestos de la presente invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosal, se usan en las formulaciones penetrantes apropiadas para la barrera a permear. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los compuestos de la invención se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un sujeto a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse utilizando un excipiente sólido en mezcla con el ingrediente activo (agente), moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen: cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; Y almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

Los núcleos de la gragea están provistos de recubrimientos adecuados. Para ello se pueden utilizar soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, polivinilpirrolidona, gel de Carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de agentes activos.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de ajuste por empuje hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por empuje pueden contener los ingredientes activos en mezcla con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los agentes activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración. Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional.

Para la administración intranasal o por inhalación, los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención pueden suministrarse convenientemente en forma de una presentación en aerosol en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol

presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad dosificada. Las cápsulas y cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador y similares pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, pueden prepararse suspensiones de los agentes activos como suspensiones oleosas inyectables apropiadas. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de la presente invención también pueden formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble. Un vehículo farmacéutico para compuestos hidrófobos es un sistema co-disolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. El sistema co-disolvente puede ser un sistema co-disolvente VPD. VPD es una solución de alcohol bencílico al 3 % p/v, 8 % p/v del polisorbato 80 polipropileno no polar y 65 % p/v de polietilenglicol 300, completado en volumen en etanol absoluto. El sistema co-disolvente VPD (VPD: 5W) contiene VPD diluido 1: 1 con una disolución de dextrosa al 5 % en agua. Este sistema de codisolvente disuelve bien los compuestos hidrófobos, y por sí mismo produce baja toxicidad tras la administración sistémica. Las proporciones de un sistema co-disolvente se pueden variar adecuadamente sin destruir sus caracterıśticas de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes co-disolventes puede variar: por ejemplo, otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar del polisorbato 80; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden sustituir el polietilenglicol, por ejemplo polivinil pirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituirse por dextrosa.

Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos conocidos de vehículos o portadores de suministro para fármacos hidrófobos. También pueden emplearse determinados disolventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido, aunque usualmente a costa de una mayor toxicidad debido a la naturaleza tóxica del DMSO. Adicionalmente, los compuestos pueden suministrarse usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y se conocen por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación prolongada pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes en fase sólida o en gel adecuados. Estos portadores y excipientes pueden proporcionar una notable mejoría en la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles. Además, pueden usarse aditivos o excipientes, tales como Gelucire®, Capryol® Labrafi l® Labrasol® Lauroglicol®, Plurol®, Peceol® Transcutol® y similares.

Además, la composición farmacéutica puede incorporarse en un parche de piel para el suministro del fármaco directamente en la piel.

Se apreciará que las dosis reales de los agentes de esta invención variarán de acuerdo con el agente particular que se está usando, la composición particular formulada, el modo de administración y el sitio particular, huésped y enfermedad que se está tratando. Los expertos en la técnica que utilizan ensayos de determinación de dosis convencionales en vista de los datos experimentales para un compuesto dado pueden determinar las dosificaciones óptimas para un conjunto dado de condiciones. Para la administración oral, una dosis diaria ejemplar generalmente empleada será de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, con ciclos de tratamiento repetidos a intervalos apropiados.

Además, las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden contener un compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo, en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1500 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg.

Además, las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden contener un compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo, en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 95 % p/p, o de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 95 % p/p, o de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 75 % p/p, o de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 75 % p/p, o de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 75 p/p o de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 50 % p/p.

Los compuestos de la presente invención o sales o solvatos de los mismos, pueden administrarse a un mamífero que sufre un crecimiento celular anormal, tal como un ser humano, ya sea solo o como parte de una formulación farmacéuticamente aceptable, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día o incluso más frecuentemente.

Los expertos ordinarios en la materia entenderán que con respecto a los compuestos de la presente invención, la formulación farmacéutica particular, la dosificación y el número de dosis administradas al día a un mamífero que requiera tal tratamiento, son todas opciones dentro del conocimiento de un experto ordinario en la materia y puede determinarse sin la experimentación indebida.

La administración de los compuestos de Fórmula I puede efectuarse por cualquier procedimiento que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen rutas de administración orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (que incluyen intravenosa, subcutanea, intramuscular, intravascular o infusión), topical y rectal.

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, puede administrarse un solo bolo, puede administrarse varias dosis divididas en el tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los sujetos mamíferos a tratar; cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención está dictada y depende directamente de (a) las características únicas del agente quimioterapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular que se ha de alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la composición, tal como compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Por lo tanto, el experto en la materia apreciaría, basándose en la descripción proporcionada en el presente documento, que la dosis y el régimen de dosificación se ajustan de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas terapéuticas. Es decir, la dosis máxima tolerable puede establecerse fácilmente y también puede determinarse la cantidad eficaz que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente, así como los requisitos temporales para administrar cada agente para proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. Por consiguiente, aunque se ejemplifican algunos regímenes de dosis y administración, estos ejemplos no limitan en modo alguno la dosis y el régimen de administración que se pueden proporcionar a un paciente en la práctica de la presente invención.

Debe observarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección a aliviar, y pueden incluir dosis individuales o múltiples. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ser ajustados en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación expuestos son ejemplares y no se pretende que limiten el alcance o la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse basándose en parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Por lo tanto, la presente invención abarca la escalada de dosis intra-paciente como se determina por el experto en la materia. La determinación de dosificaciones y regímenes apropiados para la administración del agente quimioterapéutico son bien conocidos en la técnica relevante y se entendería que se abarcan por el experto en la materia una vez proporcionadas las enseñanzas descritas en el presente documento.

La cantidad del compuesto de Fórmula I administrada dependerá del sujeto a tratar, de la gravedad del trastorno o afección, de la velocidad de administración, de la disposición del compuesto y de la discreción del médico que prescribe. Sin embargo, una dosis eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, de manera preferente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto equivaldría a una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, de manera preferente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos

casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado pueden ser más adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis todavía mayores sin causar cualquier efecto secundario dañino, siempre que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día..

6. Uso terapéutico de los Compuestos de Fórmula I

Esta invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, que incluye un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la Fórmula (I), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anormal.

Los compuestos de Fórmula I son potentes inhibidores de PI3-Kα y por lo tanto están todos adaptados al uso terapéutico como agentes antiproliferativos (por ejemplo, cáncer), antitumor (por ejemplo, efecto contra tumores sólidos) en mamíferos, particularmente en seres humanos. En particular, los compuestos de Fórmula I son útiles en la prevención y tratamiento de una variedad de trastornos hiperproliferativos humanos que incluyen crecimiento celular anormal maligno y benigno.

Los compuestos, composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento son útiles para el tratamiento de cánceres, que incluyen pero sin limitación cánceres de:

sistema circulatorio, por ejemplo, el corazón (sarcoma [angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma], mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma), mediastino y pleura y otros órganos intratorácicos, tumores vasculares y tejido vascular asociado a tumores;
tracto respiratorio, por ejemplo, la cavidad nasal y el oído medio, los senos paranasales, la laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones tales como el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), el carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;
sistema gastrointestinal, por ejemplo, esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), gástrico, páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma) Adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma villoso, hamartoma, leiomioma);
tracto genitourinario, por ejemplo, riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y / o uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma , Carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma);
hígado, por ejemplo hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, tumores endocrinos pancreáticos (tales como feocromocitoma, insulinoma, tumor peptídico intestinal vasoactivo, tumor de células de islote y glucagonoma);
hueso, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma maligno de tumor de células gigantes, osteochronofroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;
sistema nervioso, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, cáncer de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cáncer cerebral (astrocitoma, meduloblastoma) , glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma);
sistema reproductivo, por ejemplo, ginecológico, útero (carcinoma endometrial), cervix (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma inclasificado], gtumores de células granulosa-tecal, tumore de células Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de falopio (carcinoma) y otros sitios asociados con los órganos genitales femeninos; placenta, pene, próstata, testículos y otros sitios asociados con los órganos genitales masculinos;
sistema hematológico, por ejemplo, sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno];
cavidad bucal, por ejemplo labio, lengua, goma, suelo de la boca, paladar y otras partes de la boca, glándula parótida y otras partes de las glándulas salivales, amígdalas, orofaringe, nasofaringe, seno piriforme, hipofaringe y otros sitios El labio, la cavidad oral y la faringe;
piel, por ejemplo, melanoma maligno, melanoma cutáneo, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides;

glándulas suprarrenales: neuroblastoma; y
otros tejidos, que incluyen tejidos conectivos y blandos, retroperitoneo y peritoneo, ojo, melanoma intraocular, y anexos, mama, cabeza o cuello, región anal, tiroides, paratiroides, glándulas suprarrenales y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasia maligna secundaria e inespecífica de los ganglios linfáticos, neoplasia maligna secundaria de los sistemas respiratorio y digestivo y neoplasia maligna secundaria de otros sitios

Más específicamente, ejemplos de "cáncer" cuando se usan en el presente documento en relación con la presente invención incluyen cáncer seleccionado de cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de cabeza o cuello, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de próstata, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

Aún más específicamente, ejemplos de "cáncer" cuando se usan en el presente documento en relación con la presente invención incluyen cáncer seleccionado entre cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de próstata, cáncer de la región anal o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En una realización de la presente invención las condiciones no cancerosas incluyen tales condiciones hiperplásicas, tales como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) e hiperplasia benigna de la próstata (por ejemplo, BPH).

7. Terapia de combinación de los compuestos de Fórmula I

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de Fórmula I pueden usarse junto con uno o más agentes anticancerígenos adicionales que se describen a continuación. Cuando se usa una terapia de combinación, pueden administrarse secuencial o simultáneamente uno o más agentes anticancerígenos adicionales con el compuesto de la invención. En una realización, se administra el agente anticancerígeno adicional a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente anticancerígeno adicional se administra al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, se administra el agente anticancerígeno adicional al mamífero (por ejemplo, un ser humano) simultáneamente con la administración del compuesto de la invención.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, que incluye un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula I, como se ha definido anteriormente (que incluye hidratos, solvatos y polimorfos de dichos compuesto o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), junto con uno o más (preferentemente de uno a tres) agentes anticancerígenos seleccionados entre el grupo que consiste en agentes antiangiogenesis e inhibidores de la transducción de la señal y un portador farmacéuticamente aceptable, en el que las cantidades del agente activo y la combinación de agentes anticancerígenos cuando se toman como una totalidad es terapéuticamente eficaz para el tratamiento de dicho crecimiento celular anormal.

En una realización de la presente invención el agente anticancerígeno usado junto con un compuesto de Fórmula I y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento es un agente antiangiogenesis (por ejemplo, un agente que detiene tumores a partir del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos). Ejemplos de agentes antiangiogenesis incluyen por ejemplo inhibidores de VEGF, inhibidores de VEGFR, inhibidores de TIE-2, inhibidores de PDGFR, inhibidores de la angiopoyetina, inhibidores de PKCβ, inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa II), integrinas (alfa-v/beta-3), inhibidores de MMP-2 (matriz-metaloprotienasa 2) e inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloprotienasa 9).

Los agentes antiangiogenesis preferidos incluyen sunitinib (Sutent™), bevacizumab (Avastin™), axitinib (AG 13736), SU 14813 (Pfizer) y AG 13958 (Pfizer).

Agentes antiangiogenesis adicionales incluyen vatalanib (CGP 79787), Sorafenib (Nexavar™), pegaptanib octasodio (Macugen™), vandetanib (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ranibizumab (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), tetratiomolibdato (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), telatinib (BAY 57-9352) y CP-868,596 (Pfizer).

Otros agentes antiangiogenesis incluyen enzastaurina (LY 317615), midostaurian (CGP 41251), perifosina (KRX 0401), teprenona (Selbex™) y UCN 01 (Kyowa Hakko).

Otros ejemplos de agentes antiangiogenesis que pueden usarse junto con un compuesto de Fórmula I y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen celecoxib (Celebrex™), parecoxib (Dynastat™), deracoxib (SC 59046), lumiracoxib (Preige™), valdecoxib (Bextra™), rofecoxib (Vioxx™), iguratimod (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) y etoricoxib (Arcoxia™).

Otros agentes antiangiogenesis incluyen exisulind (Aptosyn™), salsalato (Amigesic™), diflunisal (Dolobid™),

ibuprofen (Motrin™), cetoprofeno (Orudis™), nabumetona (Relafen™), piroxicam (Feldene™), naproxeno (Aleve™, Naprosyn™), diclofenac (Voltaren™), indometacina (Indocin™), sulindac (Clinoril™), tolmetina (Tolectin™), etodolaco (Lodine™), ketorolaco (Toradol™) y oxaprozina (Daypro™).

Otros agentes antiangiogenesis incluyen ABT 510 (Abbott), apratastat (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), inciclinide (Metastat™) y PCK 3145 (Procyon).

Otros agentes antiangiogenesis incluyen acitretina (Neotigason™), plitidepsina (aplidine™), cilengtido (EMD 121974), combretastatina A4 (CA4P), fenretinida (4 HPR), halofuginona (Tempostatin™), Panzem™ (2-metoxiestradiol), PF-03446962 (Pfizer), rebimastat (BMS 275291), catumaxomab (Removab™), lenalidomida (Revlimid™), escualamina (EVIZON™), talidomida (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522) y ácido zoledrónico (Zometa™).

En otra realización el agente anticancerígeno se llama inhibidor de transducción de señal (por ejemplo, que inhibe los medios por los que las moléculas reguladoras que gobiernan los procedimientos fundamentales del crecimiento celular, diferenciación y supervivencia, comunicada dentro de la célula). Los inhibidores de transducción de señal incluyen moléculas pequeñas, anticuerpos y moléculas antisentido. Los inhibidores de transducción de señal incluyen, por ejemplo inhibidores de cinasa (por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa o inhibidores de serina/treonina cinasa) e inhibidores del ciclo celular. Más específicamente los inhibidores de transducción de señal incluyen, por ejemplo, inhibidores de la proteína farnesil transferasa, inhibidor de EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, inhibidores de IGF1R, MEK, inhibidores de c-Kit, inhibidores de FLT-3, inhibidores de K-Ras, inhibidores de PI3 cinasa, inhibidores de JAK, inhibidores de STAT, inhibidores de Raf cinasa, inhibidores de Akt, inhibidor de mTOR, inhibidores de P70S6 cinasa, inhibidores de la ruta WNT y los llamados inhibidores multi-objetivo cinasa.

Los inhibidores de transducción de señal preferidos incluyen gefitinib (Iressa™), cetuximab (Erbitux™), erlotinib (Tarceva™), trastuzumab (Herceptin™), sunitinib (Sutent™), imatinib (Gleevec™) y PD325901 (Pfizer).

Pueden usarse ejemplos adicionales de inhibidores de transducción de señal junto con un compuesto de Fórmula I y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), lonafarnib (Sarasar™), pelitrexol (AG 2037), matuzumab (EMD 7200), nimotuzumab (TheraCIM h-R3™), panitumumab (Vecti- bix™), Vandetanib (Zactima™), pazopanib (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim)y Cervene™ (TP 38).

Otros ejemplos de inhibidor de transducción de señal incluyen PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), canertinib (CI 1033), pertuzumab (Omnitarg™) Lapatinib (Tycerb™), pelitinib (EKB 569), miltefosine (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb) Lapuleucel-T (Neuvenge™), NeuVax™ (E75 cancer vaccine), Osidem™ (IDM 1), mubritinib (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), panitumumab (Vectibix™), lapatinib (Tycerb™), PF-299804 (Pfizer), pelitinib (EKB 569) y pertuzumab (Omnitarg™).

Otros ejemplos de inhibidores de transducción de señal incluyen ARRY 142886 (Array Biopharm), everolimus (Certi-can™), zotarolimus (Endeavor™), temsirolimus (Torisel™), AP 23573 (ARIAD) y VX 680 (Vertex).

Además, otros inhibidores de transducción de señal incluyen XL 647 (Exelixis), sorafenib (Nexavar™), LE-AON (Georgetown University) y GI-4000 (GlobeImmune).

Otros inhibidores de transducción de señal incluyen ABT 751 (Abbott), alvocidib (flavopiridol), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), indisulam (E 7070), seliciclib (CYC 200), BIO 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), PD 0332991 (Pfizer) y AG 024322 (Pfizer).

Esta invención contempla el uso de compuestos de Fórmula I junto con agentes antineoplásicos clásicos. Los agentes antineoplásicos clásicos incluyen, pero sin limitación, moduladors hormonales, tales como hormonales, anti-hormonales, agonista de andrógeno, antagonista de adrógeno y agentes antiestrógenos terapéuticos, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), agentes silenciadores de genes o agentes activadores de genes, ribonucleasas, proteosómicas, inhibidores de topoisomerasa I, derivados de camptotecina, inhibidores de topoisomerasa II, agentes de alquilación, antimetabolitos, inhibidor de poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1), inhibidores de microtubulina, antibióticos, inhibidores del huso obtenidos a partir de plantas, compuestos coordinados con platino, agentes terapéuticos génicos, oligonucleótidos antisentido, agentes de orientación vascular (VTA) y estatinas.

Ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos usados en terapia de combinación con un compuesto de Fórmula I, opcionalmente con uno o más de otros agentes incluyen, pero sin limitación, glucocorticoides, tales como dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y and progestinas, tales como medroxiprogesterona, megestrol acetato (Megace), mifepristona (RU-486), Moduladores Receptivos de Receptor de Estrógeno (SERM; tal como tamoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, afimoxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, fispemifeno, ormeloxifeno, ospemifeno, tesmilifeno, toremifeno, trilostano y CHF 4227 (Cheisi)), Reguladores negativos selectivos de receptor de estrógeno (SERD; tal como fulvestrant), exemestano (Aromasin), anastrozol (Arimidex), atamestano, fadrozol, letrozol (Femara), hormona liberadora de gonadotropina (GnRH; también conocida comúnmente como hormona liberadora de hormona luteinizante [LHRH]) agonistas tales como, buserelina (Suprefact), goserelina (Zoladex), leuprorelina (Lupron) y triptorelina (Trelstar), abarelix (Plenaxis), bicalutamida (Casodex), ciproterona,

flutamida (Eulexin), megestrol, nilutamida (Nilandron) y osaterona, dutasterida, epristerida, finasterida, Serenoa repens, PHL 00801, abarelix, goserelina, leuprorelina, triptorelina, bicalutamida, tamoxifeno, exemestano, anastrozol, fadrozol, formestano, letrozol y combinaciones de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos usados junto con compuestos de Fórmula I incluyen, pero sin limitación, ácido suberolanilida hidroxámico (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipéptido (FR901228 o FK228), G2M-777, MS-275, buvirato de pivaloiloximetilo y PXD-101; Onconasa (ranpirnase),PS-341 (MLN-341), Velcade (bortezomib), 9-aminocamptotecina, belotecan, BN-80915 (Roche), camptotecina, diflomotecan, edotecarina, exatecan (Daiichi), gimatecan, 10-hidroxicamptotecina, irinotecan HCl (Camptosar), lurtotecan, Oratecina (rubitecan, Supergen), SN-38, topotecan, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecan, SN-38, edotecarin, topotecan, aclarubicina, adriamicina, amonafida, amrubicina, anamicina, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, etopósido, idarubicina, galarubicina, hidroxicarbamida, nemorubicina, novantrona (mitoxantrona), pirarubicina, pixantrona, procarbazina, rebecaminina, sobuzoxano, taflupósido, valrubicina, Zinecard (dexrazoxano), N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apaziquona, brostalicina, bendamustina, busulfan, carboquona, carmustina, clorambucilo, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina, mafosfamida, mecloretamina, melfalan, mitobronitol, mitolactol, mitomicina C, mitoxatrona, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa y compuestos alquilantes coordinados con platino, tales como cisplatino, Paraplatino (carboplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Eloxatina (oxaliplatina, Sanofi), estreptozocina, satrplatino y combinaciones de los mismos.

La invención también contempla el uso de los compuestos de Fórmula I junto con inhibidores de dihidrofolato reductasa (tal como metotrexato y NeuTrexin (trimetresato glucuronato)), antagonistas de purina (tal como 6-mercaptopurina ribosida, mercaptopurina, 6-tioguanina, cladribina, clofarabina (Clolar), fludarabina, nelarabina y raltitrexed), antagonistas de pirimidina (tal como 5-fluorouracilo (5-FU), Alimta (premetrexed disodio, LY231514, MTA), capecitabina (Xeloda™), citosina arabinosida, Gemzar™ (gemcitabina, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel o Uforal y que incluyen combinación TS-1 de tegafur, gimestat y otostat), doxifluridina, carmofur, citarabina (que incluye ocfosfato, fosfato estearato, liberación sostenida y formas liposomales), enocitabina, 5-azacitidina (Vidaza), decitabina y etinilcitidina) y otros antimetabolitos, tales como eflornitina, hidroxiurea, leucovorina, nolatrexed (Thymitaq), triapina, trimetrexato, ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) y GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) y combinaciones de los mismos.

Otros ejemplos de agentes citotóxicos antineoplásicos clásicos usados en terapia de combinación con un compuesto de Fórmula I, opcionalmente con uno o más de otros agentes incluyen, pero sin limitación, Abraxano (Abraxis BioScience, Inc.), Batabulina (Amgen), EPO 906 (Novartis), Vinflunina (Bristol-Myers Squibb Company), actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, neocarzinostatina (Zinostatin), vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina (Navelbine), docetaxel (Taxotere), Ortataxel, paclitaxel (incluyendo Taxoprexin un conjugado de DHA/paciltaxel), cisplatino, carboplatino, Nedaplatino, oxaliplatino (Eloxatin), Satraplatino, Camptosar, capecitabina (Xeloda), oxaliplatino (Eloxatin), Taxotere alitretinoin, Canfosfamida (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), ácido ibandrónico, L-asparaginasa, pegaspargasa (Oncaspar™), Efaproxiral (Efaproxyn™ - terapia de radiación)), bexaroteno (Targretin™), Tesmilifeno (DPPE – mejora de la eficacia de citotóxicos)), Theratope™ (Biomira), Tretinoin (Vesanoid™), tirapazamina (Trizaone™), motexafin gadolinio (Xcytrin™) Cotara™ (mAb), y NBI-3001 (Protox Therapeutics), poliglutamato-paclitaxel (Xyotax™) y combinaciones de los mismos.

Ejemplos adicionales de agentes antineoplásicos clásicos usados en terapia de combinación con un compuesto de Fórmula I, opcionalmente con uno o más agentes incluyen, pero no se limitan a, Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, un compuesto que expresa TNFalfa en respuesta a la radioterapia), RB94 (Baylor College of Medicine), Genasense (Oblimersen, Genta), Combretastatina A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, Atorvastatina (Lipitor, Pfizer Inc.) Provastatina (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatina (Mevacor, Merck Inc.), Simvastatina (Zocor, Merck Inc.), Fluvastatina (Lescol, Novartis), Cerivastatina (Baycol, Bayer), Rosuvastatina (Crestor, AstraZeneca), Lovostatina, Niacina (Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, torcetrapib y combinaciones de los mismos.

Otra realización de la presente invención de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento de cáncer de mama en un ser humano en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de Fórmula I, junto con uno o más (preferentemente de una a tres) agentes anticancerígenos seleccionados entre el grupo que consiste en trastuzumab, tamoxifen, docetaxel, paclitaxel, capecitabine, gemcitabina, vinorelbina, exemestano, letrozol y anastrozol.

En una realización la invención proporciona un procedimiento para tratar cáncer colorectal en un mamífero, tal como un ser humano, en necesidad de tal tratamiento, mediante la administración de una cantidad de un compuesto de Fórmula I, junto con uno o más (preferentemente de uno a tres) agentes anticancerígenos. Ejemplos de agentes anticancerígenos particulars incluyen los usados típicamente en quimioterapoa adyuvante, tal como FOLFOX, una combinación de 5-fluorouracilo (5-FU) o capecitabina (Xeloda), leucovorina y oxaliplatino (Eloxatina). Ejemplos adicionales de agentes anticancerígenos particulares incluyen los usados típicamente en la quimioterapia para enfermedad metástica, tal como FOLFOX or FOLFOX junto con bevacizumab (Avastin); y FOLFIRI, una combinación de 5-FU o capecitabina, leucovorina y irinotecan (Camptosar). Ejemplos adicionales incluyen 17-DMAG, ABX-EFR,

AMG-706, AMT-2003, ANX-510 (CoFactor), aplidina (plitidepsin, Aplidin), Aroplatino, axitinib (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, bacilo Calmette-Guerin (BCG), bevacizumab (Avastin), BIO-117, BIO-145, BMS-184476, BMS-275183, BMS-528664, bortezomib (Velcade), C-1311 (Symadex), cantuzumab mertansine, capecitabina (Xeloda), cetuximab (Erbitux), clofarabina (Clofarex), CMD-193, combretastatina, Cotara, CT-2106, CV-247, decitabina (Dacogen), E-7070, E-7820, edotecarina, EMD-273066, enzastaurina (LY-317615)epotilona B (EPO-906), erlotinib (Tarceva), flavopiridol, GCAN-101, gefitinib (Iressa), huA33, huC242-DM4, imatinib (Gleevec), indisulam, ING-1, irinotecan (CPT- 11, Camptosar) ISIS 2503, ixabepilona, lapatinib (Tykerb), mapatumumab (HGS-ETR1), MBT-0206, MEDI-522 (Abregrin), Mitomicina, MK-0457 (VX-680), MLN-8054, NB-1011, NGR-TNF, NV-1020, oblimersen (Genasense, G3139), OncoVex, ONYX 015 (CI-1042), oxaliplatino (Eloxatina), panitumumab (ABX-EGF, Vectibix), pelitinib (EKB-569), pemtrexed (Alimta), PD-325901, PF-0337210, PF-2341066, RAD-001 (Everolimus), RAV-12, Resveratrol, Rexin-G, S-1 (TS- 1), seliciclib, liposoma SN-38, estibogluconato de sodio (SSG), sorafenib (Nexavar), SU-14813, sunitinib (Sutent), temsirolimus (CCI 779), tetratiomolibdato, talomida, TLK-286 (Telcyta), topotecan (Hycamtin), trabectedina (Yondelis), vatalanib (PTK-787), vorinostat (SAHA, Zolinza), WX-UK1 y ZYC300, en los que las cantidades del agente activo junto con las cantidades de la combinación de agentes anticancerígenos son eficaces en el tratamiento del cáncer colorectal.

Otra realización de la presente invención de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento del carcinoma de células reanales en un ser humano en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de Fórmula I, junto con uno o más (preferentemente de uno a tres) agentes anticancerígenos seleccionados entre el grupo que consiste en capecitabina (Xeloda), interferon alfa, interleucina-2, bevacizumab (Avastin), gemcitabina (Gemzar), talidomida, cetuximab (Erbitux), vatalanib (PTK-787), Sutent, AG-13736, SU-11248, Tarceva, Iressa Lapatinib y Gleevec, en los que las cantidades del agente activo junto con las antidades de la combinación de agentes anticancerígenos es eficaz en el tratamiento del carcinoma de las células renales.

Otra realización de la presente invención de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento de melanoma en un ser humano en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de Fórmula I, junto con uno o más (preferentemente de uno a tres) agentes anticancerígenos seleccionados entre el grupo que consiste en interferon alfa, interleucina-2, temozolomida (Temodar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, Dacarbazina (DTIC), carmustina (también conocida como BCNU), Cisplatino, vinblastina, tamoxifen, PD-325,901, Axitinib, bevacizumab (Avastin), talidomida, sorafanib, vatalanib (PTK-787), Sutent, CpG-7909, AG-13736, Iressa Lapatinib y Gleevec, en los que las cantidades del agente activo con las cantidades de la combinación de agentes anticancerígenos es eficaz en el tratamiento del melanoma.

Otra realización de la presente invención de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer de pulmón en un ser humano en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de Fórmula I, junto con uno o más (preferentemente de uno a tres) agentes anticancerígenos seleccionados entre el grupo que consiste en capecitabina (Xeloda), bevacizumab (Avastin), gemcitabina (Gemzar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, premetrexed disodio (Alimta), Tarceva, Iressa, Vinorelbine, Irinotecan, Etoposide, Vinblastine y Paraplatin (carboplatin), en los que las cantidades del agente activo junto con las cantidades de la combinación de los agentes anticancerígenos es eficaz en el tratamiento del cáncer de pulmón.

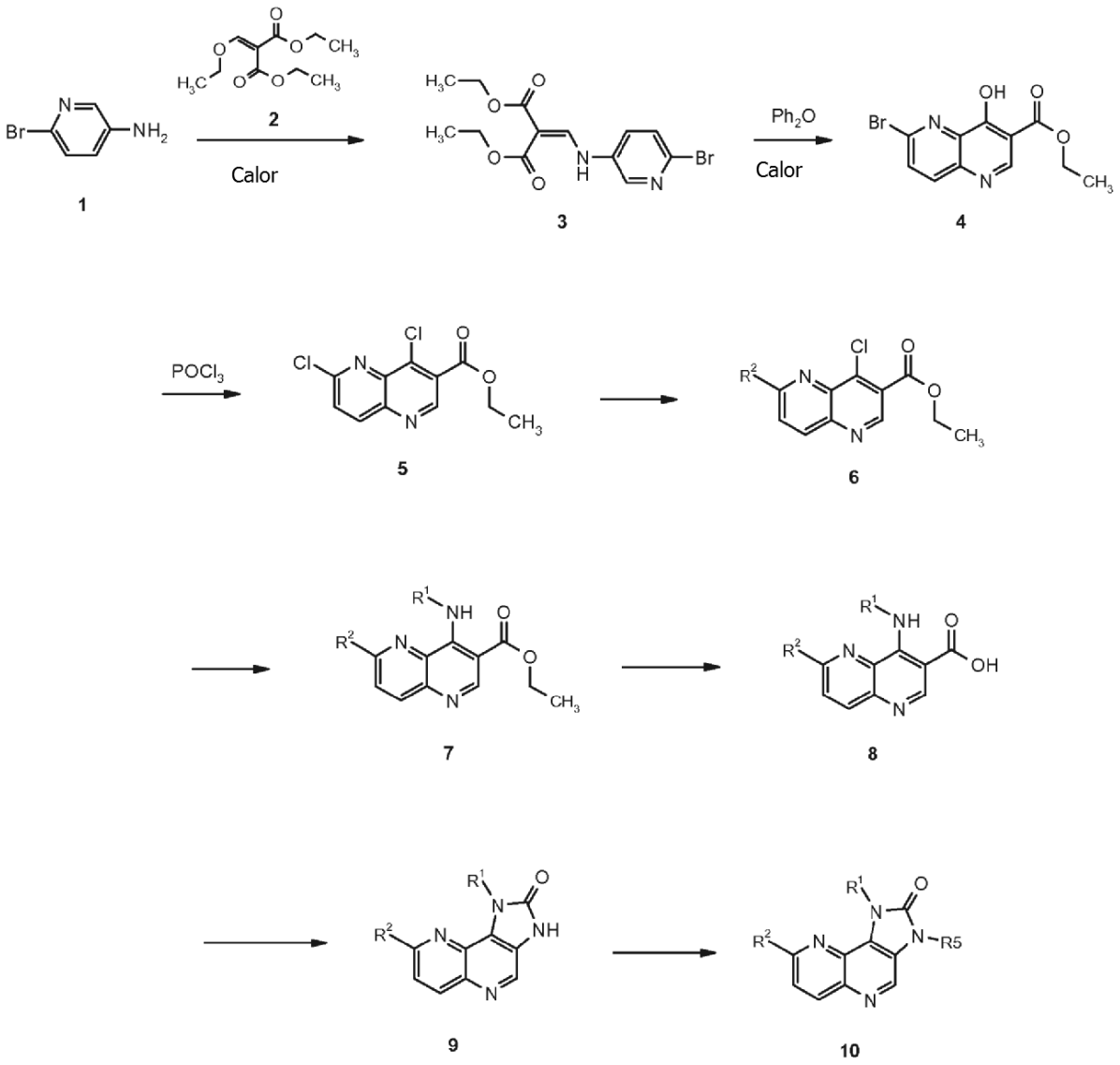
8. Procedimientos de fabricación de los Compuestos de Fórmula I

La invención también se refiere a procedimientos de fabricación de los compuestos de Fórmula I. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las rutas de reacción y esquemas sintéticos descritos a continuación, que emplean las técnicas disponibles en la materia usando los materiales de partida que están fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe con detalle en los siguientes ejemplos, pero el experto ordinario en la materia reconocerá que las preparaciones descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede realizarse mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo mediante la protección apropiada de los grupos que interfieren, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica o realizando modificaciones convencionales de las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones mencionadas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán que tienen adaptabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

En cada una de las rutas y esquemas sintéticos a continuación, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el **10** puede prepararse de acuerdo con el **Procedimiento A**.

Procedimiento A

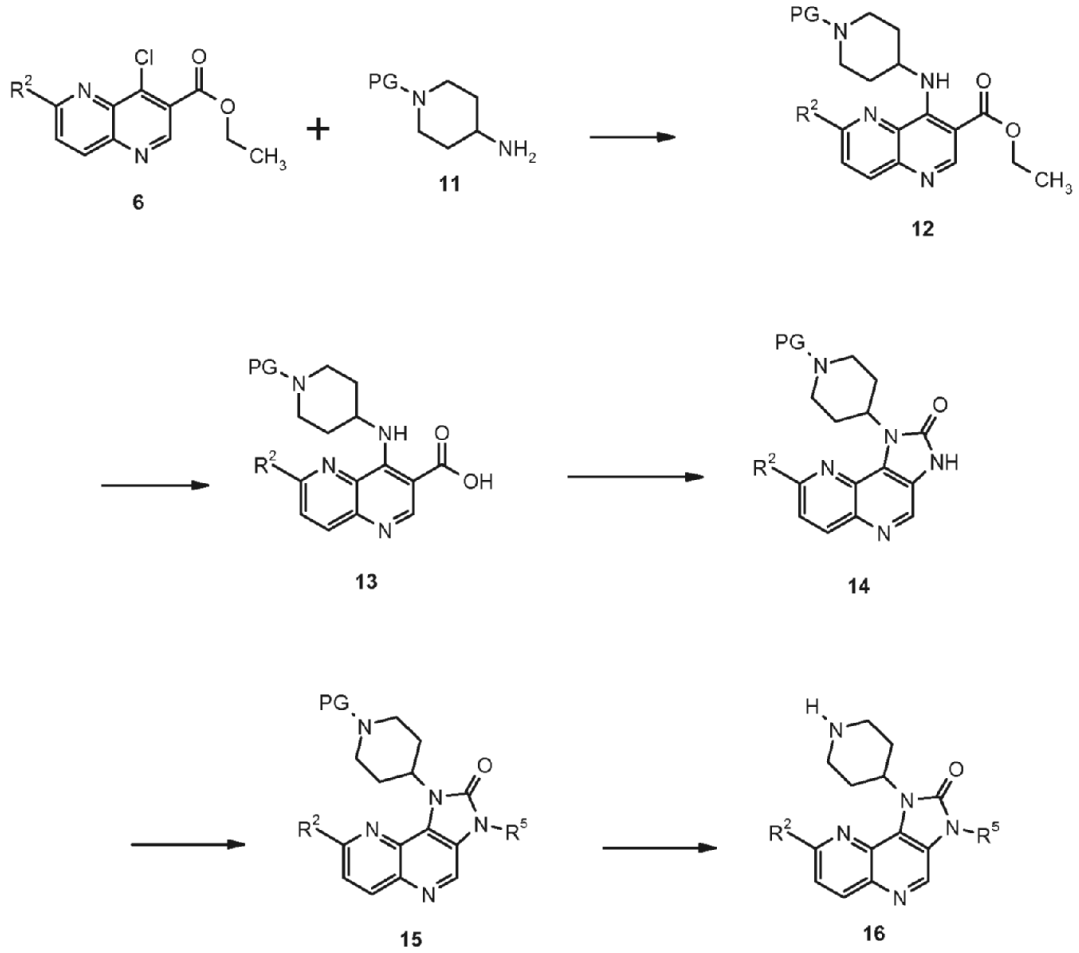


Siguiendo el procedimiento modificado de Synthesis, (14), 2315-2320, 2005, descrito con detalle en el Ejemplo 1 a continuación, el compuesto **1** se trata con 2-(etoximetileno)malonato de dietilo a temperatura elevada para proporcionar el compuesto **3**. El compuesto **3** se calienta en fenil éter (Ph_2O) para proporcionar el compuesto ciclado **4**. El tratamiento del compuesto **4** con $POCl_3$ produce éster etílico del ácido 4,6-dicloro-[1,5]naftiidin-3-carboxílico (compuesto **5**).

El acoplamiento catalizado por paladio del compuesto **5** con un derivado de ácido borónico $R^2B(OH)_2$ o un derivado de éster de ácido borónico da el compuesto de fórmula **6**. El tratamiento del compuesto de fórmula **6** con una amina de la fórmula R^1NH_2 genera el compuesto de fórmula **7**. La hidrólisis del éster en **7** da el ácido libre **8**. Un compuesto de fórmula **8** se convierte en un compuesto de fórmula **9** por tratamiento con difenilfosforil azida (DPPA) y Et_3N en un disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 150 ºC. El tratamiento del compuesto de fórmula **9** con un agente de alquilación, tal como R^5I en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o Cs_2CO_3 da el compuesto de fórmula **10**.

EN otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el **16** se preparar de acuerdo con el **Procedimiento B**.

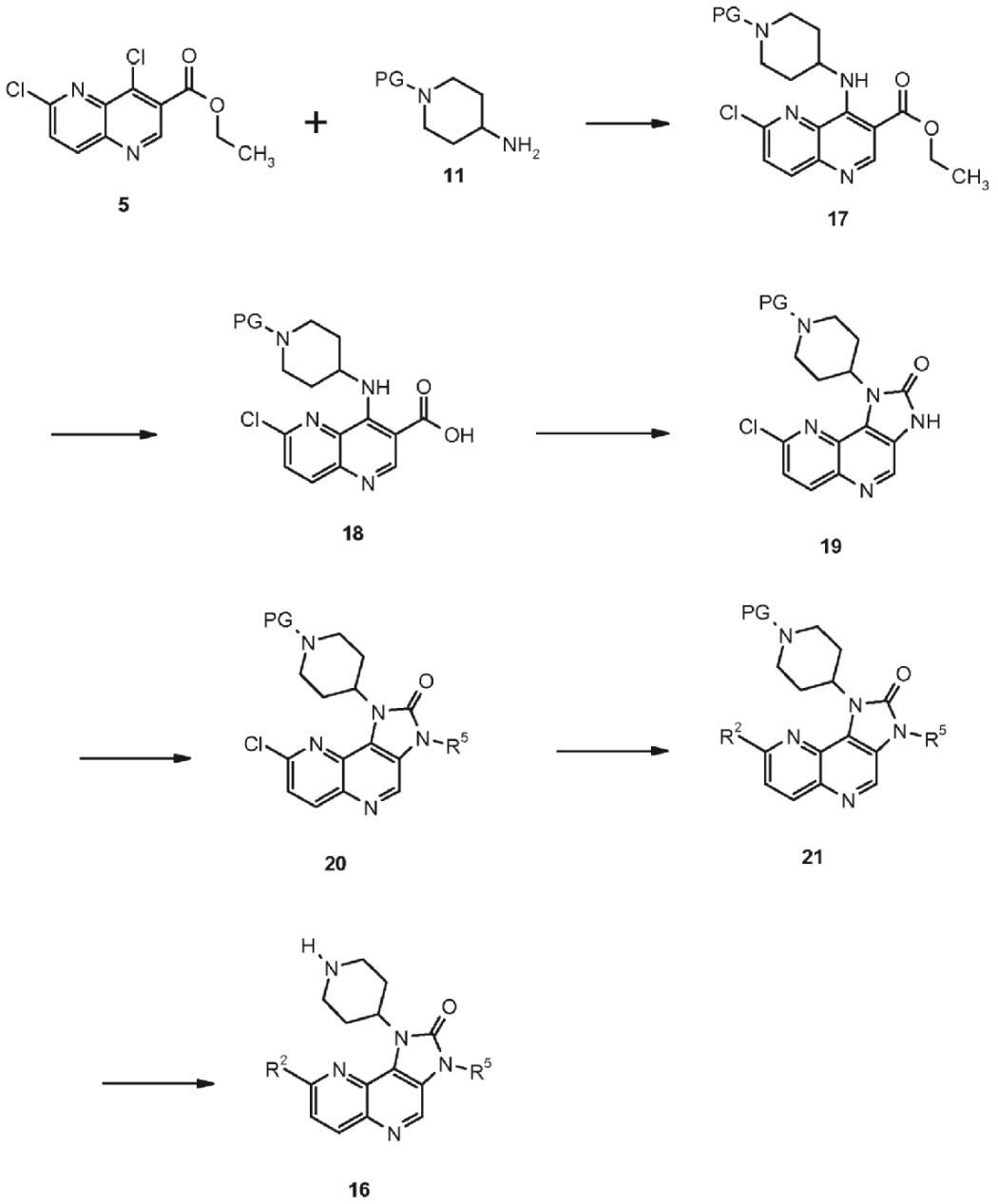
Procedimiento B



El compuesto **6** se hace reaccionar con el derivado de amino-piperidina **11** en el que PG es un grupo protector en presencia de una base, tal como Et_3N y en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de *terc*-butanol y diclorometano para proporcionar el compuesto de fórmula 12. La hidrólisis del éster en **12** proporciona el ácido libre **13**. El compuesto de fórmula **13** se convierte en el compuesto de fórmula **14** por tratamiento con DPPA y Et_3N en un disolvente adecuado, tal como DMF a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 150 ºC. El tratamiento de compuesto de fórmula **14** con un agente de alquilación, tal como R^5I en presencia de una base, tal como hidruro de socio o Cs_2CO_3 da el compuesto de fórmula **15**. La retirada del grupo protector (PG) del compuesto de fórmula **15** proporciona el compuesto de fórmula **16**.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el **16** se preparar de acuerdo con el **Procedimiento C**.

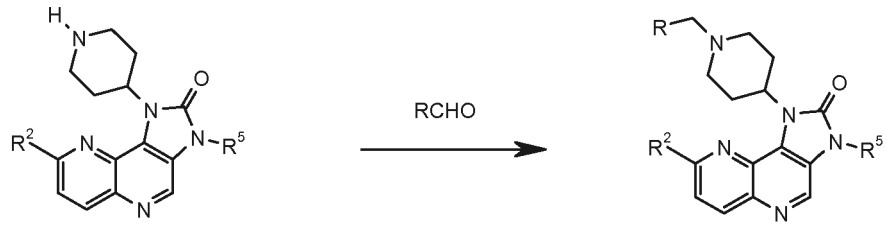
Procedimiento C



Cuando el compuesto **5** se hace reaccionar con un derivado de amino-piperidina **11** en presencia de una base, tal como Et_3N y en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de *terc*-butanol y diclorometano, se obtiene el compuesto de fórmula **17**. La hidrólisis del éster en el **17** proporciona el ácido libre **18**. El compuesto de fórmula **18** se convierte a un compuesto de fórmula **19** por tratamiento con difenilfosforil azida (DPPA) y Et_3N en un disolvente adecuado, tal como DMF a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 150 ºC. El tratamiento del compuesto de fórmula **19** con un agente de alquilación, tal como R^5I en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o Cs_2CO_3 dio el compuesto de fórmula **20**. El acoplamiento catalizado por paladio del compuesto de fórmula **20** con un derivado de ácido borónico $R^2B(OH)_2$ o un derivado del éster de ácido borónico da el compuesto de fórmula **21**. La retirada del grupo protector del compuesto de fórmula **21** produce el compuesto de fórmula **16**.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representado por el **22** se preparan de acuerdo con el **Procedimiento D**.

Procedimiento D

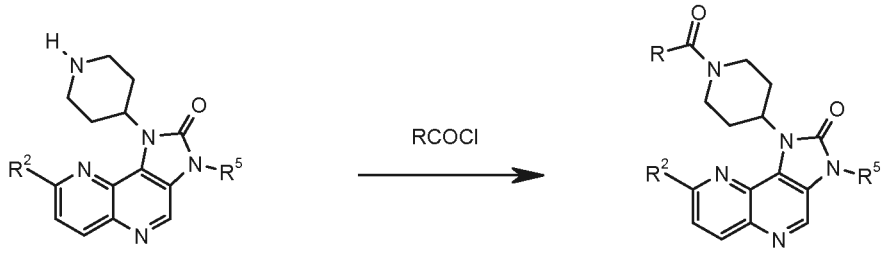


16 22

El compuesto de fórmula **16** se convierte en el compuesto de fórmula **22** en condiciones de aminación reductora.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el **23** se preparan de acuerdo con el **Procedimiento E**.

Procedimiento E

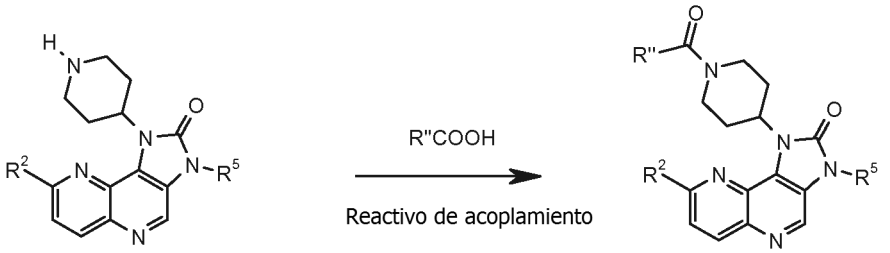


16 23

El compuesto de fórmula **16** se trata con cloruro de acilo en presencia de una base, tal como Et_3N y en un disolvente adecuado, tal como diclorometano para producir el compuesto de fórmula **23**.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el 24 se preparan de acuerdo con el **Procedimiento F**.

Procedimiento F

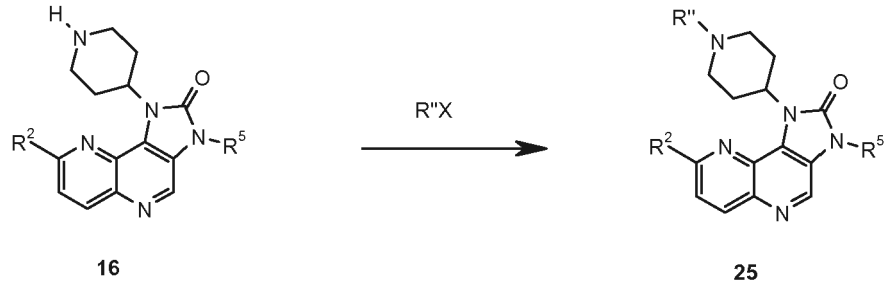


16 24

El compuesto de fórmula **16** se convierte al compuesto de fórmula **24** haciendo reaccionar la piperidinamina en el **16** con un ácido R''COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de (2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio) (HATU) o clorhidrato de (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC).

En otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el **25** se preparan de acuerdo con el **Procedimiento G.**

Procedimiento G

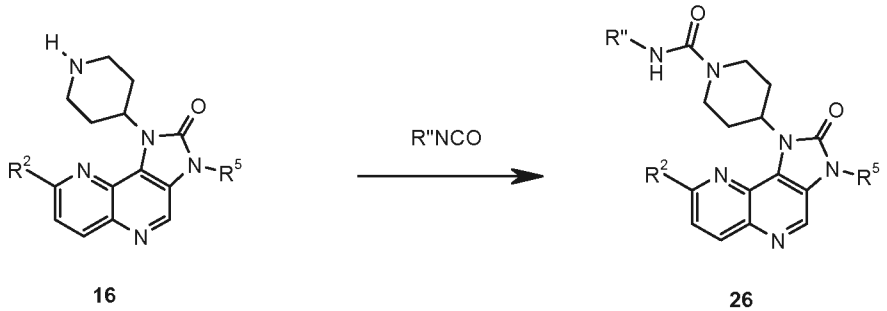


16 25

El compuesto de fórmula **16** se convierte al compuesto de fórmula 25 haciendo reaccionar la piperidinamina en el **16** con R"X, en el que X es un grupo saliente, tal como, por ejemplo, Cl, Br, I, en presencia de una base, tal como as, por ejemplo, Et_3N.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el **26** se preparan de acuerdo con el **Procedimiento H**.

Procedimiento H

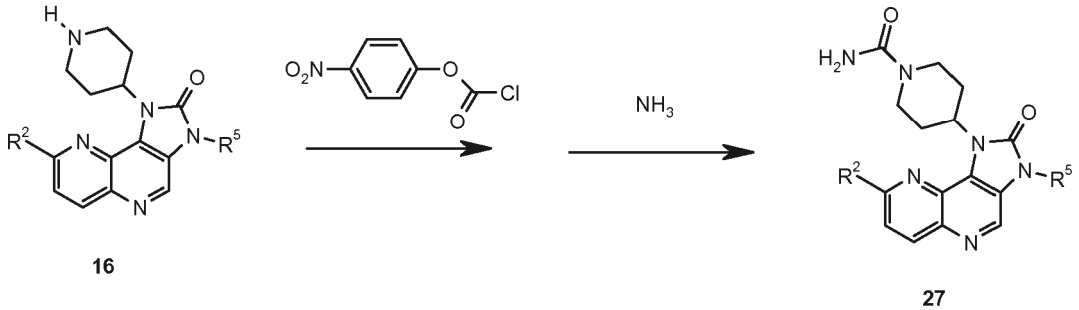


16 26

El compuesto de fórmula **16** se convierte al compuesto de fórmula **26** haciendo reaccionar la piperidinamina en el **16** con un derivado de isocianato R"NCO en presencia de una amina, tal como, por ejemplo, Et_3N y en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el **27** se preparan de acuerdo con el **Procedimiento I**.

Procedimiento I

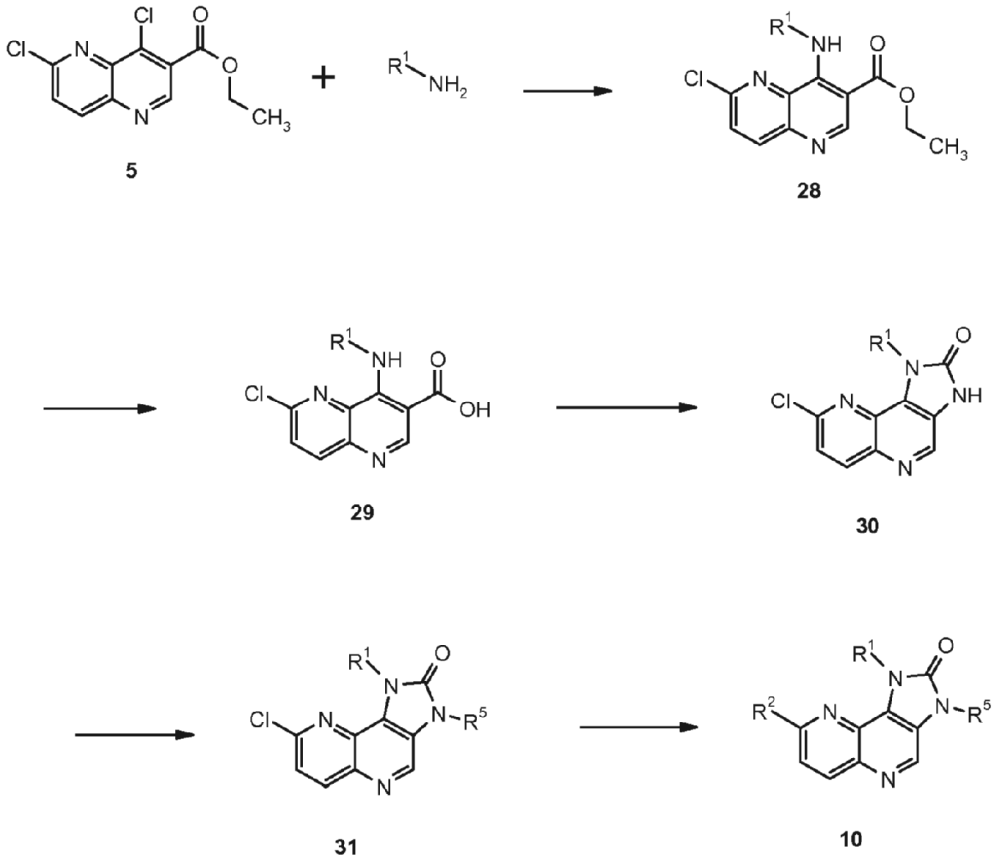


16 27

El compuesto de fórmula **16** se convierte al compuesto de fórmula **27** haciendo reaccionar primero la piperidinamina en el **16** con cloroformiato de 4-nitrofenilo en presencia de una amina, tal como Et_3N y en un disolvente adecuado, tal como CH_2Cl_2, después tratando el carbamato resultante con gas amoniaco en DMSO en un tubo sellado herméticamente a una temperatura elevada.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el **10** se preparan de acuerdo con el **Procedimiento J**.

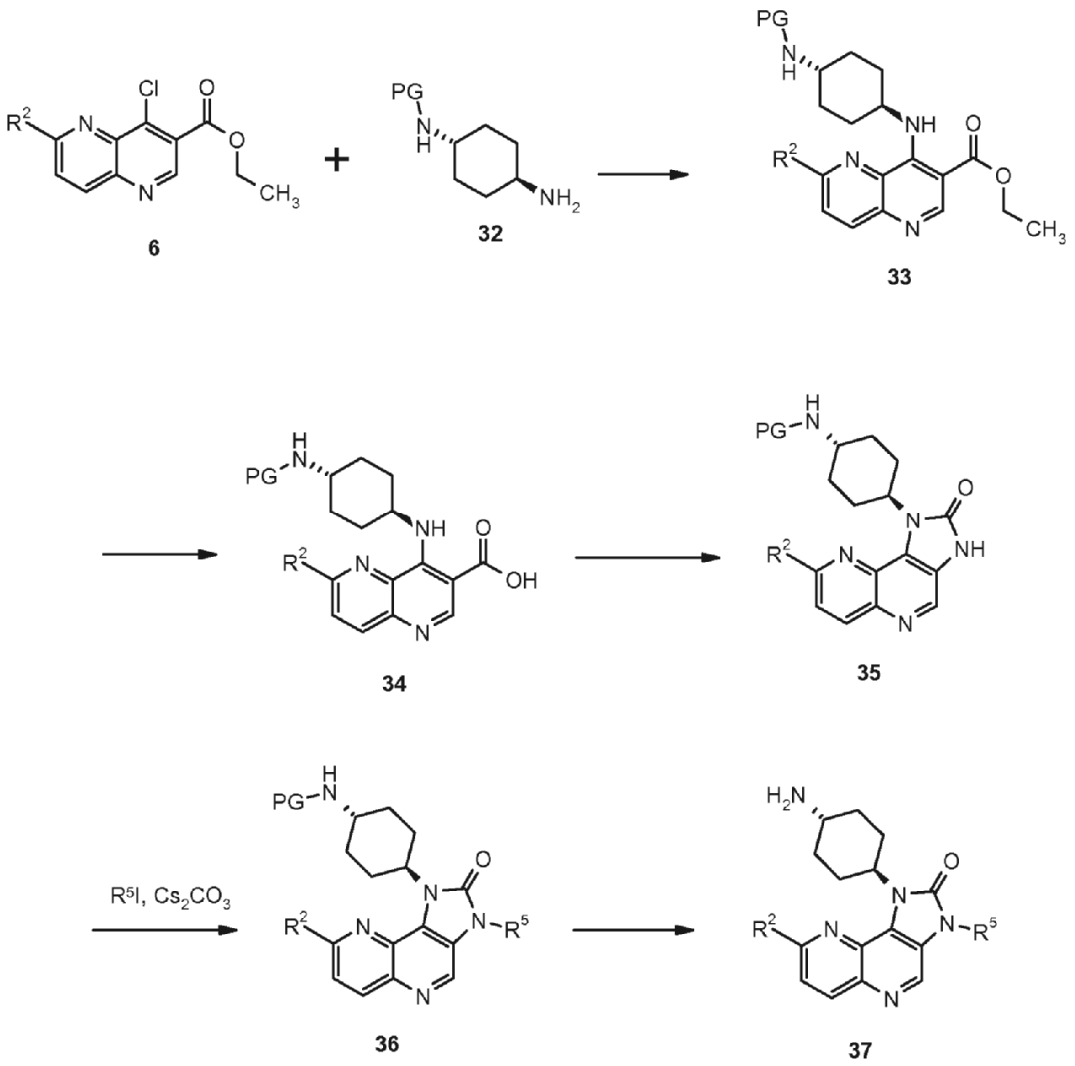
Procedimiento J



El compuesto **5** se hace reaccionar con una amina de fórmula R^1NH_2 en presencia de una base, tal como Et_3N y en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de *terc*-butanol y diclorometano para proporcionar el compuesto de fórmula **28**. La hidrólisis del éster en el **28** proporciona el ácido libre **29**. El compuesto de fórmula **29** se convierte al compuesto de fórmula **30** tras el tratamiento con DPPA y Et_3N en un disolvente adecuado, tal como DMF a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 150 ºC. El tratamiento del compuesto de fórmula **30** con un agente de alquilación, tal como R^5I en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o Cs_2CO_3 da el compuesto de fórmula **31**. El acoplamiento catalizado con paladio del compuesto **31** con un ácido borónico o un éster de ácido borónico de fórmula $R^2B(OR^z)_2$, en el que R^z es, por ejemplo, hidrógeno o un grupo alquilo, da el compuesto de fórmula **10**.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el **37** se preparan de acuerdo con el **Procedimiento K**.

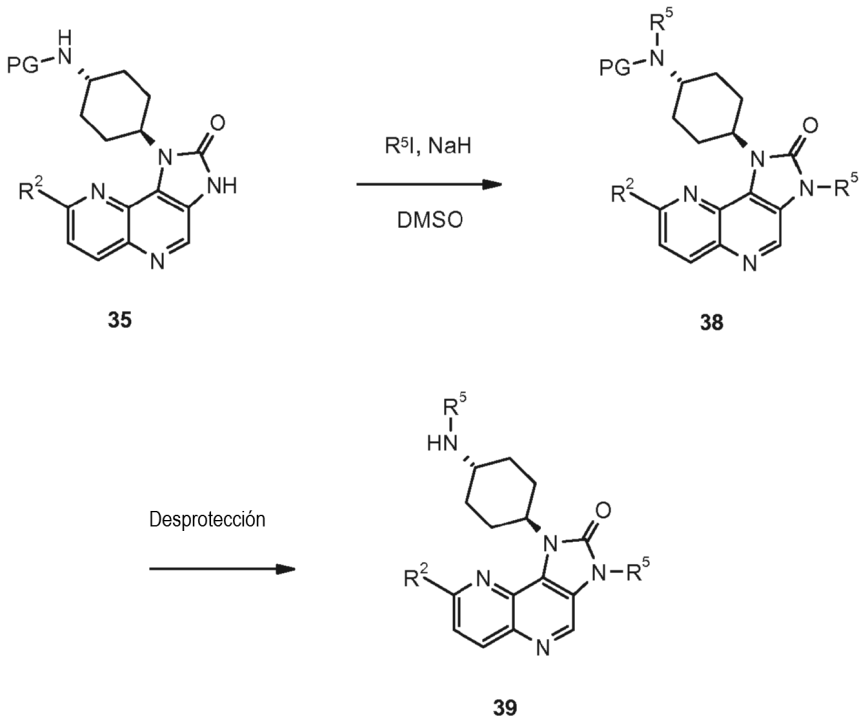
Procedimiento K



El compuesto **6** se hace reaccionar con un derivado de diamino-ciclohexano **32** en presencia de una base, tal como Et_3N y en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de *terc*-butanol y diclorometano para proporcionar el compuesto de fórmula **33**. La hidrólisis del éster en el **33** proporciona el ácido libre **34**. El compuesto de fórmula **34** se convierte al compuesto de fórmula **35** por tratamiento con DPPA y Et_3N en un disolvente adecuado, tal como DMF a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 150 ºC. El tratamiento del compuesto **35** con un agente de alquilación, tal como R^5I en presencia de Cs_2CO_3, en un disolvente adecuado, tal como DMSO da el compuesto de fórmula **36**. La retirada del grupo protector del compuesto de fórmula **36** proporciona el compuesto de fórmula **37**.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el **39** se preparan de acuerdo con el **Procedimiento L**.

Procedimiento L



El tratamiento de compuesto **35** con un agente de alquilación, tal como R^5I en presencia de NaH, en un disolvente adecuado, tal como DMSO da el compuesto de fórmula **38**. La retirada del grupo protector del compuesto **38** proporciona el compuesto de fórmula **39**.

Ejemplos

Debe apreciarse que el ámbito de la presente invención no se limita de ningún modo por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplo, las moléculas con un centro quiral individual, a menos que se indique otra cosa o se indique mediante la fórmula estructural o nombre químico, existe como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique otra cosa o se indique mediante la fórmula estructural o nombre químico, existen en forma de una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales pueden obtenerse por métodos conocidos por los expertos en la materia.

Se adquirieron diversos materiales de partida y otros reactivos de proveedores comerciales, tal como Aldrich Chemical Company, y se usan sin purificación adicional, a menos que se indique otra cosa. El espectro de RMN ^1H se registró en un instrumento Bruker que operaba ya sea a 300 MHz o a 400 MHz y el espectro de RMN ^{13}C se registró que operaba a 75 MHz. Se obtuvieron espectros de RMN como soluciones de $CDCl_3$ (presentadas en ppm), usando cloroformo como el estándar de referencia (7,25 ppm y 77,00 ppm) o DMSO-D_6 (2,50 ppm y 39,51 ppm) o CD_3OD (3,4 ppm y 4,8 ppm y 49,3 ppm) o tetrametilsilano interno (0,00 ppm) cuando sea apropiado. Otros disolventes de RMN se usaron según se necesitaron. Cuando se presenta multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (amplio), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se presentan en hercios (Hz).

Las siguientes abreviaturas pueden usarse en el presente documento: Et_2O (éter dietílico); DMF (*N,N*-dimetilformamida); THF (tetrahidrofurano); DCM (diclorometano); DMA (dimetil acetal); DBU (1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno); DPPA (difenilfosforil azida); HATU (hexafluoruro de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio); EDC (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida); LiHMDS o LHMDS (hexametildisilazida de litio); TBME (*terc*-butil metil éter); LDA (diisopropilamida de litio); DMSO (dimetilsulfóxido); MeOH (metanol); EtOH (etanol); EtOAc acetato de etilo); Ac (acetilo); Me (metilo); Et (etilo); Ph (fenilo); MEM (medio esencial mínimo); PS (penicilina-estreptomicina); Hepes (ácido N-2-hidroxiletilpiperazina-N-2-etanosulfónico); 2-ME (β-2-mercaptoetanol); PBS (tampón fosfato salino); FBS (suero bovino fetal); TLC (cromatografía de capa fina); Bu (butilo); CBZ (carbobenciloxi); t-Bu (*terc*-butilo); BOC (*terc*-butiloxicarbonilo); t.a. o ta (temperatura ambiente); d (día); h o hr (hora); g (gramo); mg (miligramo); ml (mililitro; l (litro); CL-EM (cromatografía líquida espectrometría de masas); equiv. (equivalentes)

Ejemplo 1. Preparación de éster etílico del ácido 4,6-dicloro-[1,5]naftiidin-3-carboxílico (Compuesto **5**)

El compuesto **5** se sintetizó en 3 etapas mostradas en el **Procedimiento A**, como sigue a continuación.

Etapa 1

El compuesto **1** (400 g, 2,33 mol) y el compuesto **2** (565 g, 2,80 mol) se mezclaron en EtOH (4 l) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. La TLC (EtOAc/éter de petróleo = 1:3) indicó el consumo completo del compuesto **1**. La mezcla se filtró y la torta se lavó con éter de petróleo (1 l x 3) para dar compuesto **3** (710 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34-8,31 (d, 1H), 8,18-8,17 (d, 1H), 7,43-7,41 (d, 1H), 7,30-7,28 (dd, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 4,21-4,16 (m, 2H), 1,32-1,29 (t, 3H), 1,28-1,24 (t, 3H).

Etapa 2

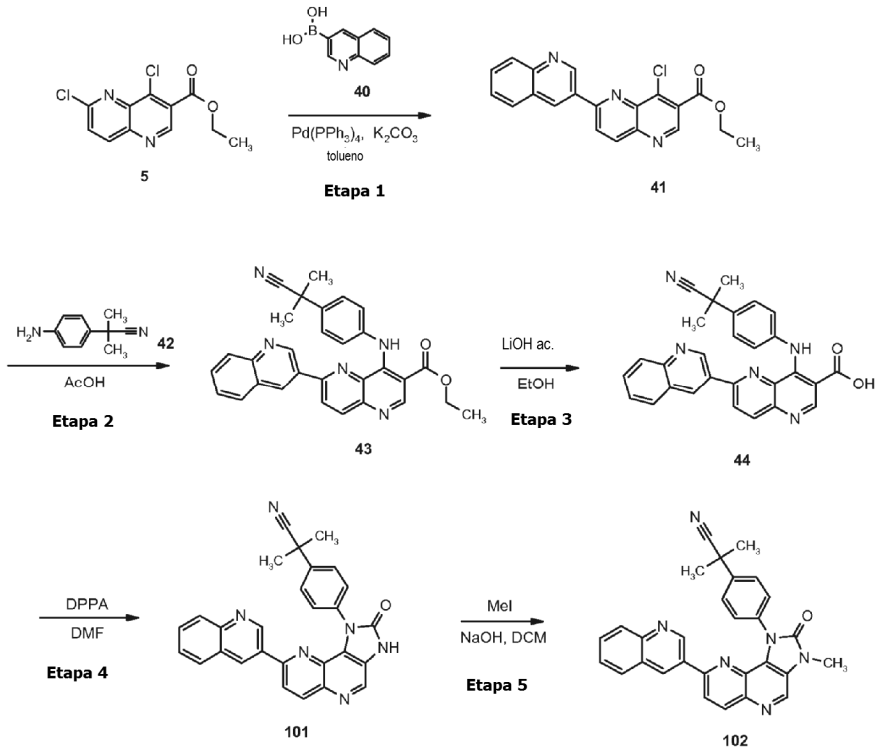
A un disolvente sometido a reflujo de Ph_2O (3,5 l) se le añadió en porciones el compuesto **3** (680 g, 1,98 mol) durante 5 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 minutos. La TLC (diclorometano/MeOH = 10:1) indicó el consumo completo del compuesto **3**. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en éter de petróleo (15 l). El precipitado resultante se filtró y se lavó con éter de petróleo (4 l x 3) para dar el compuesto **4** (320 g, 50 %) en forma de un sólido de color pardo que se usó directamente para la siguiente reacción etapa.

Etapa 3

Una suspensión del compuesto **4** (300 g, 1 mol) en $POCl_3$ (5 l) se calentó a reflujo durante 3 horas. La TLC (EtOAc/éter de petróleo = 1:4) indicó el consumo completo del compuesto **4**. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se vertió cuidadosamente en agua enfriada con hielo (4 l), se basificó con K_2CO_3 un pH superior a 8, y después se extrajo con diclorometano (1 l x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM para dar el compuesto del título (101,7 g, 32,0 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO):δ 1,452-1,500 (t, 3H), 4,492-4,564 (c, 2H), 7,725-7,755 (d, 1H), 8,379-8,408 (d, 1 H), 9,229 (s, 1 H).

Ejemplo 2. Preparación de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il) fenil]propanonitrilo (compuesto **102**)

El compuesto 102 se sintetizó de acuerdo con el **Procedimiento A** como sigue a continuación.



Etapa 1

A una suspensión en agitación del compuesto **5** en bruto (3,0 g, 0,0095 mol), compuesto **40** (1,6 g, 0,0095 mol) y Na_2CO_3 2 N (14 ml) en tolueno (45 ml) y EtOH (15 ml) se le añadió una cantidad catalítica de $Pd(PPh_3)_4$ en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:3) indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se disolvió en diclorometano (150 ml). Después de lavarse con agua (50 ml x 3) y salmuera (50 ml x 3), la capa de diclorometano se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo 1:3) para proporcionar el compuesto 41 (2,1 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,80 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,52-8,50 (d, 1 H), 8,36-8,31 (d, 1H), 8,16-8,14 (d, 1H), 7,97-7,95 (d, 1H), 7,78-7,74 (t, 1H), 7,59-7,52 (t, 1 H), 4,52-4,46 (m, 2H), 1,46-1,42 (t, 3H).

Etapa 2

Una mezcla de compuesto **41** (2,1 g, 0,0058 mol) y compuesto **42** (1,0 g, 0,0062 mol) en ácido acético (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (diclorometano/MeOH 20:1) indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se neutralizó con NaOH 1 N a pH 8. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las capas de diclorometano combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/MeOH 60:1) para proporcionar el compuesto 43 (2,0 g, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 10,11 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,63-8,61 (d, 1H), 8,44-8,42 (d, 1H), 8,04-8,02 (d, 2H), 7,82-7,79 (t, 1H), 7,67-7,65 (t, 1H), 7,51-7,49 (d, 2H), 7,33-7,31 (d, 2H), 3,95-3,92 (m, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,12-1,09 (t, 3H).

Etapa 3

Una mezcla de compuesto **43** (2,0 g, 0,0041 mol) e hidróxido de litio monohidratado (0,23 g, 0,0055 mol) en EtOH (40 ml) y agua (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (EtOAc) indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se disolvió en agua (100 ml) y se acidificó con HCl 1 N a pH 4. El precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH (10 ml x 3) y después se secó al vacío (50 ºC, 0,4 bar) para dar el compuesto **44** (1,5 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4

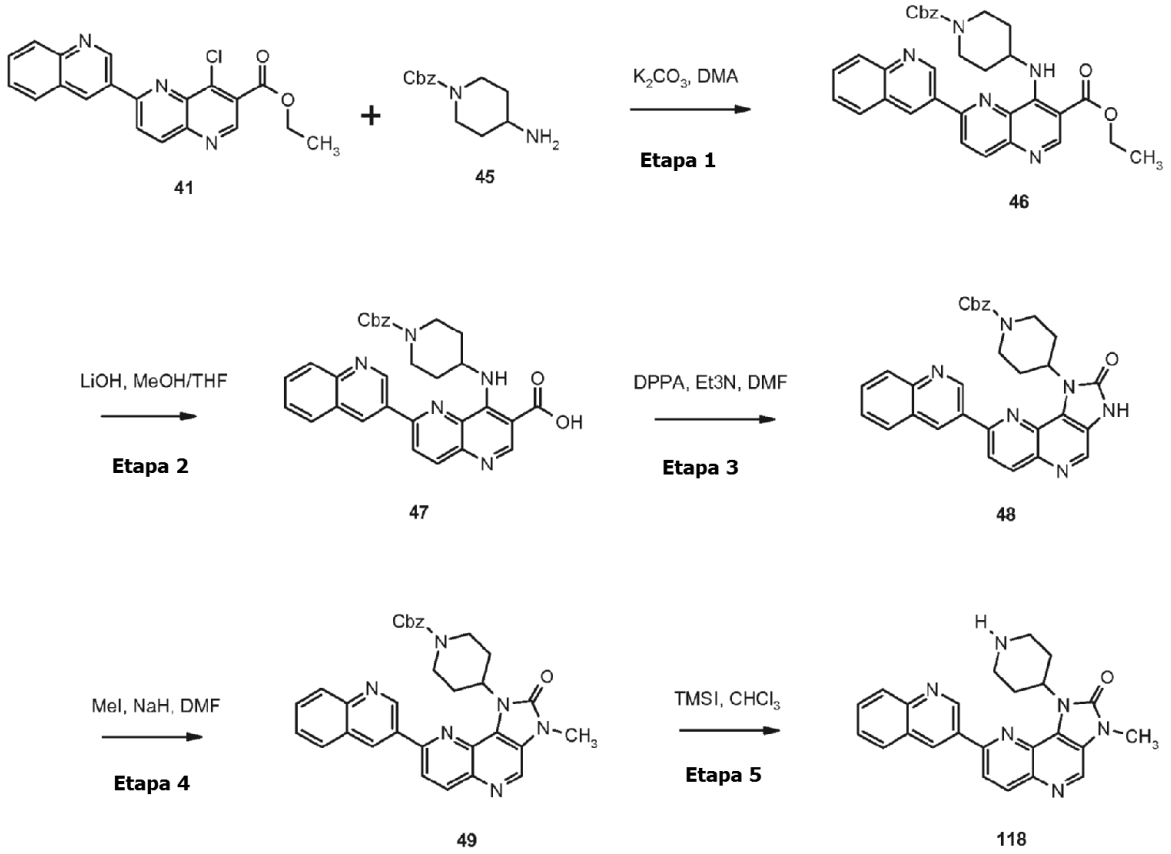
Una mezcla del compuesto **44** (0,4 g, 0,87 mmol) y Et_3N (0,18 g, 1,74 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota DPPA (0,48 g, 1,74 mmol) a la mezcla. Después de agitarse durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla resultante se calentó a 60 ºC durante 2 horas. La TLC (diclorometano/MeOH 10:1) indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). La capa acuosa se saturó con NaCl (50 g) y se extrajo con THF (40 ml x 3). Las capas de THF combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar un residuo que se diluyó con EtOAc (50 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc (40 ml x 3) y después se secó al aire para dar 2-metil-2-[4-(2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il)fenil]propanonitrilo (Compuesto 101) (800 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8,89 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,51-8,48 (d, 1 H), 8,41-8,39 (d, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,82-7,77 (m 3H), 7,70-7,67 (d, 2H), 7,64-7,60 (t, 1H), 1,89 (s, 6H).
LRMS m/z 457 $(M+H)^+$.

Etapa 5

A una suspensión en agitación del compuesto **101** (0,2 g, 0,44 mmol), Bu_4NBr (14 mg, 0,044 mmol) y CH_3I (0,10 g, 0,66 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió NaOH (0,026 g, 0,66 mmol) en H_2O (3,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (EtOAc) indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y diclorometano (50 ml). La capa acuosa separada se saturó con NaCl (40 g) y se extrajo con THF (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar un residuo que se lavó con DMSO (10 ml x 3) y EtOAc (30 ml x 3). El residuo se secó al aire para dar el compuesto del título Compuesto **102** (120 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H: (400 MHz, DMSO): δ 9,10 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,55-8,52 (d, 1H), 8,43-8,41 (d, 1 H), 7,98 (m, 2H), 7,80-7,78 (d, 2H), 7,71-7,69 (d, 2H), 7,64 (m, 1 H), 3,64 (s, 3H), 1,91 (s, 6H).
LRMS *m/z* 471 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3. Preparación de 3-metil-1-piperidin-4-il-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona (Compuesto **118**)

El compuesto 118 se sintetizó de acuerdo con el **Procedimiento B** como sigue a continuación.



Etapa 1

Una mezcla de 4-cloro-6-quinolin-3-il-1,5-naftiidin-3-carboxilato de etilo (compuesto **41**) (6,0 g, 17 mmol), 4-amino-1-N-Cbz-piperidina (compuesto **45**) (4,1 g, 17 mmol) y carbonato de potasio (4,6 g, 33 mmol) en N,N-dimetilacetamida (100 ml) se calentó a 90 ºC. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con metanol para proporcionar 4-({1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il}amino)-6-quinolin-3-il-1,5-naftiidin-3-carboxilato de metilo (compuesto **46**) en forma de un sólido de color crema (8,2 g, 90 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1,47 - 1,66 (m, 2 H) 2,16 - 2,29 (m, 2 H) 3,04 - 3,28 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,95 - 4,05 (m, 2 H) 5,10 (s, 2 H) 5,55 (s a,, 1 H) 7,23 - 7,46 (m, 5 H) 7,62 - 7,75 (m, 1 H) 7,85 (ddd, J = 8,46, 6,95, 1,26 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 9,60 Hz, 2 H) 8,35 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,07 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 9,56 (s a, 1 H) 9,65 (s, 1 H).
LRMS m/z 553 $(M+H)^+$.

Etapa 2

Una mezcla del compuesto **46** (8,2 g, 15 mmol) e hidróxido de litio (480 mg, 20 mmol) en 2:1 etanol:agua (150 ml) se calentó a 75 ºC dando como resultado una solución. Después de 2 horas, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se recogió en agua (200 ml) y la solución se acidificó con HCl 1 N (20 ml). El precipitado se recogió por filtración y se secó a 60 ºC al vacío para proporcionar ácido 4-({1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il}amino)-6-quinolin-3-il-1,5-naftiidin-3-carboxílico (compuesto **47**) (7,8 g, 98 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1,43 - 1,59 (m, 2 H) 2,06 - 2,23 (m, 2 H) 3,11 - 3,26 (m, 2 H) 3,87 - 3,95 (m, 3 H) 5,09 (s, 2 H) 5,47 (s a, 1 H) 7,28 - 7,50 (m, 5 H) 7,65-7,85 (m, 1 H) 7,79 - 7,94 (m, 1 H) 8,11 (t, J = 6,95 Hz, 2 H) 8,21 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,38 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 9,02 (d, J = 6,06 Hz, 2 H) 9,65 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 11,85 (s a, 1 H)

LRMS *m/z* 534 $(M+H)^+$.

Etapa 3

Una suspensión del compuesto **47** (7,8 g, 15 mmol) y trietilamina (4,1 ml, 29 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml)

se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió gota a gota difenilfosforil azida (6,5 ml, 29 mmol) a la suspensión mediante una bomba de jeringa. Después de agitar 2 horas a temperatura ambiente la mezcla se calentó a 60 ºC, dando como resultado una solución. Después de 1,5 h la reacción se enfrió a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (4,2 g, 54 %). El filtrado se concentró y el residuo se trituró con metanol para proporcionar 4-(2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (compuesto **48**) (2,7 g, 35 %).
RMN ^{1}H 400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1,83 - 2,06 (m, 2 H) 2,60 - 2,88 (m, 2 H) 2,88 - 3,18 (m, 2 H) 4,17 - 4,42 (m, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 6,25 (s a, 1 H) 7,25 - 7,44 (m, 5 H) 7,67-7,74 (m, 1 H) 7,78 - 7,89 (m, 1 H) 8,11 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,48 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 8,84, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,17 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 9,81 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 11,75 (s a, 1 H)

LRMS *m/z* 531 $(M+H)^+$.

Etapa 4

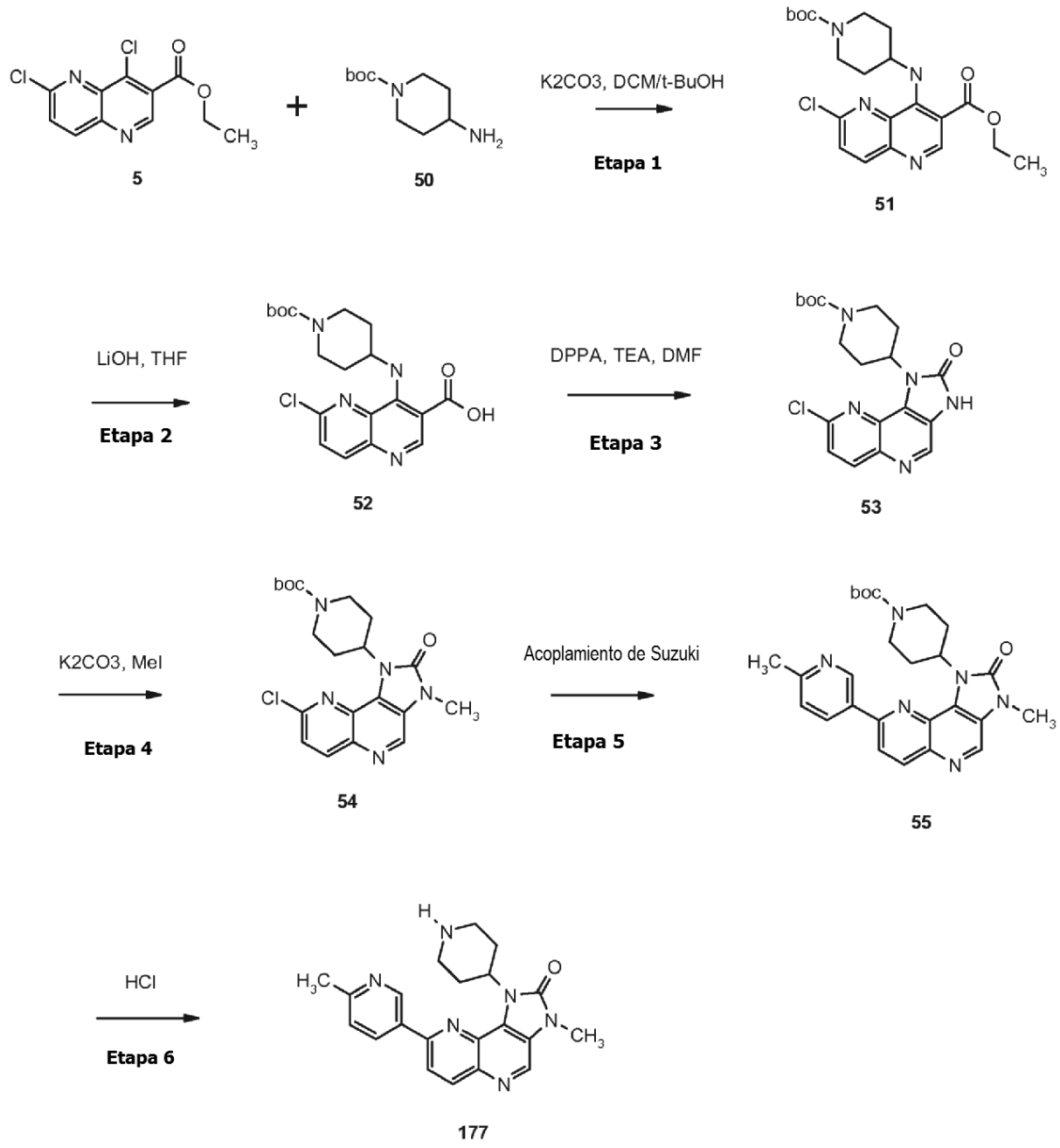
Una suspensión del compuesto **48** (6,6 g, 12 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió hidruro de sodio (1,0 g, 25 mmol), dando como resultado una pasta de color naranja brillante. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 ºC antes de añadir yoduro de metilo (890 ml, 14 mmol). Después de 3 horas, la reacción se interrumpió con metanol (100 ml) y los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (compuesto **49**) (5,0 g, 73 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1,85 - 2,06 (m, 2 H) 2,56 - 2,84 (m, 2 H) 2,88 - 3,17 (m, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 4,30-4,38 (m, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 7,26 - 7,46 (m, 5 H) 7,68 - 7,74 (m, 1 H) 7,83-7,88 (m, 1 H) 8,11 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 8,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,17 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 9,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).
LRMS *m/z* 545 $(M+H)^+$.

Etapa 5

A una solución de color amarillo enfriada (0 ºC) del compuesto **49** (5,0 g, 9,2 ml) en cloroformo (130 ml) se le añadió gota a gota yodotrimetilsilano (TMSI) (9,0 ml, 64 mmol), convirtiéndose en una mezcla de color naranja. Después de 3 horas la reacción se interrumpió con metanol y se concentró. El residuo resultante se suspendió en éter dietílico y sólidos filtrados, y los sólidos se lavaron con éter dietílico para retirar todo el yoduro de bencilo. Después, a los sólidos se les añadieron hidróxido sódico 2 N (20 ml) y agua (150 ml). Con agitación, la suspensión de color naranja se convirtió lentamente en una suspensión de color crema. Los sólidos se recogieron por filtración y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0-10 %) para proporcionar el compuesto **118** (3,6 g, 96 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 2,15 - 2,31 (m, 2 H) 2,82 - 2,97 (m, 2 H) 3,00 - 3,20 (m, 2 H) 3,56 - 3,66 (m, 2 H) 3,59 (s, 1 H) 6,26 - 6,44 (m, 1 H) 7,80 (t, J = 7,20 Hz, 1 H) 7,89 - 8,01 (m, 1 H) 8,21 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 8,66 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,76 - 8,83 (m, 1 H) 8,76 (d, J = 8,47 Hz) 9,20 (s, 1 H) 9,27 (d, J = 10,11 Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 9,83 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).
LRMS *m/z* 411 $(M+H)^+$.

Ejemplo 4. Preparación de 3-metil-8-(6-metil-piridin-3-il)-1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-1,3,5,9-tetraaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ona (Compuesto **177**)

El compuesto **177** se sintetizó de acuerdo con el **Procedimiento C** como sigue a continuación.



Etapa 1

A una suspensión del compuesto **5** (5 g, 18,44 mmol) en 10 ml de dicloroetano y 10 ml de t-butanol se le añadieron éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (compuesto **50**) (4,43 g, 1,2 equiv.) y carbonato de potasio (3,06 g, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CL de masas indicó que la reacción estaba aproximadamente a la mitad. Se añadieron otros 1,2 equiv. de carbonato de potasio y la mezcla de reacción se continuó agitando durante otro día. La CLEM indicó la finalización. La mezcla de reacción se concentró, y el compuesto **51**, como un producto en bruto, se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2

El compuesto **51**, como la mezclada del producto en bruto de la etapa 1, se suspendió en MeOH/THF/agua (20/20/20 ml), y se añadió una solución acuosa 2 M de LiOH (27,7 ml, 3 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 ºC durante 5 h. La CL-EM indicó la hidrólisis completa. Después de la retirada del disolvente orgánico, el residuo acuoso se recogió en agua y se acidificó a pH 6 con una solución acuosa 2 N de HCl en agitación vigorosa. El producto sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con agua y MeOH, y se secó adicionalmente en horno de vacío para dar ácido 4-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-6-cloro-[1,5]naftiidin-3-carboxílico (compuesto **52**) en forma de un sólido de color blanco (5,38 g, rendimiento del 73 % en dos etapas), que se usó en la siguiente etapa sin

purificación adicional.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,94 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 5,02 (s a, 1 H) 3,91 (d, J = 10,11 Hz, 2 H) 2,99 (s a, 2 H) 2,11 (dd, J = 12,38, 2,53 Hz, 2 H) 1,41 (s, 9 H) 1,25 - 1,50 (m, 3 H).
LRMS m/z 407,2 $(M+H)^+$.

Etapa 3

Una suspensión del compuesto **52** (5,38 g, 13,2 mmol) en DMF anhidra (40 ml) se trató con Et_3N (3,69 ml, 2,0 equiv.), se agitó a t.a. durante 30 minutos, y seguido de la adición gota a gota de DPPA (5,72 ml, 2 equiv.). La solución de reacción resultante se calentó a 60 ºC durante 3 horas. Después de enfriar a ta, el sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con MeOH, y se secó adicionalmente para dar 2,78 g (rendimiento del 54 %) de éster *terc*-butílico del ácido 4-(8-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,5,9-tetraaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-piperidin-1-carboxílico (compuesto **53**) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con acetato de etilo para dar 2,27 g (rendimiento del 42 %) del 2º lote del compuesto **53**.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,76 (s, 1 H) 8,43 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,07 - 4,28 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 2,85 (s a, 2 H) 2,66 (s a, 1 H) 1,75 (d, J = 10,11 Hz, 2 H) 1,44 (s, 9 H).
CL masa: 404,20 (AP+).

Etapa 4

Una mezcla del compuesto **53** (1,67 g, 4,14 mmol), MeI (0,52 ml, 2,0 equiv.) y carbonato de potasio (2,29 g, 4,0 equiv.) en DMSO anhidro (10 ml) se agitó a ta durante una noche. La CL-EM mostró que reacción estaba completada. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. El producto sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con agua y EtOAc, y se secó adicionalmente al vacío a 60 ºC para dar 1,68 g del compuesto **54** (rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco transparente.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,02 (s, 1 H) 8,46 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,18 (s a, 2 H) 3,53 (s, 3 H) 2,88 (s a, 2 H) 2,65 (s a, 2 H) 1,77 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 1,44 (s, 9 H).
LRMS *m/z* 418,2 $(M+H)^+$.

Etapa 5

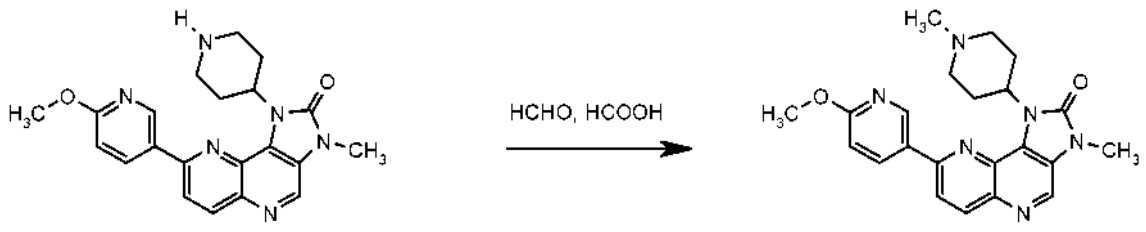
Una mezcla del compuesto **54** (0,836 g, 2,00 mmol), ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico (0,548 g, 4,00 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (85,1 mg, 0,12 mmol) y K_2CO_3 (0,829 g, 6,00 mmol) en dioxano/agua (14/7 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, y se calentó en un tubo sellado herméticamente a 90 ºC para formar una mezcla de color pardo. El calentamiento se continuó durante 3 h y la CL-EM mostró la reacción completada. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente. El producto sólido en bruto se disolvió en MeOH/CH_2Cl_2 (10/30 ml) y se filtró a través de una capa de Celite para retirar los materiales insolubles. El filtrado que contenía el compuesto **54** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
LRMS *m/z* 475,2 $(M+H)^+$.

Etapa 6

Una solución del compuesto **55** (0,949 g, 2,00 mmol) en CH_2Cl_2/MeOH (30/10 ml) se trató suavemente con una corriente de gas HCl durante aproximadamente 10 minutos y el sólido precipitó. El matraz se tapó fuertemente y la mezcla se agitó a ta durante una noche. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente para dar la sal HCl del compuesto **177** (0,91 g, 94 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,18 (d, J = 12,38 Hz, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 2,81 - 2,99 (m, 2 H), 3,13 (d, J = 11,12 Hz, 2 H), 3,47 - 3,62 (m, 5 H), 4,15 (s a, 2 H), 5,95 - 6,44 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,59 - 8,80 (m, 2 H), 8,92 (d, J = 6,06 Hz, 1 H), 9,13 (s, 2 H), 9,42 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).
LRMS *m/z* 375,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 5. Preparación de 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona (Compuesto **135**)

El compuesto **135** se sintetizó de acuerdo con el **Procedimiento D** como sigue a continuación.

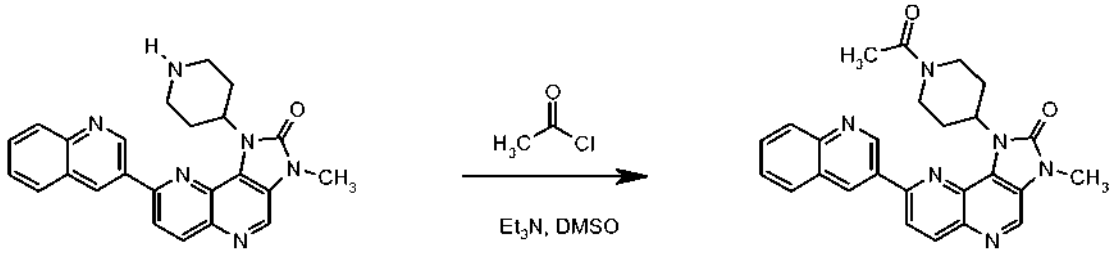


56 **135**

Una solución de 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiri- din-2-ona (compuesto **56**) (120 mg, 0,31 mmol), formaldehído (37 % en agua, 0,23 ml, 3,1 mmol) y ácido fórmico (0,12 ml, 3,1 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se calentó a reflujo dando como resultado una solución. Después de 1 hora, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0-5 %) para proporcionar compuesto **135** (100 mg, 82 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 2,21 - 2,30 (m, 2 H) 2,88 (d, J = 4,55 Hz, 3 H) 2,91 - 3,14 (m, 4 H) 3,56 (s, 3 H) 3,64 - 3,73 (m, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 6,17 - 6,29 (m, 1 H) 7,21 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,50 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,54 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 8,73 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 9,07 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 10,35 (s a, 1 H).
LRMS m/z 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6. Preparación de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-3-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazof4,5-c][1,5]nafti-ridin-2-ona (Compuesto **120**)

El compuesto **120** se sintetizó de acuerdo con el **Procedimiento** E como sigue a continuación.

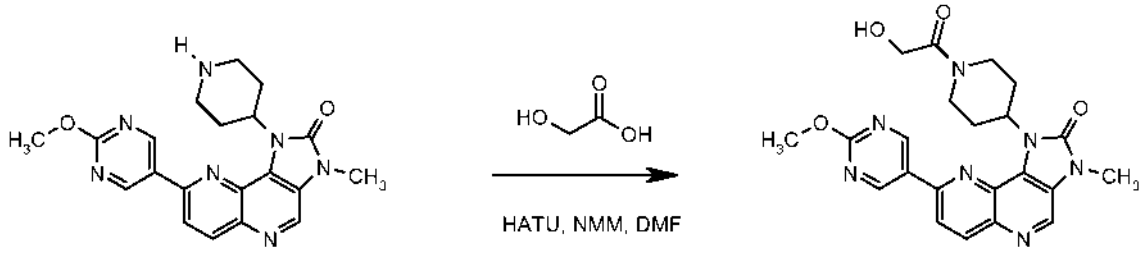


118 **120**

A una suspensión del compuesto **118** (150 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,73 mmol) en sulfóxido de dimetilo (2,0 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,05 ml, 0,73 mol). Una vez que la reacción se completó, se añadió agua y los sólidos se retiraron por filtración y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/metanol (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (27 mg). Las fracciones impuras se combinaron y se purificaron una segunda vez por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:cloroformo/metanol (0-10 %) para proporcionar compuesto **120** (30 mg, rendimiento total del 35 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1,92 - 2,08 (m 2H) 2,12 (s, 3 H) 2,61 - 2,83 (m, 2 H) 3,21 (t, J = 14,27 Hz, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,66 - 4,76 (m, 1 H) 6,21 (s a, 1 H) 7,69 - 7,74 (m, 1 H) 7,80 - 7,90 (m, 1 H) 8,10 (dd, J = 7,70, 4,67 Hz, 2 H) 8,48 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,15 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 9,78 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).
LRMS *m/z* 453 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7. Preparación de 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona (Compuesto **189**)

El compuesto **189** se sintetizó de acuerdo con el **Procedimiento F** como sigue a continuación.

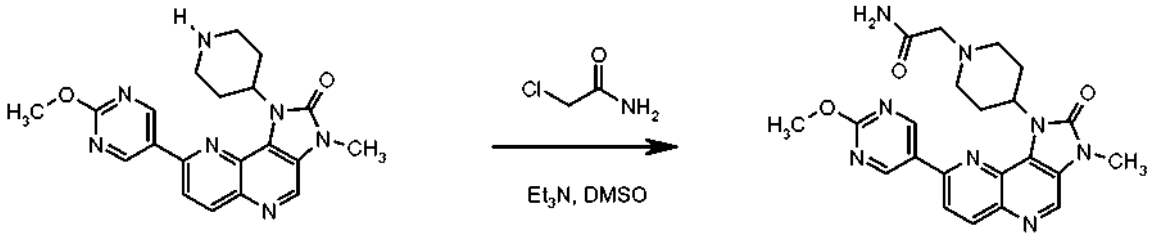


57 **189**

Una solución del compuesto **57** (217 mg, 0,35 mmol), ácido 2-hidroxiacético (39,4 mg. 0,525 mmol), y N-metil-morfolina (NMM) (177 mg, 1,75 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se trató con HATU (160 mg, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante una noche y se obtuvo una mezcla. El producto sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con MeOH y se secó adicionalmente para dar el compuesto **189** (99 mg, 63 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,92 (s a, 2 H), 2,55 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 2,63 - 2,81 (m, 2 H), 3,12 (t, J = 10,36 Hz, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,87 - 4,06 (m, 4 H), 4,12 - 4,32 (m, 2 H), 4,46 - 4,71 (m, 2 H), 5,95 (s a, 1 H), 8,26 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,35 (s, 2 H).
LRMS m/z 450,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8. Preparación de 2-{4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-il}acetamida (Compuesto **190**)

El compuesto **190** se sintetizó de acuerdo con el **Procedimiento G** como sigue a continuación.

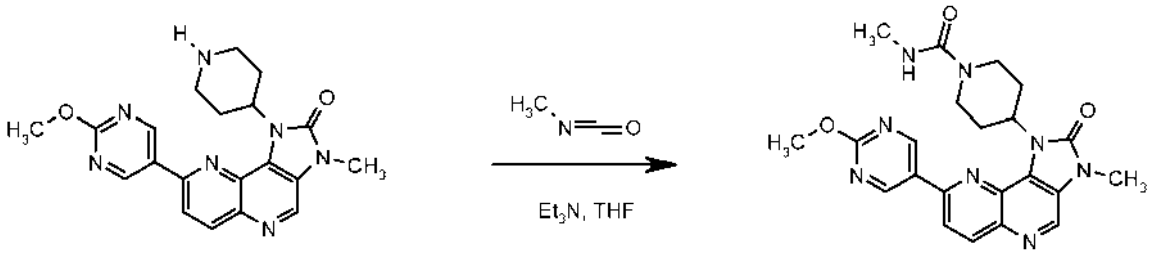


57 **190**

Una solución del compuesto **57** (186 mg, 0,30 mmol), 2-cloroacetamida (84,2 mg, 0,90 mmol) y Et_3N (243 mg, 2,40 mmol) en DMSO anhidro (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se obtuvo una mezcla. El producto sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con MeOH y se secó adicionalmente para dar el compuesto **190** (78 mg, 58 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,76 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 2,20 (t, J = 11,37 Hz, 2 H), 2,73 - 3,18 (m, 6 H), 3,54 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 5,21 (s a, 1 H), 7,28 (s a, 1 H), 7,41 (s a, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 8,50 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 9,70 (s, 2 H). LRMS *m/z* 449,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9. Preparación de 4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]-N-metilpiperidin-1-carboxamida (Compuesto **186**)

El compuesto **186** se sintetizó de acuerdo con el **Procedimiento H** como sigue a continuación.

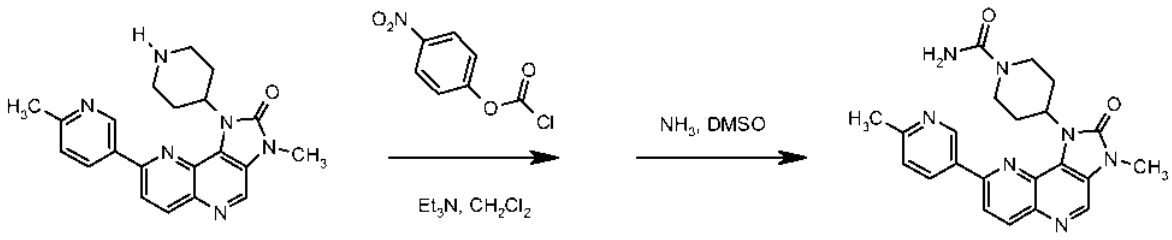


57 **186**

Una mezcla del compuesto **57** (248 mg, 0,40 mmol) en THF anhidro (5 ml) se trató con Et_3N (202 mg, 2,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 minutos y seguido de la adición de isocianato de metilo (68,5 mg. 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió MeOH y la mezcla se agitó vigorosamente. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente para dar el compuesto **186** (125 mg, 70 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,87 (d, J = 10,36 Hz, 2 H), 2,53 - 2,65 (m, 5 H), 2,76 (t, J = 12,38 Hz, 2 H), 3,53 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 4,22 (d, J = 12,63 Hz, 2 H), 5,94 (s a, 1 H), 6,57 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 9,40 (s, 2 H).
LRMS m/z 449,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10. Preparación de 4-[3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-carboxamida (Compuesto **167**)

El compuesto **167** se sintetizó de acuerdo con el **Procedimiento I** como sigue a continuación.

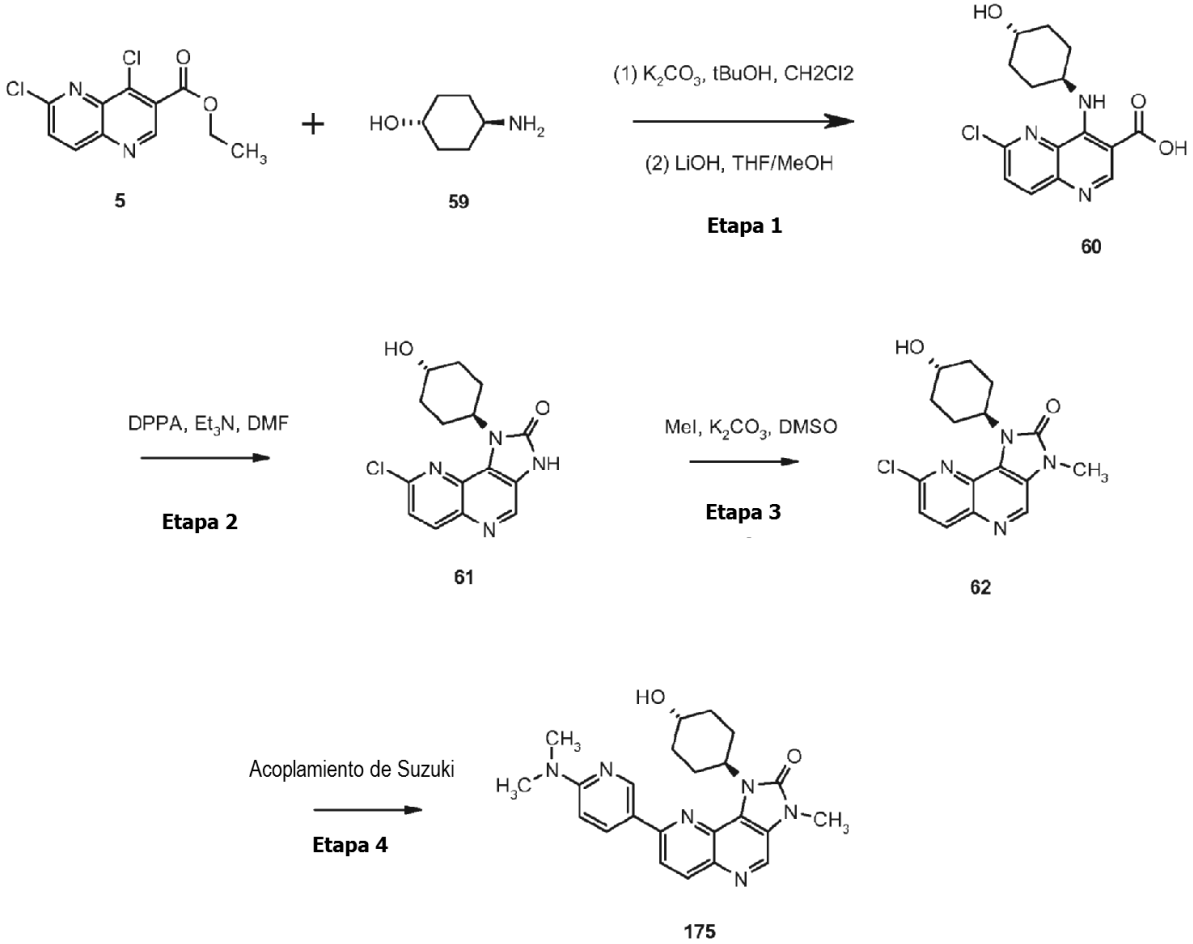


58 **167**

Una mezcla del compuesto **58** (194 mg, 0,40 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) se trató con Et_3N (202 mg, 2,00 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (242 mg, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró para dar un residuo sólido, que se recogió en DMSO anhidro (10 ml) en un tubo sellado herméticamente, se trató suavemente con una corriente de gas NH_3 durante aproximadamente 10 minutos, se cerró fuertemente y se calentó a 100 ºC durante 3 h. La mezcla se concentró a un volumen inferior y se purificó por HPLC para producir el compuesto **167** (22 mg, 13 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,83 (d, J = 7,07 Hz, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,63 - 3,13 (m, 4 H), 3,54 (s, 3 H), 4,24 (d, J = 11,37 Hz, 2 H), 4,68 - 6,60 (m, 3 H), 7,52 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,43 - 8,65 (m, 2 H), 8,97 (s, 1 H), 9,31 (d, J = 1,77 Hz, 1 H). LRMS *m/z* 418,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11. Preparación de 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona (Compuesto **175**)

El compuesto **175** se sintetizó de acuerdo con el **Procedimiento J** como sigue a continuación.



Etapa 1

Una mezcla del compuesto **5** (8,13 g, 30,0 mmol), trans-4-aminociclohexanol (4,49 g, 39,0 mmol) y K_2CO_3 (12,4 g, 90,0 mmol) en t-BuOH/1,2-dicloroetano (70/70 ml) se calentó en un baño de aceite a 85 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo sólido, que se suspendió en MeOH/THF/agua (100/100/100 ml) y seguido de la adición de LiOH (2,16 g, 90,0 mmol) en una porción. La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 ºC durante 4 h. Después de la retirada del disolvente orgánico, el residuo acuoso se recogió en agua (30 ml) y se acidificó a pH 6 con una solución acuosa 2 N de HCl. El producto sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con agua y MeOH, y se secó adicionalmente para dar 9,49 g (98 %) del compuesto 60 en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (s a, 4 H), 1,89 (s a, 2 H), 2,12 (s a, 2 H), 3,50 (s a, 1 H), 4,61 (s a, 1 H), 4,86 (s a, 1 H), 7,80 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,91 (s a, 1 H), 9,79 (s a, 1 H), 13,33 (s a, 1 H).
LRMS $(M+H)^+$ 322,0; 324,0.

Etapa 2

Una suspensión del **60** (9,49 g, 29,5 mmol) en DMF anhidra (150 ml) se trató con Et_3N (5,97 g, 59,0 mmol). Se obtuvo

una solución, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y seguido de la adición gota a gota de difenilfosforil azida (DPPA) (16,7 g, 59,0 mmol). La solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente y se obtuvo una mezcla. La agitación se continuó durante 1 h a temperatura ambiente y después se calentó a 60 ºC durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con MeOH y se secó adicionalmente para proporcionar el compuesto **61** (6,63 g, 71 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26 - 1,45 (m, 2 H), 1,71 (s a, 2 H), 1,99 (d, J = 10,86 Hz, 2 H), 2,59 - 2,76 (m, 2 H), 3,67 (s a, 1 H), 4,58 - 4,73 (m, 1 H), 5,04 (s a, 1 H), 7,60 - 7,71 (m, 1 H), 8,31 - 8,43 (m, 1 H), 8,73 (s a, 1 H), 11,79 (s a, 1 H).
LRMS $(M+H)^+$ 319,0; 321,0.

Etapa 3

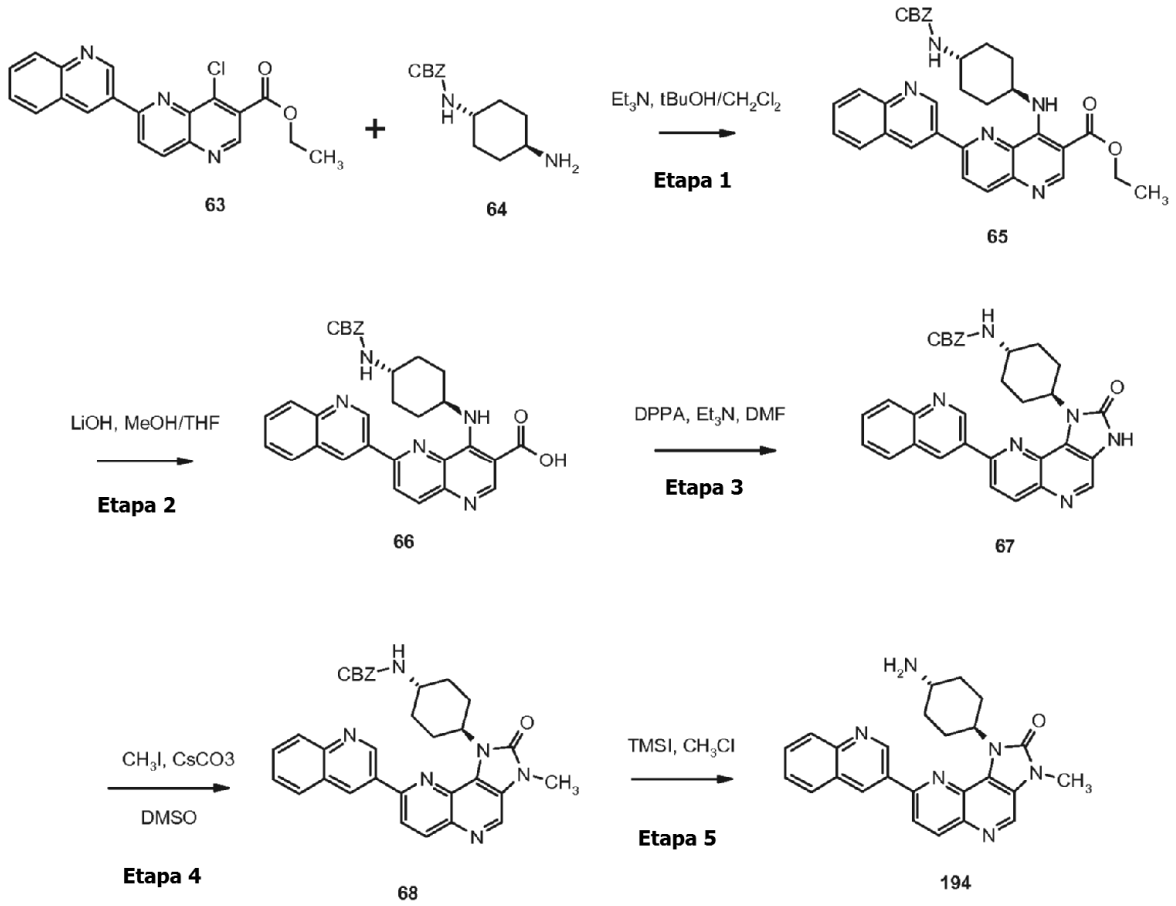
Una mezcla del **61** (6,63 g, 20,8 mmol), MeI (5,90 g, 41,6 mmol) y K_2CO_3 (11,5 g, 83,2 mmol) en DMSO anhidro (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. El producto sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con agua y EtOAc y se secó adicionalmente para dar el compuesto **62** (5,28 g, 76 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,52 - 1,64 (m, 2 H), 1,70 (s a, 1 H), 1,89 (d, J = 7,07 Hz, 2 H), 2,13 - 2,26 (m, 2 H), 2,86 (s a, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,99 (s a, 1 H), 5,40 (s a, 1 H), 7,51 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,72 (s, 1 H)
LRMS $(M+H)^+$ 333,0; 335,0.

Etapa 4

Una mezcla del **62** (166 mg, 0,50 mmol), ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilborónico (184 mg, 1,00 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (25 mg, 0,035 mmol) y K_2CO_3 (207 mg, 1,50 mmol) en dioxano/agua (3/1,5 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, y se calentó en un tubo sellado herméticamente a 90 ºC para formar una solución de color pardo oscuro. El calentamiento se continuó durante 3 h. Se añadió agua (5 ml) y el sólido se recogió por filtración al vacío. El producto en bruto se disolvió en MeOH/CH_2Cl_2 y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró para dar un sólido, que se trituró con MeOH, se recogió por filtración al vacío, se aclaró con MeOH y se secó adicionalmente para proporcionar el compuesto del título **175** (95 mg, 45 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 - 1,47 (m, 2 H), 1,85 (d, J = 9,85 Hz, 2 H), 2,04 (d, J = 10,61 Hz, 2 H), 2,59 (s a, 2 H), 3,15 (s, 6 H), 3,50 (s, 3 H), 3,60 (s a, 1 H), 4,76 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 5,99 (s a, 1 H), 6,82 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 8,84 (s, 1 H), 9,00 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).
LRMS *m/z* 419,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 12. Preparación de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona (Compuesto **194**)

El compuesto **194** se sintetizó de acuerdo con el **Procedimiento K** como sigue a continuación.



Etapa 1

Una mezcla de 4-cloro-6-(quinolin-3-il)-1,5-naftiidin-3-carboxilato de etilo (compuesto **63**) (2,91 g, 8,00 mmol), N-Cbz-trans-1,4-ciclohexanodiamina HCl (compuesto **64**) (2,51 g, 8,80 mmol) y Et_3N (2,43 g, 24,0 mmol) en t-BuOH/1,2-dicloroetano (20/20 ml) se calentó a 80 ºC en un tubo sellado herméticamente para formar una solución. El calentamiento se continuó durante una noche y el producto se precipitó. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con MeOH y se secó adicionalmente al aire para dar el compuesto **65** (4,57 g, 99 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 (t, J = 7,07 Hz, 3 H), 1,40 - 1,53 (m, 4 H), 1,93 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 2,27 (s a, 2 H), 3,05 (d, J = 5,56 Hz, 1 H), 3,38 - 3,48 (m, 1 H), 4,32 (c, J = 7,07 Hz, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 5,20 (s a, 1 H), 7,21 - 7,38 (m, 5 H), 7,67 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,77 - 7,90 (m, 1 H), 8,10 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 8,29 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 9,50 (s a, 1 H), 9,62 (s a, 1 H).

LRMS $(M+H)^+$ 576,2.

Etapa 2

Una mezcla del compuesto **65** (4,57 g, 7,94 mmol) en MeOH/THF/agua (20/20/20 ml) se trató con LiOH (0,38 g, 16,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y la reacción se completó al 60 % por CL-EM. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h. Después de la retirada del disolvente orgánico, el residuo se suspendió en agua (20 ml) y se acidificó a pH 6 con una solución acuosa 2 N de HCl. El producto sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con agua y MeOH, y se secó adicionalmente para dar el compuesto **66** (3,94 g, 91 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 - 1,59 (m, 4 H), 1,96 (d, J = 10,86 Hz, 2 H), 2,26 - 2,37 (m, 2 H), 3,44 (s a, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 5,33 (s a, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 5 H), 7,45 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,72 (s a, 1 H), 7,82 - 7,93 (m, 1 H), 8,15 (t, J = 7,45 Hz, 2 H), 8,44 (s a, 1 H), 8,69 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 8,91 - 9,16 (m, 2 H), 9,65 (s, 1 H), 11,01 (s a, 1 H).

LRMS $(M+H)^+$ 548,0.

Etapa 3

Una suspensión del compuesto **66** (3,94 g, 7,20 mmol) en DMF anhidra (50 ml) se trató con Et_3N (1,46 g, 14,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y seguido de la adición gota a gota de difenilfosforil azida (3,96 g, 14,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h y

después se calentó a 60 ºC durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con MeOH y se secó adicionalmente al aire para proporcionar el compuesto **67** (3,48 g, 89 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 - 1,61 (m, 2 H), 1,97 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 2,09 (d, J = 11,37 Hz, 2 H), 2,62 - 2,74 (m, 2 H), 3,44 (s a, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 5,91 (s a, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 5 H), 7,53 (d, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,67 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,79 - 7,87 (m, 1 H), 8,12 (t, J = 9,22 Hz, 2 H), 8,40 - 8,46 (m, 1 H), 8,48 - 8,54 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 9,74 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 11,67 (s a, 1 H).
LRMS m/z 545,0 $(M+H)^+$.

Etapa 4

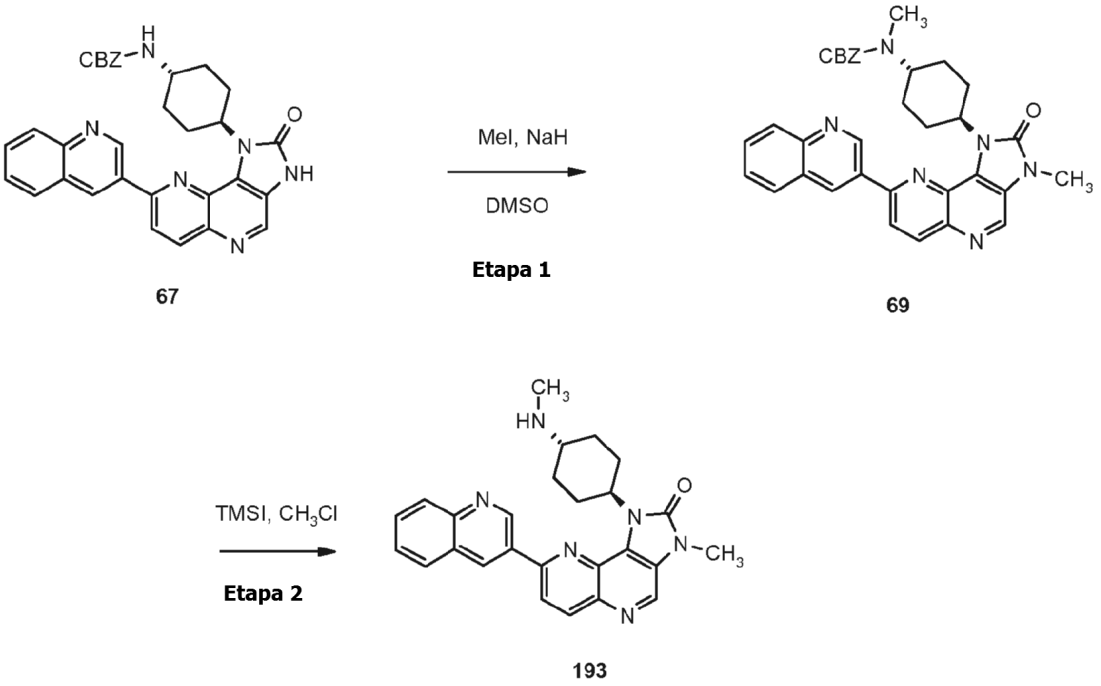
Una mezcla del compuesto **67** (272 mg, 0,50 mmol), MeI (85,2 mg, 0,60 mmol) y carbonato de cesio (489 mg, 1,50 mmol) en DMSO anhidro (4 ml) se agitó a ta durante una noche. La reacción se completó al 60 % por CL-EM. Se añadió más MeI (85,2 mg, 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se agitó vigorosamente. El producto sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente para dar el compuesto **68** (271 mg, 97 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 - 1,55 (m, 2 H), 1,98 (d, J = 9,60 Hz, 2 H), 2,09 (d, J = 11,62 Hz, 2 H), 2,65 (d, J = 14,15 Hz, 2 H), 3,44 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 5,04 (s, 2 H), 5,99 (s a, 1 H), 7,27 - 7,41 (m, 5 H), 7,55 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,78 - 7,89 (m, 1 H), 8,12 (t, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,41 - 8,49 (m, 1 H), 8,50 - 8,60 (m, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 9,12 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 9,74 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).
LRMS *m/z* 559,0 $(M+H)^+$.

Etapa 5

Una solución del compuesto **68** (256 mg, 0,458 mmol) en CH_3Cl (10 ml) se trató gota a gota con TMSI (642 mg, 3,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h y se concentró para dar un residuo sólido, que se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título **194** (60 mg, 31 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 - 1,71 (m, 2 H), 2,05 (d, J = 9,60 Hz, 2 H), 2,17 (d, J = 11,62 Hz, 2 H), 2,60 - 2,82 (m, 2 H), 3,08 - 3,21 (m, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 7,31 - 7,76 (m, 3 H), 7,84 - 7,97 (m, 1 H), 8,15 (t, J = 9,22 Hz, 2 H), 8,47 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 9,16 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 9,75 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).
LRMS *m/z* 425,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13. Preparación de 3-metil-1-[trans-4-(metilamino)ciclohexil11-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona (Compuesto **193**)

El compuesto **193** se sintetizó de acuerdo con el **Procedimiento L** como sigue a continuación.



Etapa 1

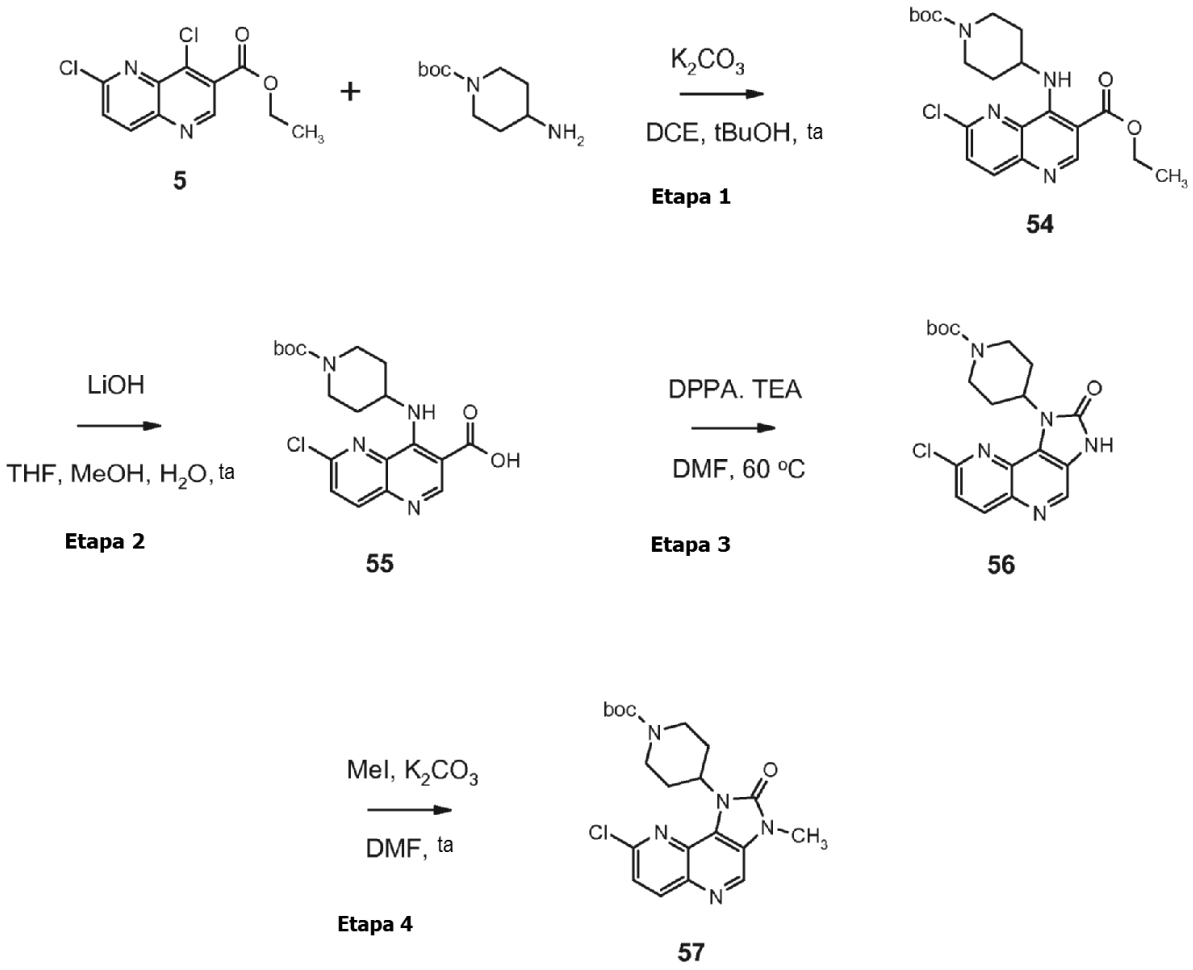
Una mezcla del compuesto **67** (272 mg, 0,50 mmol) en DMSO anhidro (4 ml) se trató con una dispersión al 60 % de NaH (50 mg, 1,25 mmol) y seguido de la adición de MeI (85,2 mg, 0,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CL-EM mostró aproximadamente el 20 %del producto mono-metilatado y

el 80 % del producto di-metilatado. Se añadió más MeI (85,2 mg, 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y el producto sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con agua, MeOH y se secó adicionalmente para dar 290 mg (100 %) de un sólido de color amarillo como el producto en bruto del compuesto **69**. Se trituraron 60 mg con MeOH para dar 36 mg de sólido de color amarillo claro como el producto transparente del compuesto **69**.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,76 - 1,94 (m, 4 H), 2,07 (s a, 2 H), 2,67 (d, J = 1,77 Hz, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 4,05 (s a, 1 H), 5,04 (s a, 1 H), 5,10 (s a, 1 H), 6,13 (s a, 1 H), 7,38 (s a, 5 H), 7,70 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 15,16, 1,26 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 8,44 - 8,51 (m, 1 H), 8,53 - 8,63 (m, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 9,82 (d, J = 1,77 Hz, 1 H).
LRMS m/z 573,0 $(M+H)^+$.

Etapa 2

Una solución del compuesto **69** (230 mg, 0,402 mmol) en CH_3Cl (10 ml) se trató gota a gota con TMSI (563 mg, 2,81 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se concentró para dar un residuo sólido, que se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título **193** (35 mg, 20 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 - 1,61 (m, 2 H), 2,08 (d, J = 3,79 Hz, 2 H), 2,27 (d, J = 11,62 Hz, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,68 (dd, J = 3,66, 1,89 Hz, 2 H), 3,03 (t, J = 11,49 Hz, 1 H), 3,29 - 3,39 (m, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 5,96 (s a, 1 H), 7,65 - 7,78 (m, 1 H), 7,85 - 7,94 (m, 1 H), 8,16 (dd, J = 11,37, 8,34 Hz, 2 H), 8,49 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 9,77 (d, J = 1,77 Hz, 1 H).
LRMS *m/z* 439,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14. Preparación de 4-(8-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **57**)



Etapa 1

A un matraz de fondo redondo de 2 l se le añadió el 4,6-dicloro-1,5-naftiidin-3-carboxilato de etilo **5** (150,1 g, 553,7 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (133,0 g, 664 mmol, 1,2 equiv.), carbonato de potasio (184 g, 1,33 mol, 2,4 equiv.), 1,2-dicloroetano (300 ml) y *terc*-butanol (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta y se

controló por CLEM. Después de ~ el 90 % de la conversión (~2 días), la reacción se concentró para dar 240,8 g del material en bruto **54** (4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilamino)-6-cloro-1,5-naftiidin-3-carboxilato de etilo).

Etapa 2

Se suspendió 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilamino)-6-cloro-1,5-naftiidin-3-carboxilato de etilo en bruto (**54**) (240,8 g, 554 mmol) en una mezcla 1:1:1 de MeOH:THF:H_2O (cada uno 500 ml) y se añadió LiOH (39,8 g, 1,66 mol, 3 equiv.). La mezcla se mantuvo a ta y se controló por CLEM. Después de consumirse el material de partida, los volátiles se retiraron al vacío y la solución resultante se neutralizó mediante la adición de HCl 6 N (~3 equiv.). Después, la mezcla se acidificó cuidadosamente a pH 3-5 con HCl 5 N (ac.). Después, la suspensión resultante se filtró y el precipitado se aclaró con agua y después metanol. El precipitado resultante se secó en un horno de vacío durante una noche, para dar 203,6 g (83 %, en dos etapas) de ácido 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilamino)-6-cloro-1,5-naftiidin-3-carboxílico (**55**).

Etapa 3

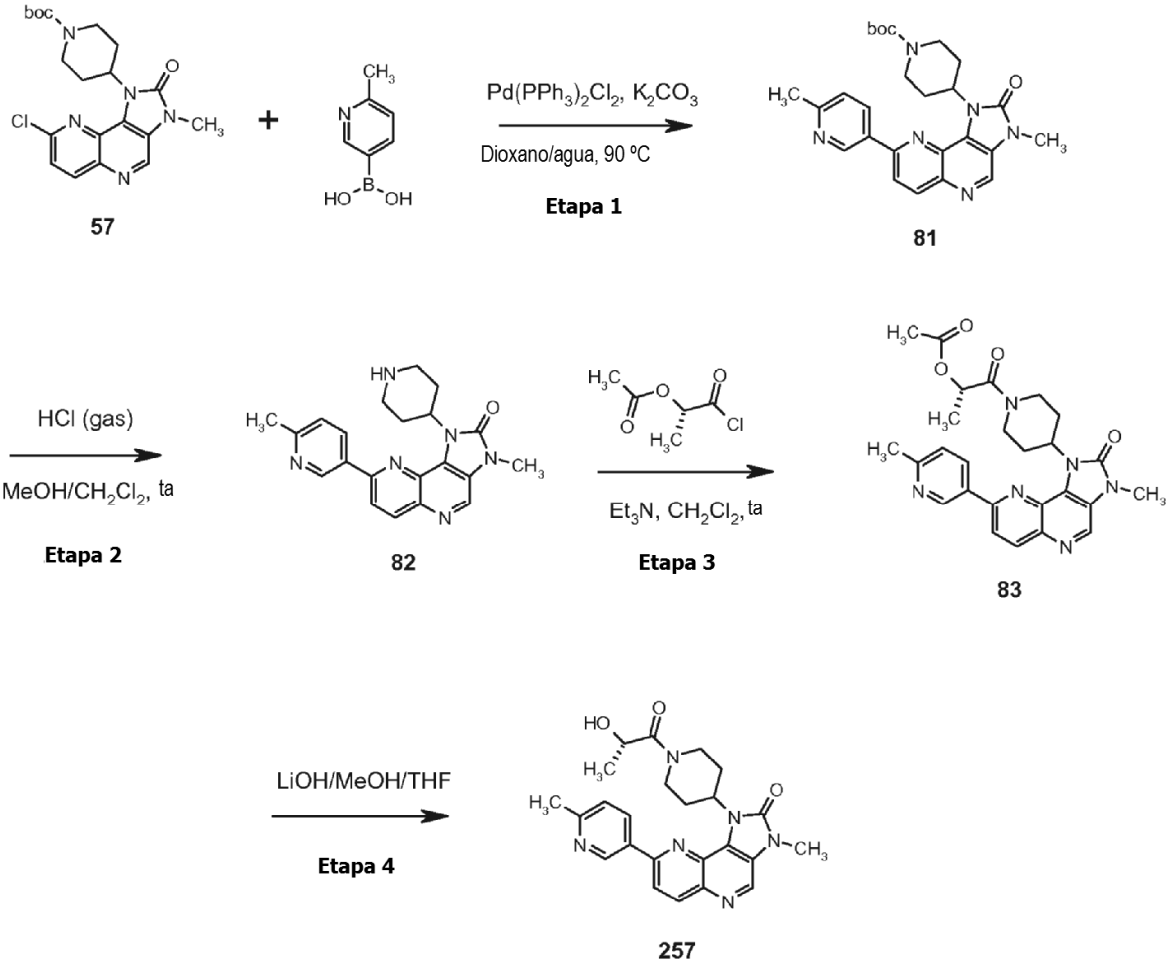
Una suspensión de ácido 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilamino)-6-cloro-1,5-naftiidin-3-carboxílico (**55**) (103,7 g, 234 mmol) en DMF anhidra (650 ml) se trató con trietil amina (73 ml, 524 mmol, 2,24 equiv.) y se agitó a ta durante 45 min seguido de la adición gota a gota de difenilfosforil azida (60,7 ml, 281 mmol, 1,2 equiv.). La solución se calentó a 60 ºC durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadió agua (-2 l) se añadió. La mezcla se dejó reposar durante una noche. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (3 x 0,5 l). El precipitado se secó en un horno de vacío durante una noche para dar 79,4 g (84 %) de 4-(8-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**56**).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,44 (s, 9H) 1,75 (d, J = 10,32 Hz, 2H) 2,57 - 2,75 (m, 2H) 2,76 - 2,99 (m, 2H) 4,19 (d, J = 9,32 Hz, 2H) 5,02 - 5,50 (m, 1 H) 7,68 (d, J = 8,81 Hz, 1 H) 8,41 (d, J = 8,81 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 11,77 (s a, 1 H).

Etapa 4

A una solución de DMF (1 l) de 4-(8-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**56**) (157 g, 388,7 mmol) se le añadió carbonato de potasio (161 g, 1,17 mmol, 3,0 equiv.) seguido de yoduro de metilo (36,3 ml, 82,8 g, 583 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó a ta. Después de 1 h, se añadieron 2,5 l de agua y la mezcla se enfrió por debajo de 8 ºC. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2 x 1 l) y se secó en un horno de vacío a 40 ºC para dar 154,5 g (95 %) de 4-(8-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**57**).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,44 (s, 9H) 1,77 (d, J = 10,83 Hz, 2H) 2,54 - 2,75 (m, 2H) 2,77 - 2,98 (m, 2H) 3,53 (s, 3H) 4,05 - 4,31 (m, 2H) 4,92 - 5,73 (m, 1 H) 7,70 (d, J = 8,81 Hz, 1 H) 8,45 (d, J = 8,81 Hz, 1 H) 9,01 (s, 1 H).

Los compuestos de los Ejemplos 15, 16 y 17 se sintetizaron de acuerdo con el **Procedimiento M** como sigue a continuación.

Ejemplo 15. Preparación de 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona (Compuesto **257**)



Etapa 1

A una mezcla del compuesto **57** (0,500 g, 1,20 mmol), ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico (0,246 g, 1,5 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (68,1 mg, 0,096 mmol) y K_2CO_3 (0,496 g, 3,59 mmol) en dioxano/agua (10/5 ml) se le burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos. La solución de reacción resultante se calentó después en un tubo sellado herméticamente a 90 ºC para formar una mezcla de color pardo. Después de la mezcla de reacción se calentó durante 3 h, la CLEM mostró que la reacción se completó. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente. El producto sólido en bruto se disolvió en $MeOH/CH_2Cl_2$ (10/30 ml) y se filtró a través de una capa de Celite para retirar los materiales insolubles. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido que se trituró con MeOH, se recogió mediante filtración al vacío, se aclaró con MeOH y se secó adicionalmente para proporcionar el compuesto **81** (568 mg, 97 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,51 (s, 9 H) 1,62 - 1,82 (m, 2 H) 1,86 - 2,00 (m, 2 H) 2,67 (s, 3 H) 2,78 - 3,08 (m, 4 H) 3,62 (s, 3 H) 4,27 - 4,51 (m, 1 H) 7,39 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,34 - 8,44 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H).

Etapa 2

Una solución del compuesto **81** (0,550 g, 1,16 mmol) en CH_2Cl_2/MeOH (30/10 ml) se trató suavemente con una corriente de gas HCl durante aproximadamente 10 minutos y el sólido se precipitó. El matraz se cerró fuertemente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente para dar la sal HCl del compuesto **82** (0,420 g, 97 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,13 - 2,28 (m, 2 H) 2,86 (s, 3 H) 2,89 - 3,00 (m, 2 H) 3,23 (d, J = 11,87 Hz, 2 H) 3,43 - 3,56 (m, 2 H) 3,58 (s, 3 H) 6,17 - 6,32 (m, 1 H) 8,11 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,68 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,88 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 9,18 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H) 9,34 (s, 1 H) 9,50 (d, J = 1,77 Hz, 1 H).

Etapa 3

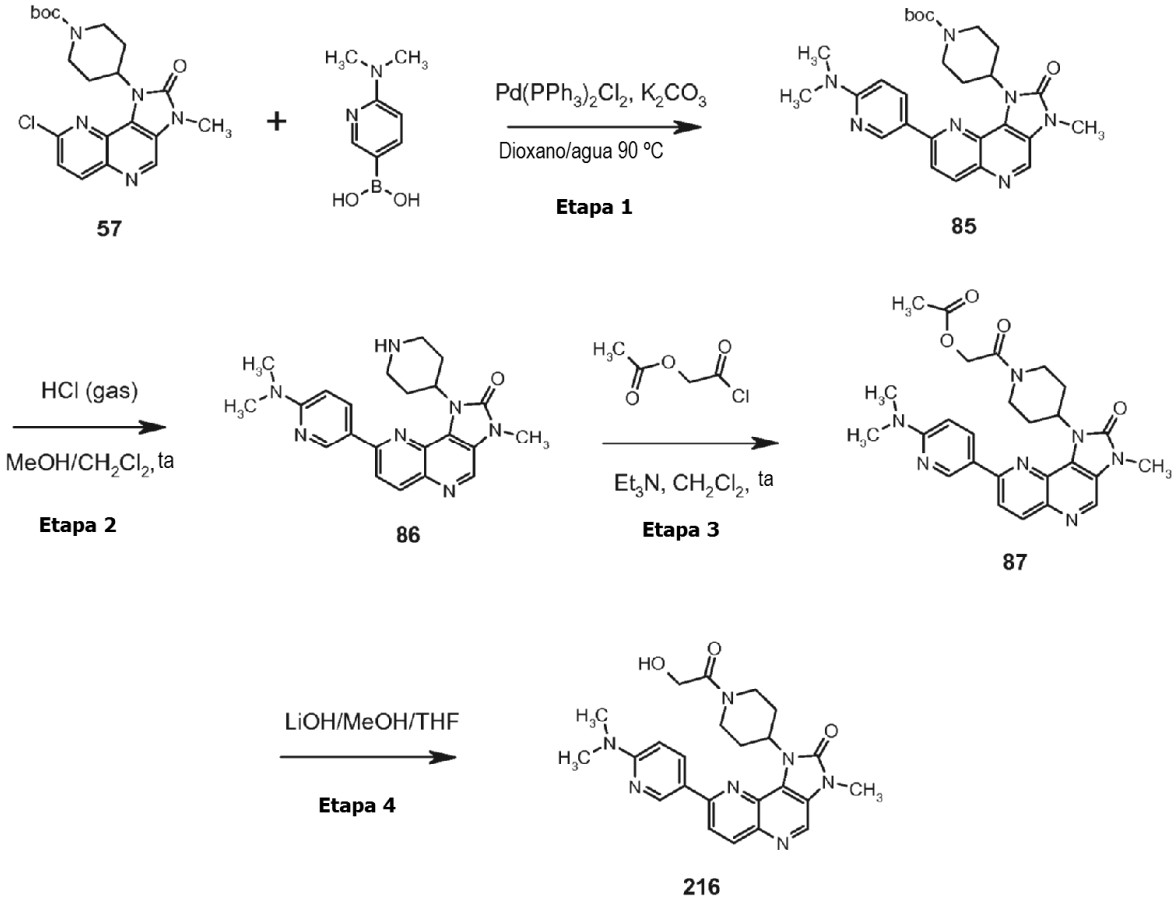
Una mezcla del compuesto **82** (600 mg, 1,6 mmol), cloruro de (S)-(-)-2-acetoxipropionilo (362 mg, 0,304 mmol) en

CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) se trató con Et_3N (486 mg, 4,81 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 min en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, la CL-EM mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se purificó por Biotage (Si, 40M) usando un gradiente de MeOH al 1-5 % en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto **83** en forma de un sólido de color amarillo claro (650 mg, 83 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (d, J = 6,40 Hz, 3 H) 1,95 - 2,11 (m, 4 H) 2,14 (s, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 2,76 - 2,91 (m, 2 H) 2,91 - 3,04 (m, 1 H) 3,23 - 3,37 (m, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 3,94 - 4,20 (m, 1 H) 5,50 (s a, 1 H) 7,39 (d, J = 8,10 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 8,28 (dd, J = 8,10, 2,07 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,23 (s a, 1 H).

Etapa 4

A una mezcla del compuesto **83** (0,5 g, 1,02 mmol) en MeOH/THF (5/5 ml) se le añadió una solución 1,0 M de LiOH (8,18 ml, 8,18 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La CL-EM indicó la hidrólisis completa. Después de la retirada del disolvente orgánico, el residuo acuoso se recogió en agua y se acidificó a pH 6 con una solución acuosa 1 N de HCl en agitación vigorosa. El producto sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con agua y MeOH para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. El sólido compuesto se volvió a disolver en EtOH (3 ml), después se añadió Et_2O(5 ml) que causó que se formara un precipitado. El sólido se filtró y se lavó con Et_2O para dar el compuesto del título **84** (315 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (d, J = 6,06 Hz, 3 H) 1,80 - 2,06 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 2,63 - 2,85 (m, 3 H) 3,06 - 3,28 (m, 2 H) 3,53 (s, 3 H) 4,20 - 4,40 (m, 1 H) 4,46 - 4,62 (m, 1 H) 4,62 - 4,77 (m, 1 H) 5,18 (s a, 1 H) 7,42 - 7,59 (m, 1 H) 8,29 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,38 - 8,55 (m, 2 H) 8,96 (s, 1 H) 9,29 (s a, 1 H).

Ejemplo 16. Preparación de 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona (Compuesto **216**)



Etapa 1

A una mezcla del compuesto **57** (0,500 g, 1,20 mmol), ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilborónico (0,397 g, 2,39 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (85,1 mg, 0,12 mmol) y K_2CO_3 (0,496 g, 3,59 mmol) en dioxano/agua (10/5 ml) se le burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado herméticamente a 90 ºC para formar una mezcla de color pardo. Después de la mezcla de reacción se calentó durante 3 h, la CLEM mostró que

la reacción se completó. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente. El producto sólido en bruto se disolvió en MeOH/CH_2Cl_2 (10 ml /30 ml) y se filtró a través de una capa de Celite para retirar los materiales insolubles. Después, el filtrado se concentró para dar un sólido. El sólido se trituró con MeOH, se recogió mediante filtración al vacío y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto **85** (602 mg, 91 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,51 (s,9H) 1,71 - 1,86 (m, 2 H) 1,87 - 2,04 (m, 2 H) 2,78 - 3,06 (m, 4 H) 3,21 (s, 6 H) 3,59 (s, 3 H) 4,33 - 4,49 (m, 1 H) 6,70 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 8,27 - 8,44 (m, 2 H) 8,64 (s, 1 H) 8,91 (d, J = 2,07 Hz, 1 H).

Etapa 2

Una solución del compuesto **85** (0,550 g, 1,09 mmol) en CH_2Cl_2/MeOH (30/10 ml) se trató suavemente con una corriente de gas HCl durante aproximadamente 10 minutos y el sólido se precipitó. El matraz se cerró fuertemente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente para dar la sal HCl del compuesto **86** (0,420 g, 93 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,07 - 2,28 (m, 2 H) 2,74 - 3,01 (m, 2 H) 3,38 (s, 6 H) 3,41 - 3,54 (m, 4 H) 3,57 (s, 3 H) 6,20 - 6,37 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 9,80 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 9,42 Hz, 1 H) 8,81 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 8,86 - 8,93 (m, 1 H) 9,06 (s a, 1 H) 9,32 (s, 1 H).

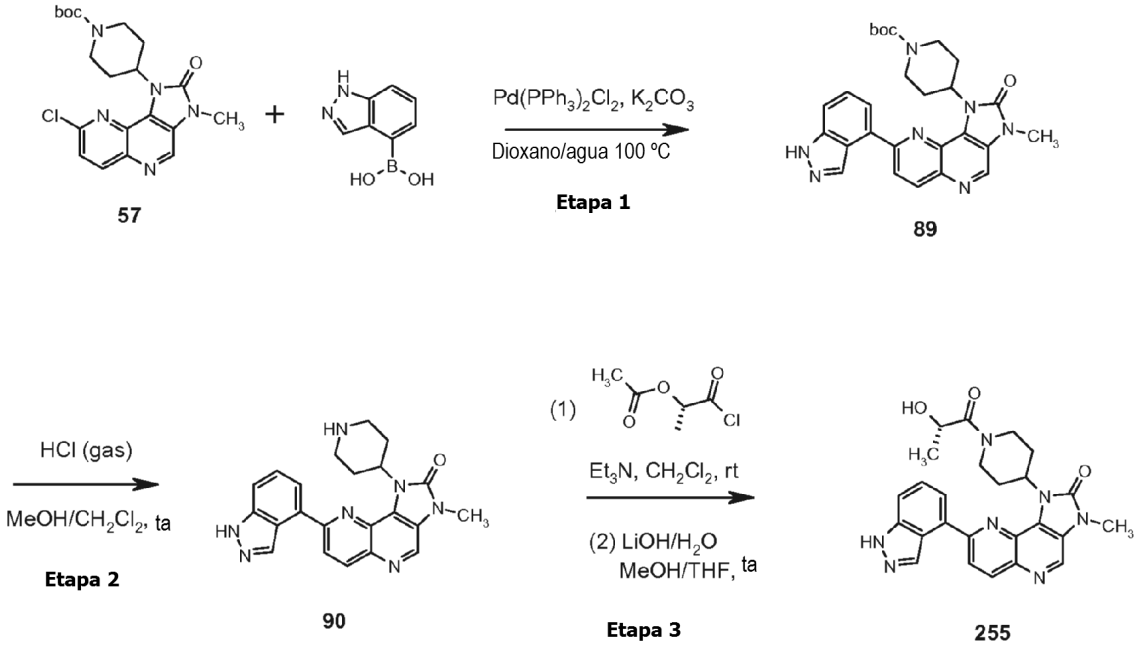
Etapa 3

A una mezcla del compuesto **86** (500 mg, 1,24 mmol), acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (254 mg, 1,86 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) se trató con Et_3N (376 mg, 3,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 min. Después de 30 min, la CL-EM mostró que la reacción se completo. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por Biotage (Si, 40M) usando un gradiente de MeOH al 1-5 % en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto **87** en forma de un sólido de color amarillo claro (550 mg, 82 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 1,72 (s, 3 H) 1,88 - 2,07 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,78 - 2,98 (m, 2 H) 3,21 (s, 6 H) 3,25 - 3,41 (m, 1 H) 3,61 (s, 2 H) 3,80 - 3,98 (m, 1 H) 4,60 - 4,76 (m, 1 H) 4,85 - 4,97 (m, 1 H) 4,97 - 5,09 (m, 1 H) 6,71 (d, J=9,04 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 9,23 Hz, 1 H) 8,24 (dd, J = 9,04, 2,64 Hz, 1 H) 8,37 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,91 (d, J = 2,07 Hz, 1 H).

Etapa 4

A una mezcla del compuesto **87** (0,4 g, 0,794 mmol) en MeOH/THF (5 ml/5 ml) se le añadió una solución acuosa 1,0 M de LiOH (6,35 ml, 6,35 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La CL-EM indicó la hidrólisis completa. Después de la retirada del disolvente orgánico, el residuo acuoso se recogió en agua y se acidificó a pH 6 con una solución acuosa 1 N de HCl en agitación vigorosa. El producto sólido se recogió por filtración al vacío, se aclaró con agua y MeOH para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. El sólido compuesto se volvió a disolver en EtOH (3 ml). El precipitado se formó después de la adición de Et_2O (5 ml). El sólido se filtró y se lavó con Et_2O para dar el compuesto del título **88** (250 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,09 - 1,31 (m, 2 H) 1,78 - 2,06 (m, 2 H) 2,71 - 2,94 (m, 2 H) 3,13 (s, 6 H) 3,53 (s, 3 H) 3,89 - 4,04 (m, 1 H) 4,10 - 4,37 (m, 2 H) 4,69 (s a, 2 H) 6,75 - 6,88 (m, 1 H) 8,16 - 8,25 (m, 1 H) 8,29 - 8,41 (m, 2 H) 8,88 (s, 1 H) 8,97 (s a, 1 H).

Ejemplo 17. Preparación de 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil1piperidin-4-il}-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona (Compuesto **255**)



Etapa 1

Una mezcla del **57** (2,09 g, 5,00 mmol), ácido 1H-indazol-4-ilborónico (1,21 g, 7,50 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (213 mg, 0,30 mmol) y K_2CO_3 (2,07 g, 15,0 mmol) en dioxano/agua (20/10 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado herméticamente a 100 ºC para dar una solución de color pardo, que más tarde se convirtió en una suspensión de color gris. El calentamiento se continuó durante 3 h. Después de enfriarse la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se agitó vigorosamente. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente para dar 2,49 g (99 %) del **89** en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (s, 9 H), 1,94 (d, J = 6,32 Hz, 2 H), 2,84 (s a, 4 H), 3,63 (s, 3 H), 4,31 (s a, 2 H), 6,33 (s a, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,45 - 8,66 (m, 2 H), 8,78 (s, 1 H), 10,44 (s a, 1 H).

Etapa 2

Una solución de 4-(8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**89**) (2,49 g, 4,98 mmol) en $MeOH/CH_2Cl_2$ (15 ml/40 ml) se trató suavemente con una corriente de gas HCl durante aproximadamente 15 minutos, y el sólido se formó gradualmente. El matraz se cerró fuertemente y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente para dar 2,41 g (95 %) del **90** en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,25 (d, J = 12,38 Hz, 2 H), 2,61 - 2,79 (m, 2 H), 2,82 - 2,99 (m, 2 H), 3,47 (d, J = 11,62 Hz, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 6,42 (t, J = 12,00 Hz, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 1 H), 7,83 (t, J = 7,33 Hz, 2 H), 8,50 - 8,66 (m, 2 H), 8,84 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 8,96 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 9,25 - 9,55 (m, 2 H).

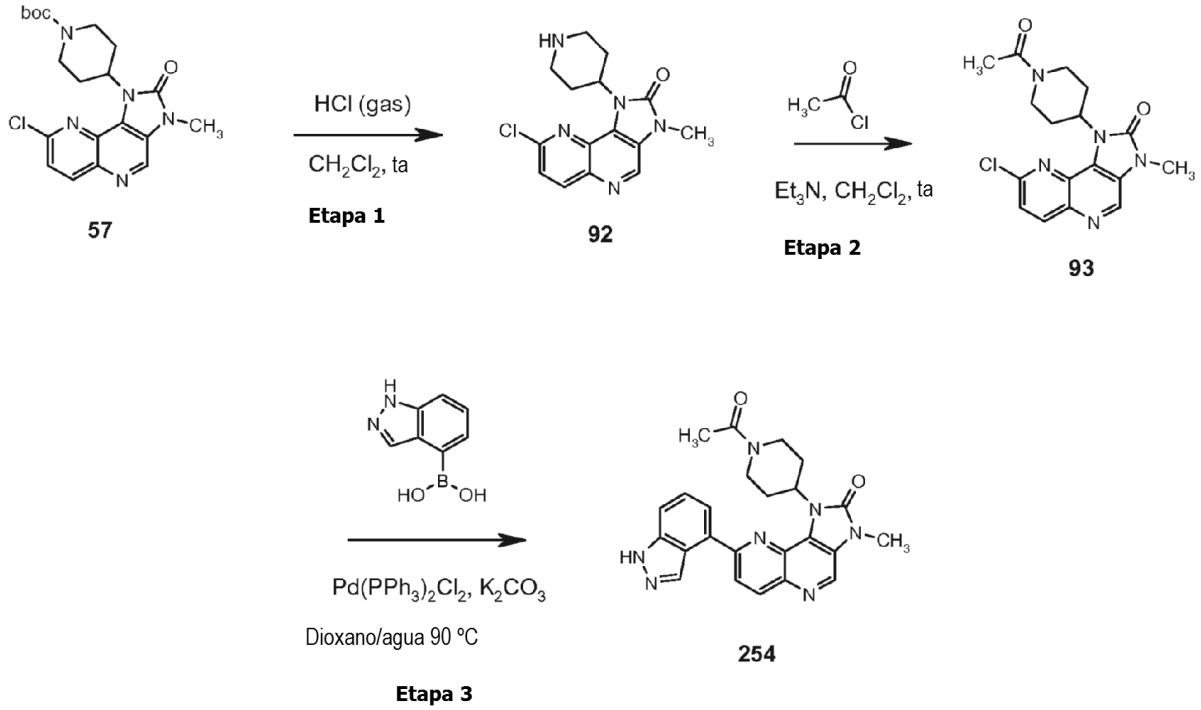
Etapa 3

Una mezcla de triclorhidrato de 8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2(3H)-ona (**90**) (1,20 g, 2,36 mmol) y cloruro de (S)-(-)-2-acetoxipropionilo (1,06 g. 7,07 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) se trató con Et_3N (1,19 g, 11,8 mmol) a ta. La solución de reacción resultante se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadieron agua (30 ml) y CH_2Cl_2 (40 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron para dar un sólido de color amarillo ceroso (1,21 g, 100 %). El sólido se suspendió en MeOH/THF (10 ml/10 ml), y seguido de la adición de LiOH 2 M (5,9 ml, 11,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 3 h. Después de la retirada del disolvente orgánico, el residuo acuoso se diluyó con agua (10 ml) y se ajusto a pH 7 con HCl 2 M. La mezcla resultante se concentró a un volumen bajo y se agitó vigorosamente para formar más sólido, que se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se disolvió en MeOH al 10 %/CH_2Cl_2 (150 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a un volumen bajo hasta que se formó un sólido. La mezcla se agitó durante 2 h mientras que el sólido se precipitó. El sólido precipitado se recogió por filtración al vacío, se aclaró con MeOH y se secó adicionalmente para producir 362 mg (33 %) del compuesto del título **255** en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (d, J = 6,32 Hz, 3 H), 1,99 (s a, 2 H), 2,55 (s a, 3 H), 2,96 (t, J = 12,63 Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 4,15 (d, J = 12,38 Hz, 1 H), 4,35 - 4,71 (m, 2 H), 4,91 (s a, 1 H), 6,35 (s a, 1 H), 7,49 - 7,63 (m, 1 H), 7,66

- 7,87 (m, 2 H), 8,26 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 13,35 (s, 1 H).

Ejemplo 18. Preparación de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona (Compuesto **254**)



Etapa 1

Una solución del **57** (4,18 g, 10,0 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) se trató suavemente con una corriente de gas HCl durante aproximadamente 10 minutos y el sólido se formó lentamente. El matraz se cerró fuertemente y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió EtOAc (80 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente para proporcionar 3,91 g (100 %) del **92** en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,12 (d, J = 12,63 Hz, 2 H), 2,67 - 2,87 (m, 2 H), 2,88 - 3,08 (m, 2 H), 3,38 - 3,69 (m, 5 H), 4,81 (s a, 1 H), 5,57 - 5,90 (m, 1 H), 7,78 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,66 - 8,93 (m, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 9,62 (d, J = 9,85 Hz, 1 H).

Etapa 2

Una mezcla de una sal HCl 8-cloro-3-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2(3H)-ona (**92**) (3,91 g, 10,0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (40 ml) se trató con Et_3N (6,07 g, 60,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 minutos, se enfrió en un baño de hielo, y seguido de la adición gota a gota de cloruro de acetilo (4,71 g, 60,0 mmol) durante un periodo de 10 minutos. El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. El producto sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente para dar un sólido de color amarillo pálido, que se trituró con MeOH (40 ml) para retirar la sal HCl Et_3N. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó adicionalmente para dar 1,81 g de sólido de color blanco como el primer lote. El filtrado se concentró y se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 1,31 g de sólido de color amarillo ceroso como el segundo lote. El rendimiento total del **93** de los dos lotes fue 3,12 g (82 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67 - 1,94 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 2,52 - 2,92 (m, 3 H), 3,14 - 3,31 (m, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 4,04 (d, J = 13,64 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 11,37 Hz, 1 H), 5,40 (s a, 1 H), 7,83 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 9,19 (s, 1 H).

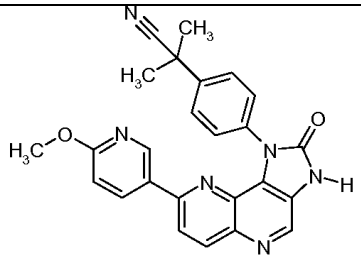
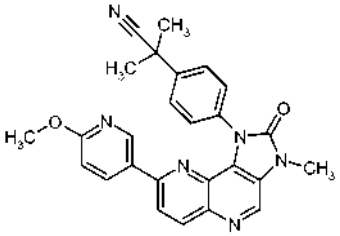
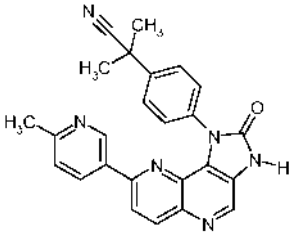
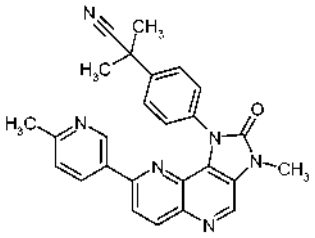
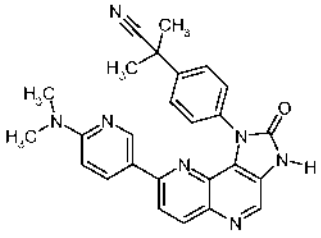
Etapa 3

Una mezcla de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-cloro-3-metil-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2(3H)-ona (93) (540 mg, 1,50 mmol), ácido 1H-indazol-4-ilborónico (364 mg, 2,25 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (74,4 mg, 0,105 mmol) y K_2CO_3 (622 mg, 4,50 mmol) en dioxano/agua (8/4 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, y se calentó en un tubo sellado herméticamente a 90 ºC durante una noche. Después de enfriarse la mezcla de reacción se repartió entre agua (40 ml) y CH_2Cl_2/MeOH (100/5 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (50 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró para dar un sólido de color amarillo ceroso, que se

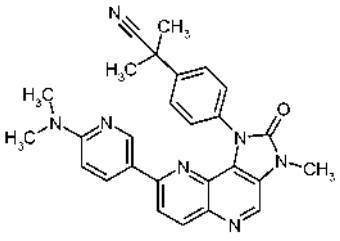
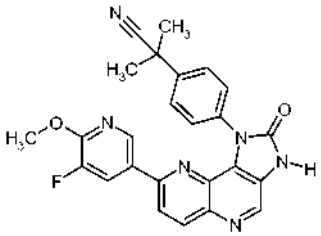
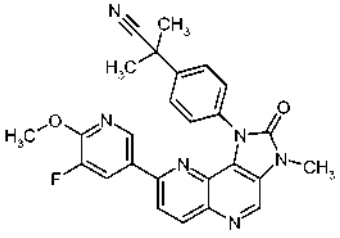
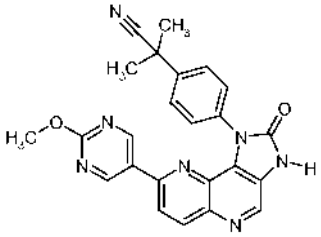
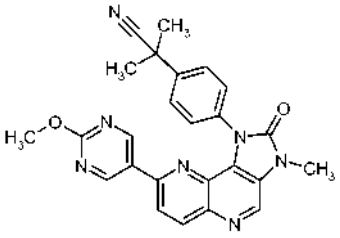
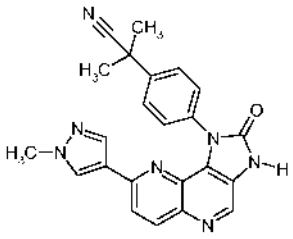
purificó en un sistema de purificación ISCO con una columna de 40-gram usando MeOH al 0 - 10 % en CH_2Cl_2 para proporcionar 450 mg (68 %) del compuesto del título **254** en forma de un sólido de color amarillo pálido, ceroso. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,88 - 2,04 (m, 2 H), 2,08 (s a, 3 H), 2,62 (t, J = 12,51 Hz, 1 H), 2,82 (s a, 1 H), 3,02 (s a, 1 H), 3,24 (t, J = 12,25 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,95 (d, J = 13,14 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 12,88 Hz, 1 H), 6,28 (s a, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,70 (t, J = 7,20 Hz, 2 H), 8,12 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,79 (s, 1 H), 11,02 (s a, 1 H).

Los compuestos representados en la Tabla 1 se prepararon siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. Los compuestos 101-116, 119-128, 130-134, 136-170, 172-176, 178-190, 192-194, 196-203, 205-206 y 208-228 se aislaron como una base libre, mientras que los compuestos 117, 118, 129, 135, 171, 177, 191, 195, 204 y 207 se aislaron como clorhidratos.

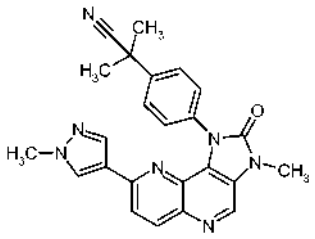
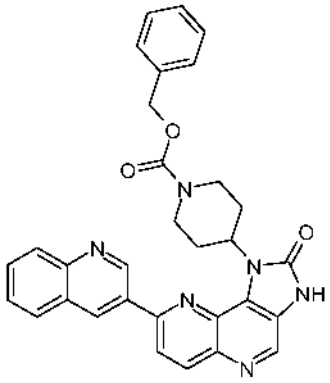
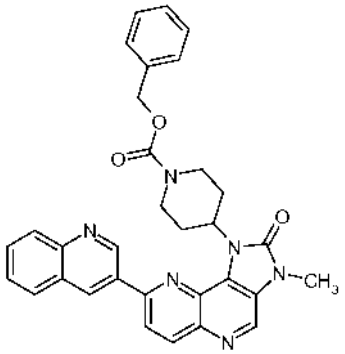
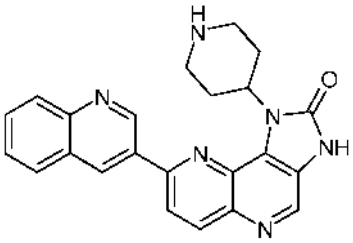
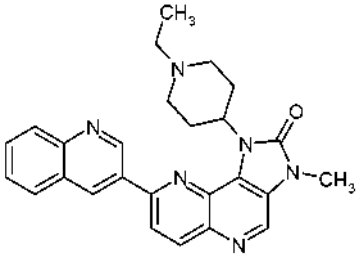
Tabla 1

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
103	A		2-{4-[8-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il]fenil}-2-metilpropanonitrilo
104	A		2-{4-[8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il]fenil}-2-metilpropanonitrilo
105	A		2-metil-2-{4-[8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il]fenil}propanonitrilo
106	A		2-metil-2-{4-[3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il]fenil}propanonitrilo
107	A		2-(4-(8-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo

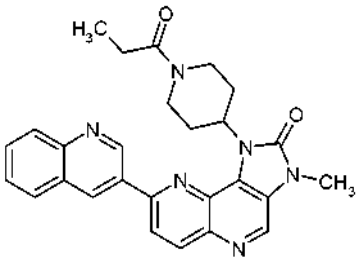
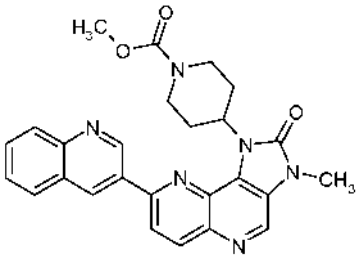
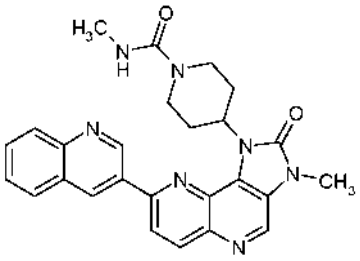
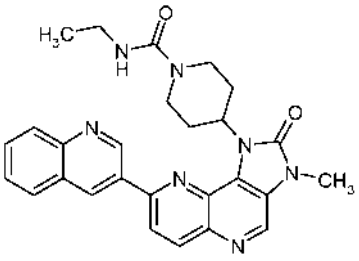
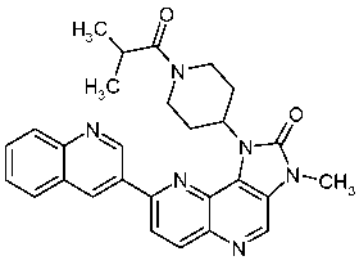
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
108	A		2-(4-(8-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il) fenil)-2-metilpropanonitrilo
109	A		2-(4-(8-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo
110	A		2-(4-(8-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il) fenil)-2-metilpropanonitrilo
111	A		2-(4-(8-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpro panonitrilo
112	A		2-(4-(8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo
113	A		2-Metil-2-{4-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,5,9-tetraazaciclopenta[a] naftalen-1-il]-fenil}-propionitrilo

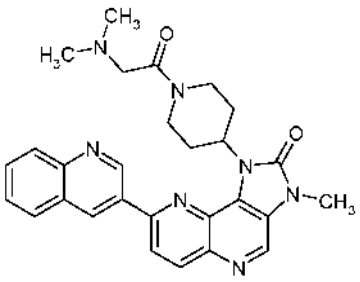
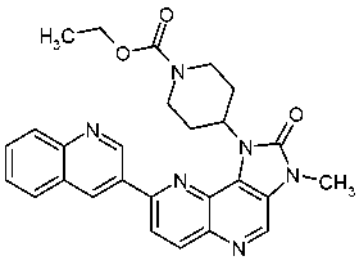
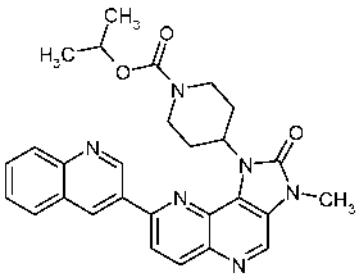
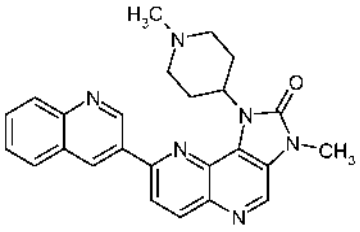
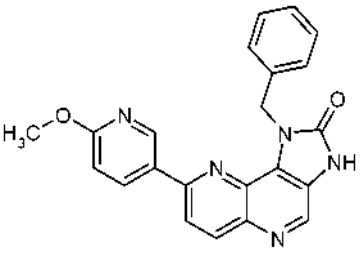
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
114	A		2-Metil-2-{4-[3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,5,9-tetraaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il]-fenil}-propionitrilo
115	B		4-(2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo
116	B		bencil4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato
117	B		1-piperidin-4-il-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
119	G		1-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

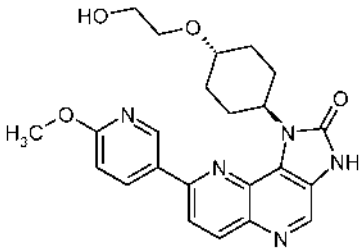
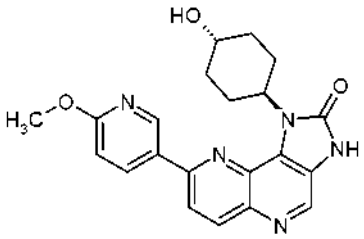
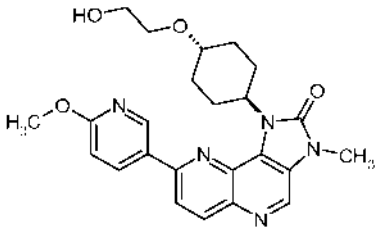
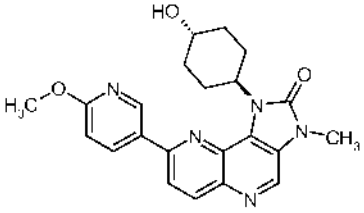
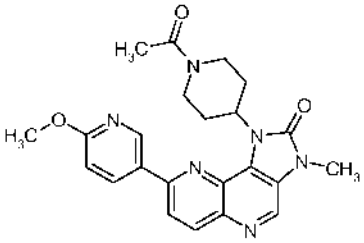
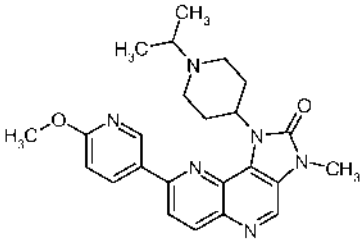
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
121	E		3-metil-1-(1-propionilpiperidin-4-il)-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
122	E		4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de metilo
123	H		N-metil-4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxamida
124	H		N-etil-4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxamida
125	E		1-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

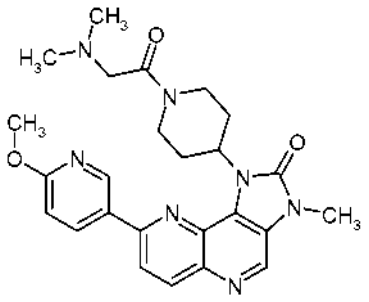
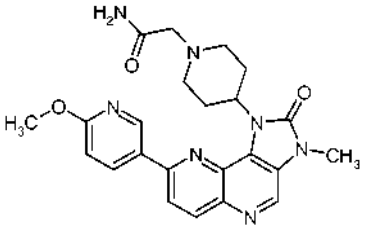
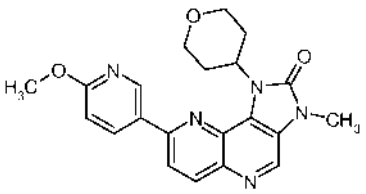
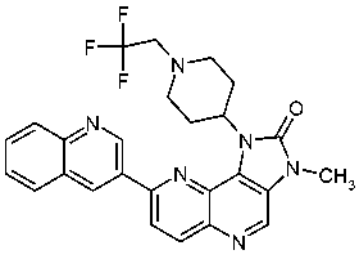
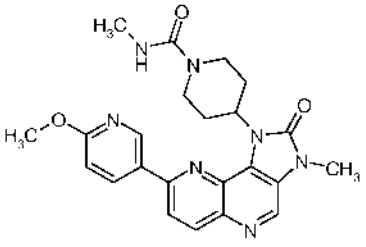
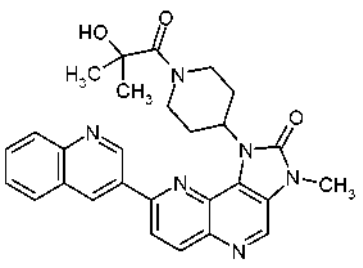
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
126	F		1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
127	E		4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de etilo
128	E		4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo
129	G		3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-quinolin-3-yl-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
130	A		1-bencil-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

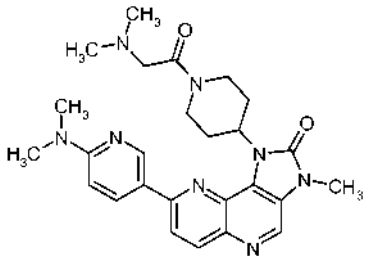
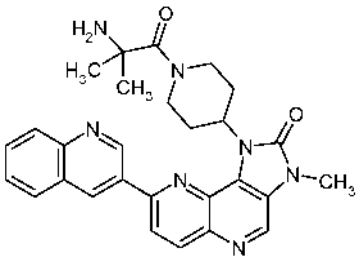
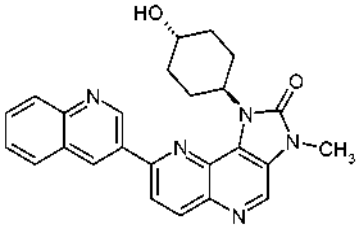
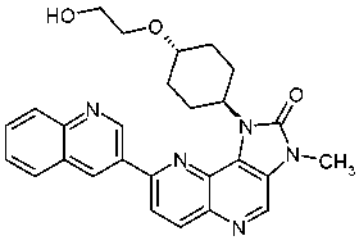
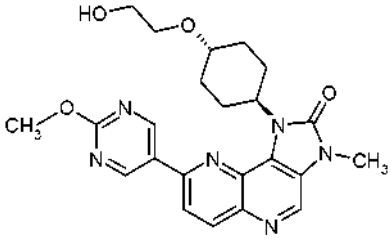
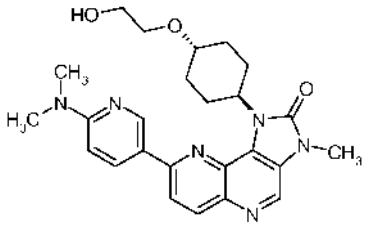
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
131	J		1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
132	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
133	J		1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
134	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
136	E		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
137	G		1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

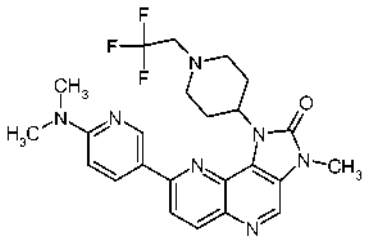
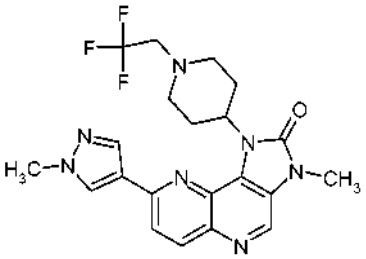
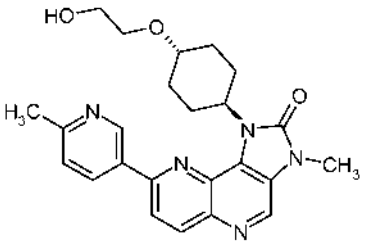
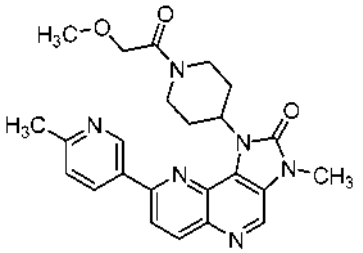
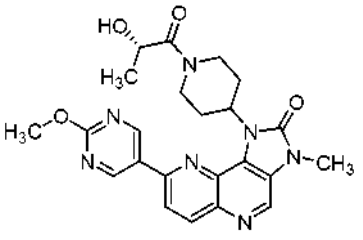
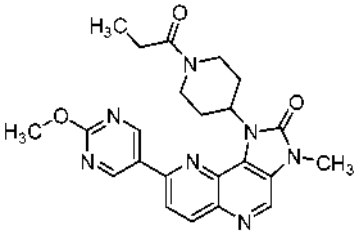
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
138	F		1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
139	G		2-{4-[8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-il}acetamida
140	J		8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
141	G		3-metil-8-quinolin-3-il-1-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
142	H		4-[8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]-N-metilpiperidin-1-carboxamida
143	F		1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

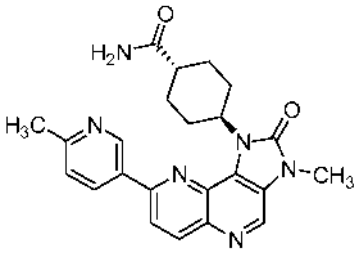
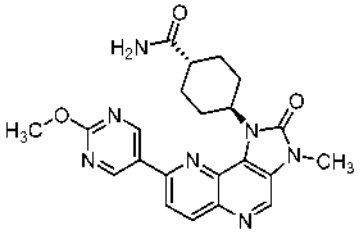
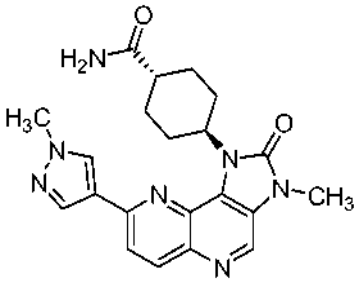
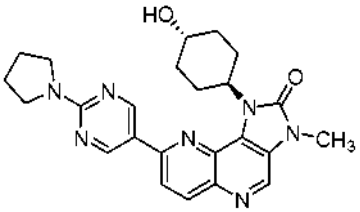
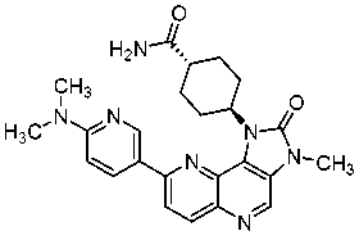
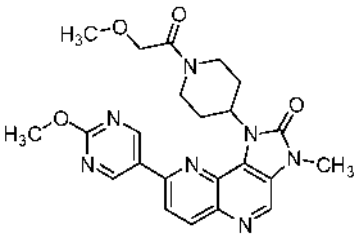
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
144	F		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
145	F		3-metil-1-[1-(2-metilalanil)piperidin-4-il]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
146	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
147	J		1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
148	J		1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
149	J		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

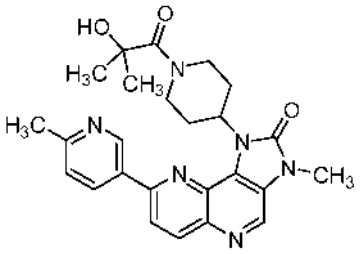
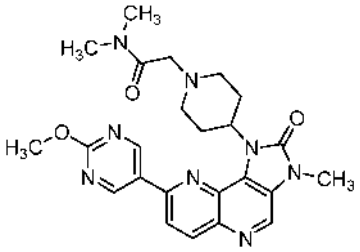
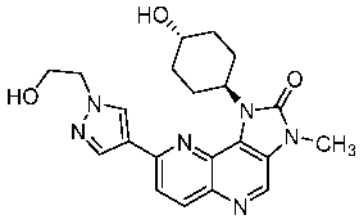
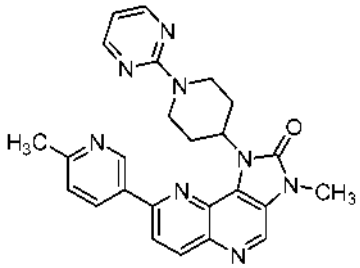
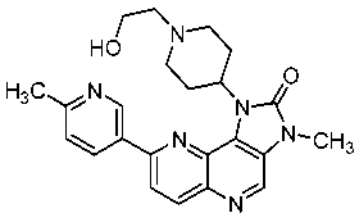
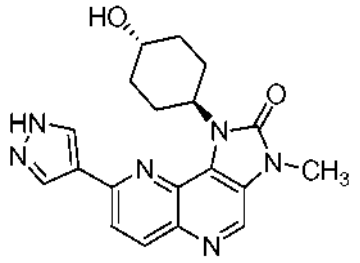
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
150	G		8-[6-(dimetilamino)piridm-3-il]-3-metil-1-[1 -(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
151	G		3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-[1 -(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
152	J		1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
153	F		1-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
154	F		1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
155	F		8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1-(1-propionilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

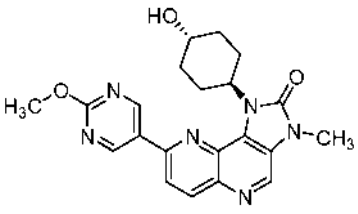
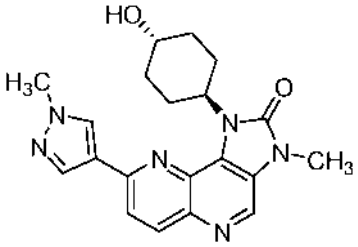
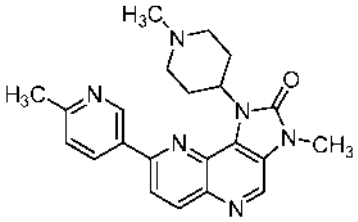
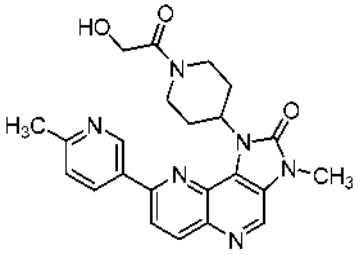
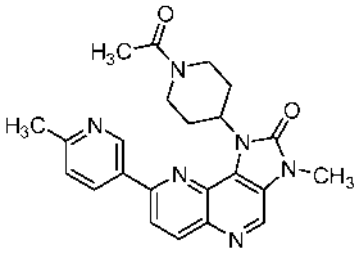
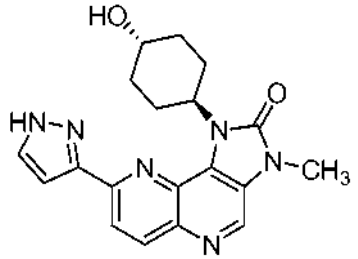
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
156	J		trans-4-[3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]ciclohexanocarboxamida
157	J		trans-4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1- il]ciclohexanocarboxamida
158	J		trans-4-[3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5] naftiridin-1-il]ciclohexanocarboxamida
159	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
160	J		trans-4-{8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5] naftiridin-1- il}ciclohexanocarboxamida
161	F		1-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

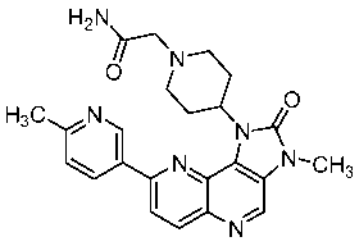
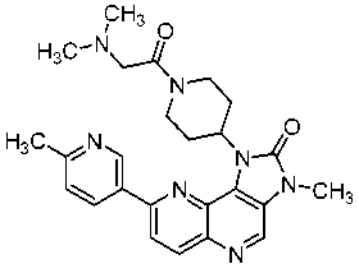
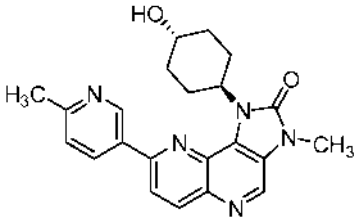
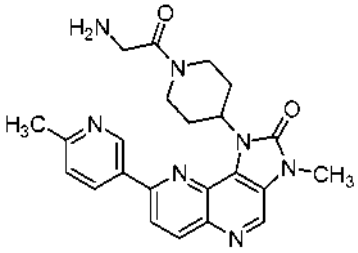
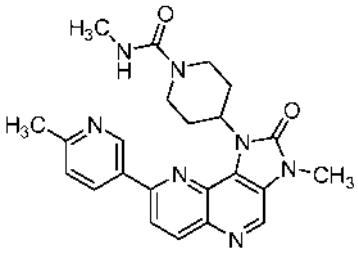
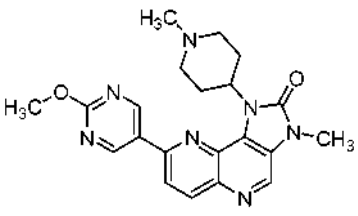
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
162	F		1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
163	G		2-{4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-il}-N,N-dimetilacetamida
164	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
165	G		3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1-(1-pirimidin-2-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
166	G		1-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
168	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

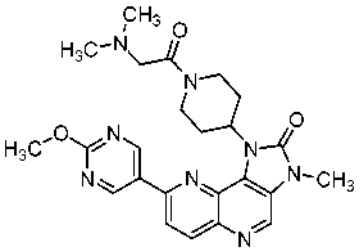
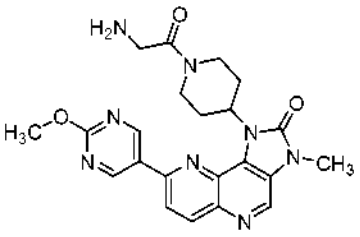
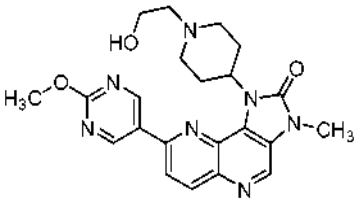
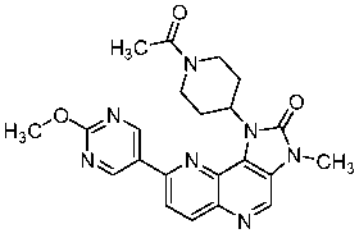
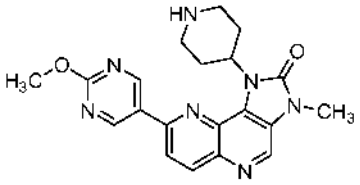
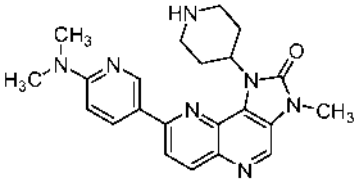
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
169	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
170	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
171	D		3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
172	F		1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
173	E		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
174	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(1H-pirazol-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

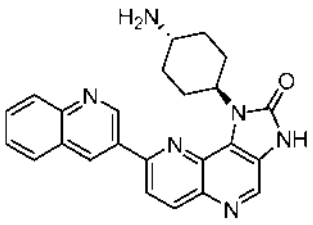
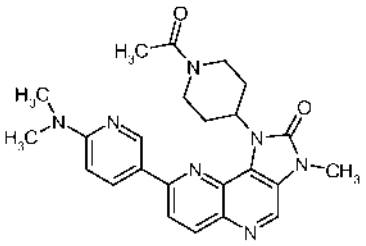
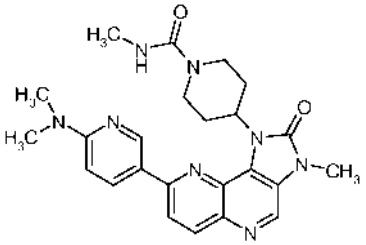
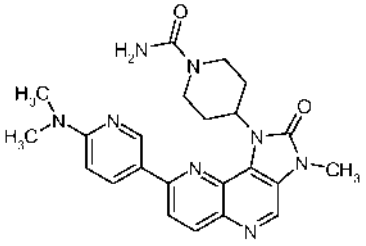
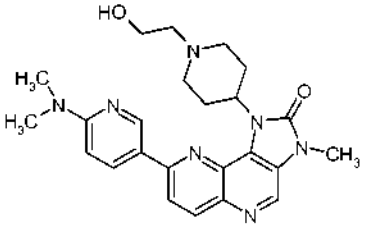
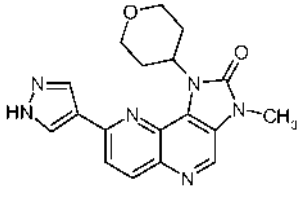
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
176	G		2-{4-[3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-il}acetamida
178	F		1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
179	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
180	F (seguido de desprotección BOC)		1-(1-glicilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
181	H		N-metil-4-[3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1- carboxamida
182	D		8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

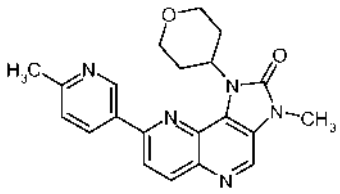
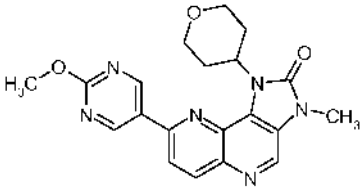
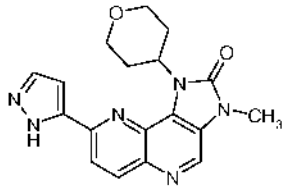
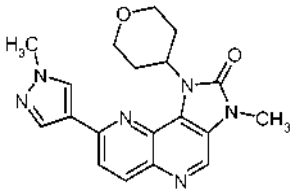
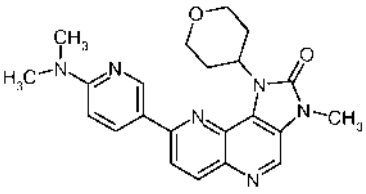
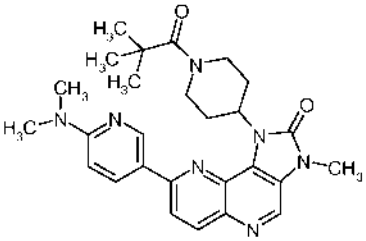
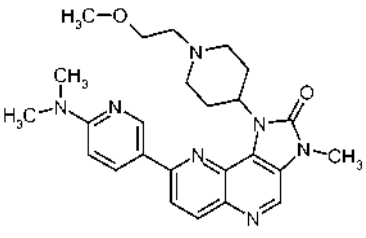
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
183	F		1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
184	F (seguido de desprotección BOC)		1-(1-glicilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
185	G		1-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
187	E		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
188	B		8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
191	B		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

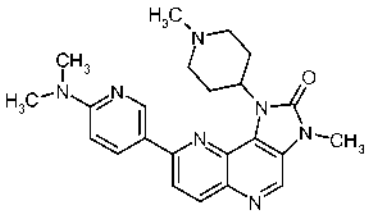
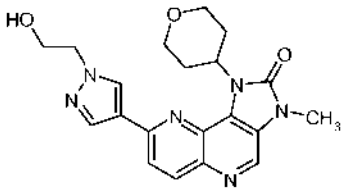
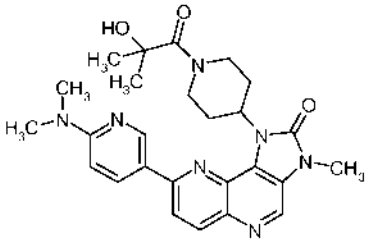
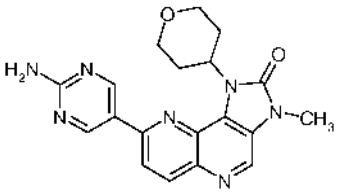
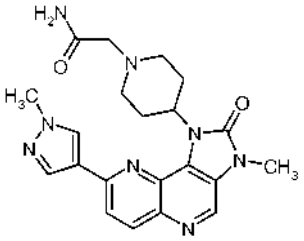
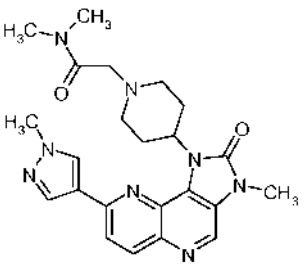
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
192	K		1-(trans-4-aminociclohexil)-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
195	E		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
196	H		4-{8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il}-N-metilpiperidin-1-carboxamida
197	I		4-{8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il}piperidin-1-carboxamida
198	G		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
199	J		3-metil-8-(1 H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

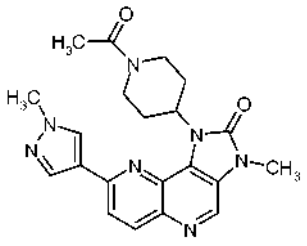
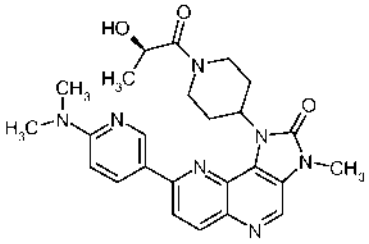
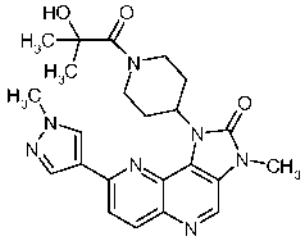
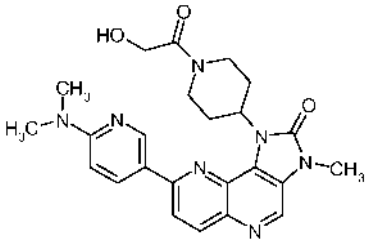
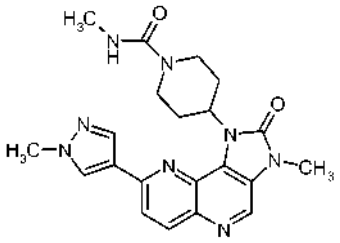
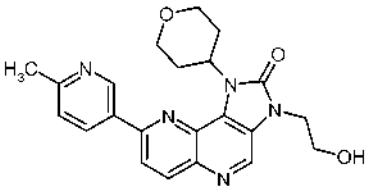
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
200	J		3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
201	J		8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
202	J		3-metil-8-(1H-pirazol-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
203	J		3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
204	J		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
205	F		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2,2-dimetil-propanoil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
206	G		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

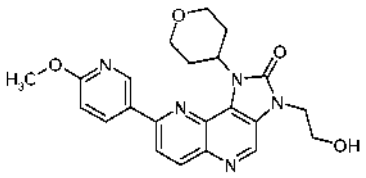
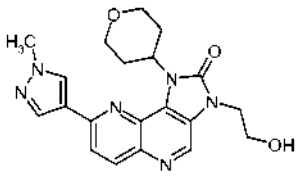
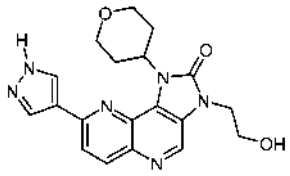
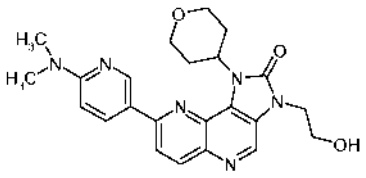
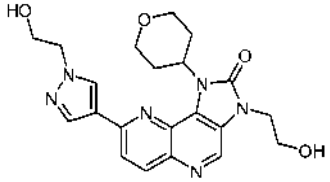
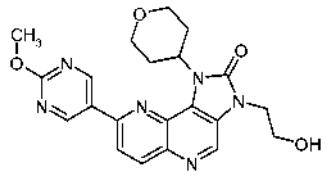
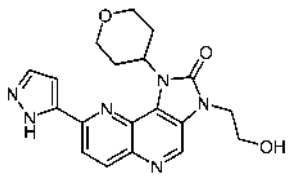
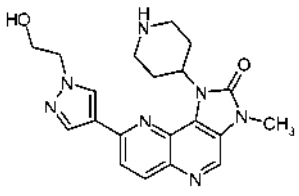
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
207	D		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1-(1-metil piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5] naftiridin-2-ona
208	J		8-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
209	F		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
210	J		8-(2-aminopirimidin-5-il)-3-metil-1-(tetrahidro-2 H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c] [1,5]naftiridin-2-ona
211	G		2-{4-[3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2, 3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il] piperidin-1-il}acetamida
212	G		N,N-dimetil-2-{4-[3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c] [1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-il}acetamida

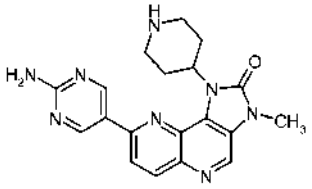
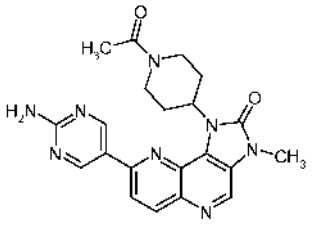
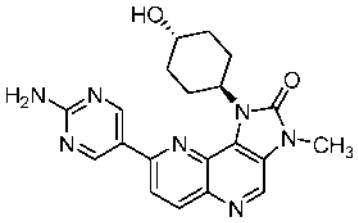
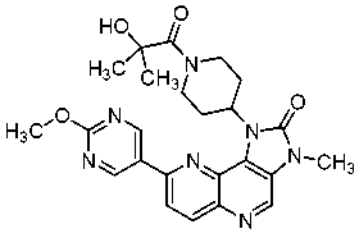
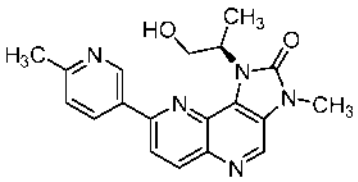
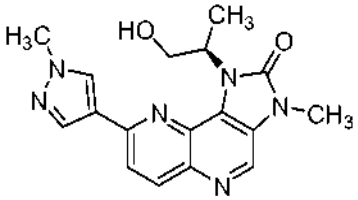
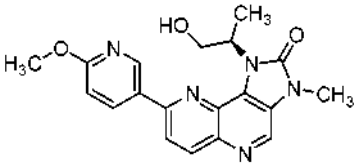
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
213	F		1 -(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
214	F		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-{1-[(2R)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
215	F		1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
216	F		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-(1-plicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
217	H		N-metil-4-[3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-carboxamida
218	J		3-(2-hidroxietil)-8-(6-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

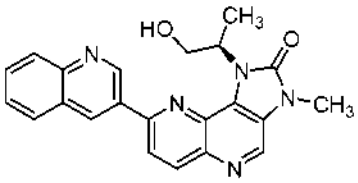
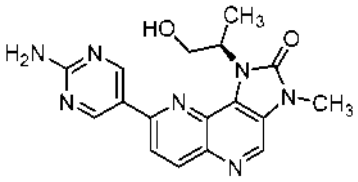
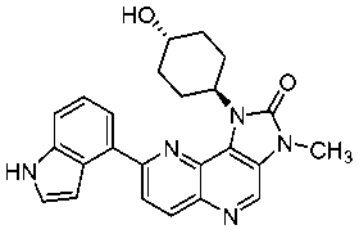
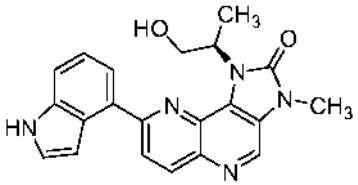
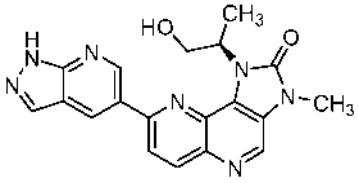
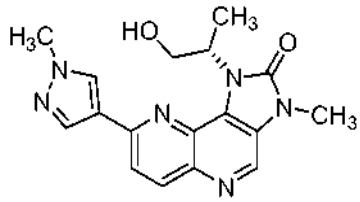
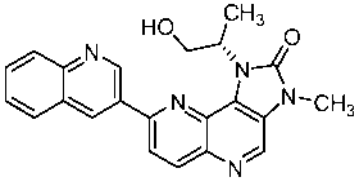
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
219	J		3-(2-hidroxietil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
220	J		3-(2-hidroxietil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
221	J		3-(2-hidroxietil)-8-(1 H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
222	J		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-(2-hidroxietil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
223	J		3-(2-hidroxietil)-8-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
224	J		3-(2-hidroxietil)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
225	J		3-(2-hidroxietil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
226	B		8-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-metil-1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

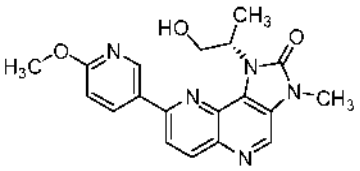
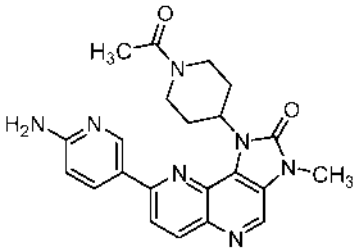
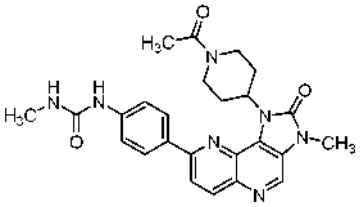
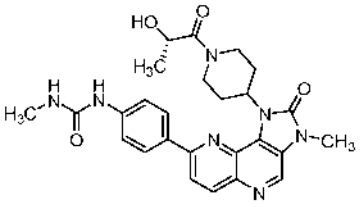
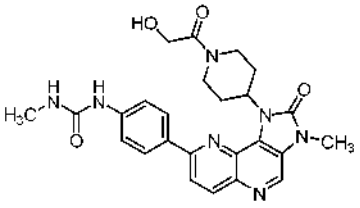
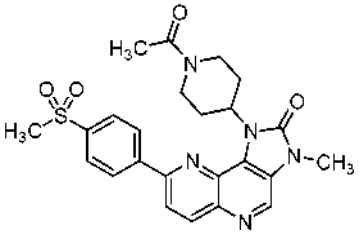
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
227	C		8-(2-aminopirimidin-5-il)-3-metil-1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
228	F		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(2-aminopirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
229	J		8-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
230	F		1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
231	J		1-[(1R)-2-hidroxi- 1-metiletil]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
232	J		1-[(1R)-2-hidroxi- 1-metiletil]-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
233	J		1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

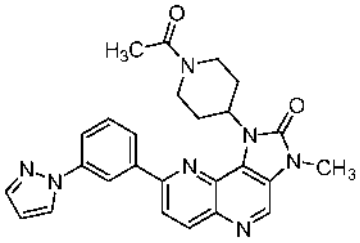
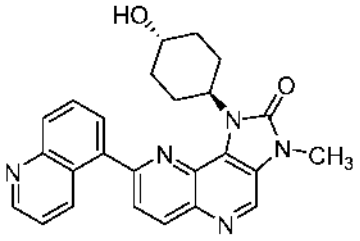
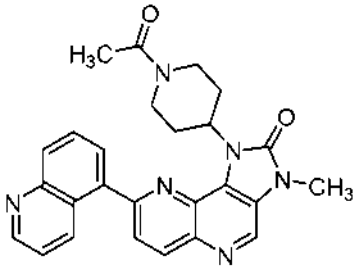
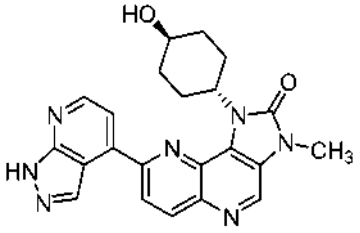
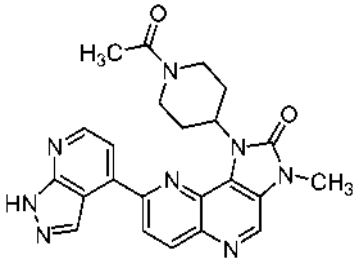
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
234	J		1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
235	J		8-(2-aminopirimidin-5-il)-1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
236	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(1H-indol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
237	J		1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-8-(1H-indol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
238	J		1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
239	J		1-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
240	J		1-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

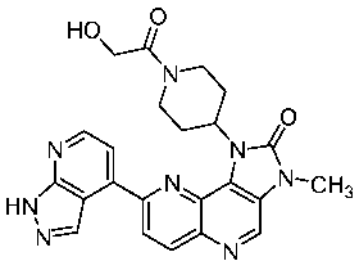
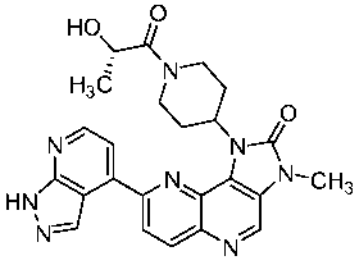
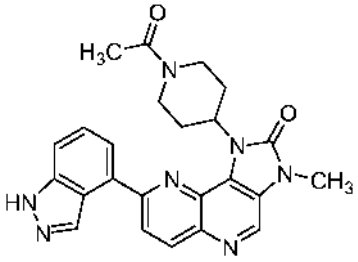
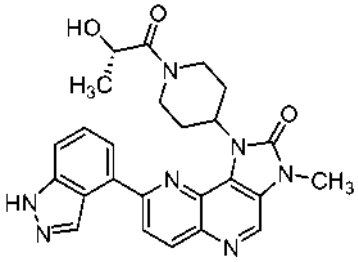
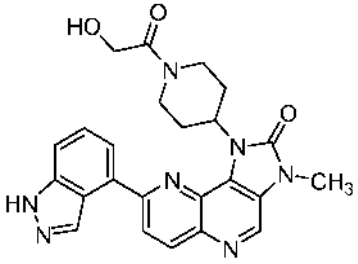
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
241	J		1-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
242	F		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(6-aminopiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
243	F		1-{4-[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-8-il]fenil}-3-metilurea
244	M		1-[4-(1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-8-il)fenil]-3-metilurea
245	M		1-{4-[1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-8-il]fenil}-3-metilurea
246	C		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

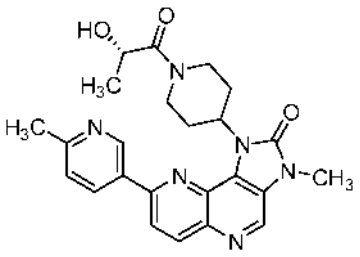
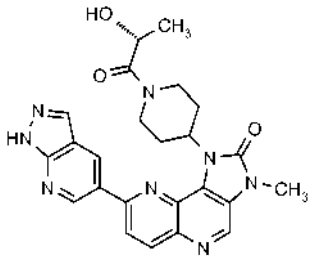
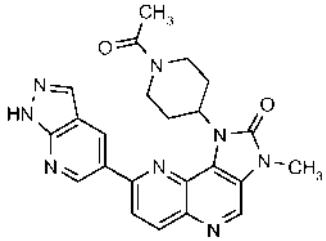
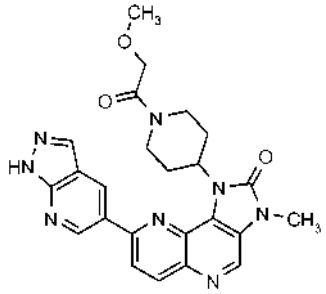
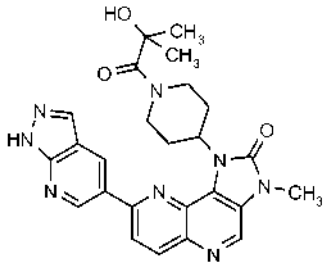
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
247	C		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
248	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-quinolin-5-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
249	c		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-quinolin-5-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
250	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1,3--dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
251	c		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

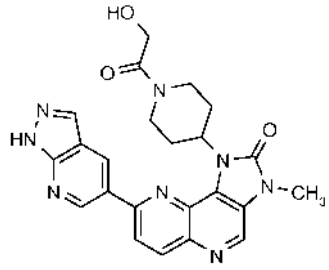
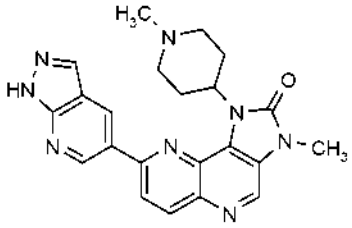
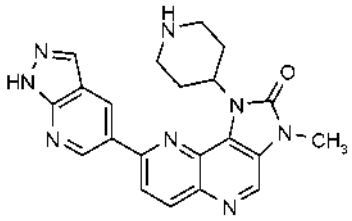
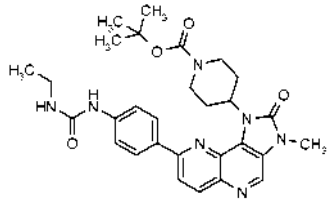
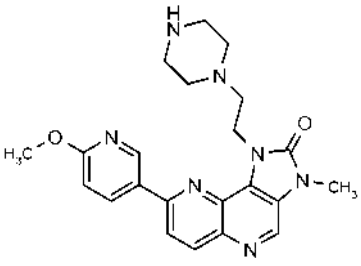
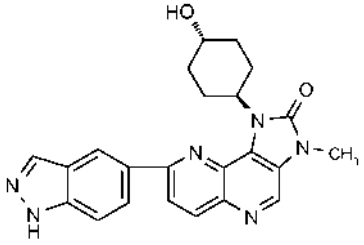
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
252	M		1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c] [1,5]naftiridin-2-ona
253	M		1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
254	C		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin -2-ona
255	M		1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
256	M		1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin -2-ona

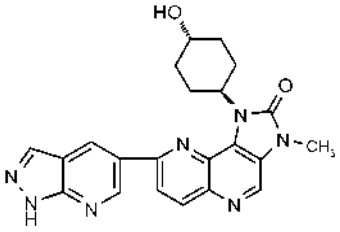
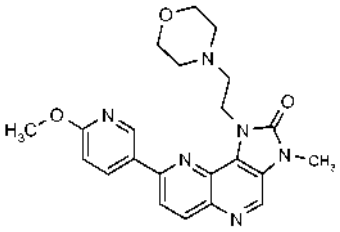
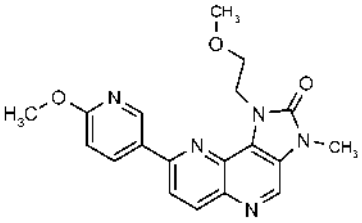
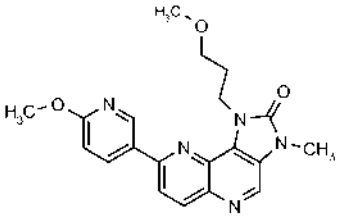
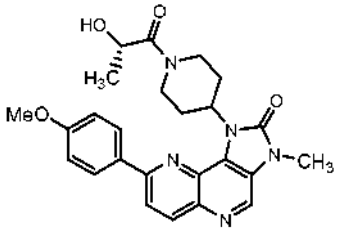
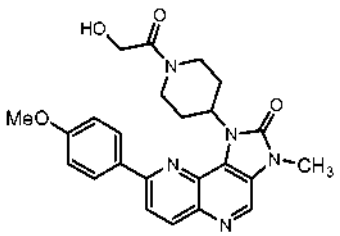
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
257	M		1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
258	F		1-{1-[(2R)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
259	F		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
260	F		1-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
261	F		1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

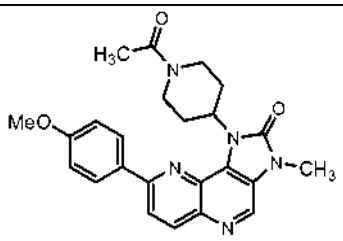
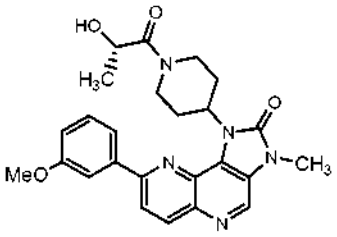
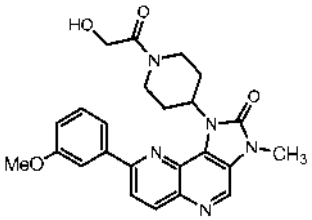
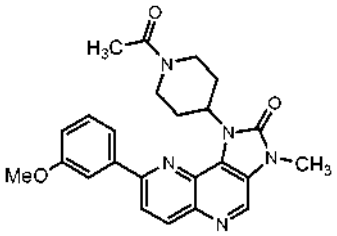
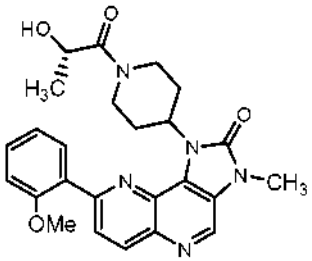
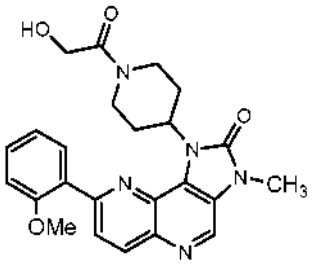
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
262	F		1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
263	D		3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
264	c		3-metil-1-piperidin-4-il-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
265	J		4-(8-{4-[(etilcarbamoil)amino]fenil}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo
266	J		8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(2-piperazin-1-iletil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
267	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(1H-indazol-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

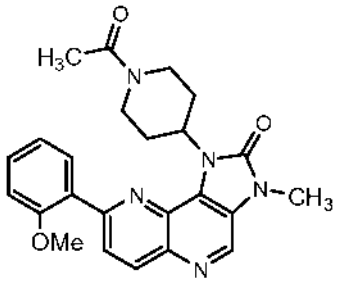
(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
268	J		1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
269	G		8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5] naftiridin-2-ona
270	G		1-(2-metoxietil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
271	G		1-(3-metoxipropil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5] naftiridin-2-ona
272	M		1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(4-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
273	M		1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(4-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
274	E		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(4-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
275	M		1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(3-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
276	M		1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(3-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
277	E		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(3-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
278	M		1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(2-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona
279	M		1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

(continuación)

Ej. n.º.	Procedimiento sintético	Estructura	Nombre del compuesto
280	E		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona

La Tabla 2 muestra los datos de RMN ^{1}H y LRMS m/z para los compuestos enumerados en la Tabla 1.

Tabla 2

Ej. n.º	LRMS *m/z*	RMN ^{1}H
103	437 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO): δ 11,86 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,16-8,14 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,74-7,72 (d, 2H), 7,64-7,62 (d, 2H), 6,75-6,73 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
104	451 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO): δ 9,03 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,20-8,18 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,76-7,74 (d, 2H), 7,65-7,63 (d, 2H), 6,77-6,75 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,87 (s, 6H).
105	421 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO): δ 11,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40-8,40 (d, 1H), 8,25-8,22 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,74-7,72 (d, 2H), 7,65-7,63 (d, 2H), 7,21-7,19 (d, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,86 (s, 6H).
106	435 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO): δ 9,07 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,2 (d, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,86 (s, 6H).
107	450,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO): δ 11,80 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29-8,29 (d, 1H), 8,10-8,08 (d, 1H), 7,78-7,76 (d, 1H), 7,74-7,72 (d 2H), 7,64-7,62 (d, 2H), 6,57-6,55 (d, 1H), 3,05 (s 3H), 1,87 (s, 6H).
108	464,1 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO): δ 8,97 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, 1H), 8,10-8,08 (d, 1H), 7,80-7,78 (d, 1H), 7,75-7,73 (d 2H), 7,64-7,62 (d, 2H), 6,57-6,55 (d, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,05 (s 3H), 1,88 (s, 6H).
109	455,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO): δ 11,89 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,39-8,37 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21-8,19 (d, 1H), 7,81-7,78 (d, 1H), 7,74-7,72 (d, 2H), 7,65-7,63 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,84 (s, 6H).
110	469,4 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO): δ 9,15 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,54-8,52 (d, 1H), 8,36-8,34 (d, 1H), 7,84-7,82 (d 2H), 7,73-7,71 (d, 2H), 4,02 (s, 3 H), 3,70 (s 3H), 1,96 (s, 6H).
111	438,1 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO): δ 11,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,43-8,41 (d, 1H), 8,24-8,22 (d, 1H), 7,75-7,73 (d, 2H), 7,65-7,63 (d 2H), 3,93 (s 3H), 1,88 (s, 6H).
112	451,9 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO): δ 9,15 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,54-8,52 (d, 1H), 8,36-8,34 (d, 1H), 7,84-7,82 (d 2H), 7,73-7,71 (d, 2H), 4,02 (s, 3 H), 3,70 (s 3H), 1,96 (s, 6H).
113	410,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO): δ 11,78 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,27-8,25 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81-7,79 (d, 1H), 7,75-7,73 (d 2H), 7,63-7,61 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 3,82 (s 3H), 1,84 (s, 6H).
114	424,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO): δ 8,97 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83-7,81 (d, 1H), 7,76-7,74 (d, 2H), 7,64-7,62 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (s 3H), 1,85 (s, 6H).
115	531 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,83 - 2,06 (m, 2 H) 2,60 - 2,88 (m, 2 H) 2,88 - 3,18 (m, 2 H) 4,17 - 4,42 (m, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 6,25 (s a, 1 H) 7,25 - 7,44 (m, 5 H) 7,67-7,74 (m, 1 H) 7,78 - 7,89 (m, 1 H) 8,11 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,48 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 8,84, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,17 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 9,81 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 11,75 (s a, 1 H)

(continuación)

Ej. n.º	LRMS *m/z*	RMN ^{1}H
116	545 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,85 - 2,06 (m, 2 H) 2,56 - 2,84 (m, 2 H) 2,88 - 3,17 (m, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 4,30-4,38 (m, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 7,26 - 7,46 (m, 5 H) 7,68 - 7,74 (m, 1 H) 7,83-7,88 (m, 1 H) 8,11 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 8,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,17 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 9,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
117	397 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d6 con TFA) δ 2,22-2,33 (m, 2 H) 2,83 - 2,99 (m, 2 H) 3,02 - 3,15 (m, 2 H) 3,58-3,65 (m, 2 H) 6,27 - 6,41 (m, 1 H) 7,81 (t, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,97 (t, J = 7,58 Hz, 1 H) 8,20 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 8,57-8,67 (m, 1 H) 8,66 - 8,75 (m, 2 H) 8,83 (d, J = 10,61 Hz, 1 H) 9,02 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H) 9,84 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
119	439 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,79 1,92 (m, 2 H) 2,05 - 2,15 (m, 2 H) 2,40 - 2,48 (m, 2 H) 2,74 - 2,96 (m, 2 H) 3,09 - 3,19 (m, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 5,89 (s a, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 1 H) 8,11 (t, J = 8,21 Hz, 2 H) 8,52 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,57 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H) 9,92 (s, 1 H)
121	467 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,90 - 2,05 (m, 2 H) 2,35 - 2,47 (m, 2 H) 2,61 - 2,83 (m, 2 H) 3,10 - 3,22 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 4,10 - 4,20 (m, 1 H) 4,67 - 4,78 (m, 1 H) 6,19 (s a, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 2 H) 8,47 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,14 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 9,77 (d, 1 H)
122	469 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,85 - 2,06 (m, 2 H) 2,58 - 2,75 (m, 2 H) 2,89 - 3,10 (m, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 4,22 - 4,35 (m, 2 H) 5,69 - 6,42 (m, 1 H) 7,64 - 7,77 (m, 1 H) 7,81 - 7,90 (m, 1 H) 8,11 (t, J = 8,21 Hz, 2 H) 8,48 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,57 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,15 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 9,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
123	468 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,89 - 1,98 (m, 2 H) 2,55 - 2,69 (m, 2 H) 2,64 (d, J = 4,29 Hz, 3 H) 2,80 - 2,90 (m, 2 H) 3,53 (s, 3 H) 4,22 - 4,30 (m, 2 H) 6,16 (s a, 1 H) 6,57 - 6,62 (m, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 1 H) 8,07 (d, J = 7,83 Hz, 2 H) 8,12 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,48 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 8,57 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 8,97 (s, 1 H) 9,15 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 9,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
124	482 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (t, J = 7,20 Hz, 3 H) 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 2,52 - 2,70 (m, 2 H) 2,77 - 2,89 (m, 2 H) 3,05 - 3,16 (m, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 4,22 - 4,34 (m, 2 H) 6,25 (s a, 1 H) 6,63 (t, J = 5,31 Hz, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 1 H) 8,09 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 8,13 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 8,84 Hz,1 H) 8,59 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,19 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 9,82 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
125	481 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,04 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,91 - 2,16 (m, 2 H) 2,59 - 2,78 (m, 2 H) 2,98 (cd, J = 6,74, 6,57 Hz, 1 H) 3,11 - 3,28 (m, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 4,13 - 4,35 (m, 1 H) 4,64 - 4,83 (m, 1 H) 6,27 (s a, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 1 H) 8,10 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,17 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 9,80 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
126	496 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,95 - 2,06 (m, 2 H) 2,23 (s, 6 H) 2,52 - 2,60 (m, 1 H) 2,63 - 2,76 (m, 2 H) 3,08 - 3,28 (m, 3 H) 3,53 (s, 3 H) 4,31 - 4,41 (m, 2 H) 4,64 - 4,73 (m, 2 H) 6,29 (s a, 1 H) 7,68 - 7,76 (m, 1 H) 7,82 - 7,89 (m, 1 H) 8,11 (t, J = 7,58 Hz, 3 H) 8,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,17 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 9,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
127	483 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,90 - 2,04 (m, 2 H) 2,55 - 2,74 (m, 2 H) 2,85 - 3,09 (m, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 4,14 (c, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,22 - 4,36 (m, 2 H) 6,15 (s a, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 8,04 - 8,15 (m, 2 H) 8,48 (d, J = 8,51 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 8,53 Hz, 1 H)8,99 (s, 1 H) 9,15 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 9,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
128	497 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (d, J = 6,06 Hz, 6 H) 1,85 - 2,08 (m, 2 H) 2,56 - 2,77 (m, 2 H) 2,83 - 3,08 (m, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 4,15 -4,44 (m, 2 H) 6,15 (s a, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 8,04 - 8,15 (m, 2 H) 8,48 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,17 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 9,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
129	425 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,76 - 1,90 (m, 2 H) 2,04 - 2,21 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,79 - 3,00 (m, 2 H) 3,00 - 3,10 (m, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 5,83 (s a, 1 H) 7,67 - 7,79 (m, 1 H) 7,82 - 7,89 (m, 1 H) 8,13 (t, J = 7,20 Hz, 2 H) 8,55 (c, J = 8,93 Hz, 2 H) 8,98 (s, 1 H) 9,32 (s a, 1 H) 9,87 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)

(continuación)

Ej. n.º	LRMS *m/z*	RMN ^{1}H
130	384 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,93 (s, 3 H) 5,80 (s, 2 H) 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H) 8,24 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,34 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 8,42 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,96 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 11,78 (s a,1 H)
131	436 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 1,47 (m, 2 H) 1,72 - 1,97 (m, 2 H) 2,09 - 2,30 (m, 2 H) 2,57 - 2,80 (m, 2 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,49- 3,57 (m, 4 H) 3,97 (s, 3 H) 4,55 - 4,65 (m, 1 H) 5,79 (s a, 1 H) 7,04 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,23 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,44 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,50 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,05 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 11,67 (s a, 1 H)
132	392 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 1,47 (m, 2 H) 1,74 - 1,94 (m, 2 H) 1,94 - 2,11 (m, 2 H) 2,54 - 2,71 (m, 2 H) 3,49 - 3,65 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 4,74 (d, J = 4,55 Hz, 1 H) 5,89 (s a, 1 H) 7,05 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,24 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,43 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 9,05 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 11,62 (s a, 1 H)
133	450 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 - 1,44 (m, 2 H) 1,75 - 2,00 (m, 2 H) 2,14 - 2,30 (m, 2 H) 2,57 - 2,80 (m, 2 H) 3,40 - 3,48 (m, 1 H) 3,48 - 3,57 (m, 7H) 3,97 (s, 3 H) 4,42 - 4,63 (m, 1 H) 5,89 (s a, 1 H) 7,03 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,23 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,37 - 8,57 (m, 2 H) 8,93 (s, 1 H) 9,04 (d, J = 1,52 Hz, 1 H)
134	406 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 - 1,47 (m, 2 H) 1,70 - 1,93 (m, 2 H) 1,94-2,11 (m, 2 H) 2,53 - 2,71 (m, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 3,54 - 3,65 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 4,74 (s a, 1 H) 5,92 (s a, 1 H) 7,05 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,46 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 9,05 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
136	433 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,78 - 1,96 (m, 2 H) 2,11 (s, 3 H) 2,59 - 2,92 (m, 3 H) 3,14 - 3,27 (m, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,02 - 4,12 (m, 1 H) 4,63 - 4,75 (m, 1 H) 6,96 - 7,09 (m, 1 H) 8,28 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,46 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,48 - 8,52 (m, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,05 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
137	433 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,09 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 1,61 - 1,84 (m, 2 H) 2,27 - 2,39 (m, 2 H) 2,79 - 2,91 (m, 2 H) 3,00 (m, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 6,94 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,46 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,75 (s a, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,28 (s a, 1 H)
138	476 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,82 - 2,03 (m, 2 H) 2,37 (s, 6 H) 2,64 - 2,79 (m, 2 H) 3,06 - 3,22 (m, 1 H) 3,39 - 3,49 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 4,13 - 4,24 (m, 1 H) 4,59 - 4,74 (m, 1 H) 7,06 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,48 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,50 - 8,54 (m, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,06 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
139	448 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64 - 1,87 (m, 2 H) 2,19 - 2,36 (m, 2 H) 3,02 (s, 2 H) 3,05 - 3,14 (m, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 7,10 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,23 (s a, 1 H) 7,36 (s a, 1 H) 8,32 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,48 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,73 (s a, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,32 (s a, 1H)
140	392 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,71 - 1,84 (m, 2 H) 2,76 - 3,04 (m, 2 H) 3,43 - 3,53 (m, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 4,05 - 4,15 (m, 2 H) 5,91 (s a, 1 H) 7,04 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,47 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,68 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,12 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
141	493 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,87 - 1,93 (m, 2 H) 2,58 - 2,67 (m, 2 H) 2,73 - 2,87 (m, 2 H) 3,13 - 3,24 (m, 2 H) 3,33 - 3,39 (m, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 6,08 (s a, 1 H) 7,61 - 7,79 (m, 1 H) 7,76 - 7,89 (m, 1 H) 8,13 (t, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,50 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,57 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,20 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 9,84 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
142	448 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65 - 1,92 (m, 2 H) 2,64 (d, J = 4,29 Hz, 3 H) 2,73 - 2,89 (m, 3 H) 3,54 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,17 - 4,29 (m, 2 H) 6,52 - 6,60 (m, 1 H) 6,99 (m, 1 H) 8,29 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,46 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,59 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,05 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
143	497 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,15 - 1,32 (m, 2 H) 1,40 (s, 6 H) 1,88 - 2,09 (m, 2 H) 2,55 - 3,10 (m, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 4,78 (s a, 1 H) 5,16 (s a, 1 H) 5,62 (s a, 1 H) 6,22 (s a, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 1 H) 7,80 - 7,93 (m, 1 H) (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 8,44 - 8,52 (m, 1 H) 8,52 - 8,62 (m, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 9,84 (s, 1 H)

(continuación)

Ej. n.º	LRMS *m/z*	RMN ^{1}H
144	489 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,82 - 1,98 (m, 2 H) 2,25 (s, 6 H) 2,64 -2,81 (m, 2 H) 3,14 (s, 6 H) 3,16 - 3,30 (m, 2 H) 3,51 (s, 3 H) 4,23 - 4,32 (m, 1 H) 4,65 - 4,74 (m, 1 H) 6,87 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,19 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,32 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H) 8,36 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 8,98 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
145	496 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (s, 6 H) 1,83 - 2,10 (m, 2 H) 2,10 - 2,24 (m, 1 H) 2,57 - 2,85 (m, 1 H) 2,85 - 3,05 (m, 2 H) 3,55 (s, 3H) 5,17 (s a, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 1 H) 8,12 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 8,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,59 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,19 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 9,85 (d, J = 1,52 Hz, 1 H)
146	426 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 - 1,53 (m, 2 H) 1,79 - 2,00 (m, 2 H) 2,08 - 2,17 (m, 2 H) 2,59 - 2,80 (m, 2 H) 3,58 (s, 3 H) 3,63 - 3,75 (m, 1 H) 4,87 (s a, 1 H) 6,03 (s a, 1 H) 7,66 - 7,80 (m, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, 1 H) 1 H 8,16 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 8,21 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,53 (d, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,17 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 9,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
147	470 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 - 1,51 (m, 2 H) 1,86 - 2,07 (m, 2 H) 2,24 (d, J = 10,86 Hz, 2 H) 2,64 (s a, 2 H) 3,39 - 3,60 (m, 8 H) 4,62 (t, J = 5,18 Hz, 1 H) 6,09 (s a, 1 H) 7,62 - 7,78 (m, 1 H) 7,78 - 7,91 (m, 1 H) 8,12 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 8,84 Hz,1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,18 (s., 1 H) 9,80 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
148	451 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 - 1,41 (m, 2 H) 1,85 - 1,99 (m, 2 H) 2,16 - 2,28 (m, 2 H) 2,54 - 2,74 (m, 2 H) 3,37 - 3,47 (m, 1 H) 3,51 (s, 3 H) 3,52 (m, 4 H) 4,04 (s, 3 H) 4,55 - 4,63 (m, 1 H) 8,29 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,39 (s, 2 H)
149	463 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 - 1,48 (m, 2 H) 1,79 - 1,98 (m, 2 H) 2,15 - 2,28 (m, 2 H) 2,59 - 2,78 (m, 2 H) 3,14 (s, 6 H) 3,46 - 3,57 (m, 8 H) 4,52 - 4,65 (m, 1 H) 6,80 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,32 (dd, J = 8,97, 2,40 Hz, 1 H) 8,37 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,00 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
150	486 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,75 - 1,86 (m, 2 H) 2,54 - 2,66 (m, 2 H) 2,75 - 2,99 (m, 2 H) 3,09 - 3,21 (m, 8 H) 3,33 - 3,41 (m, 2 H) 3,51 (s, 3 H) 5,86 (s a, 1 H) 6,81 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,20 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,29 - 8,39 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 4,55 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,04 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
151	446 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67 - 1,79 (m, 2 H) 2,56 - 2,68 (m, 2 H) 2,93 - 3,14 (m, 2 H) 3,15 - 3,23 (m, 2 H) 3,34 - 3,43 (m, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 5,24 (s a, 1 H) 7,96 (d, J = 8,84 Hz,1 H) 8,35 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,37 (s a, 1 H) 8,56 (s a, 1 H) 8,86 (s, 1 H)
152	434 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 - 1,45 (m, 2 H) 1,79 - 1,96 (m, 2 H) 2,14 - 2,25 (m, 2 H) 2,55 - 2,73 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,36 - 3,47 (m, 1 H)3,47 - 3,59 (m, 7 H) 4,62 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 5,98 (s a, 1 H) 7,47 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 8,27 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,45 (dd, J = 8,08, 2,27 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,31 (d, J = 1,52 Hz, 1 H)
153	447,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,91 (d, J = 2,02 Hz, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,62 - 2,85 (m, 2 H), 3,01 - 3,21 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 4,00 (d, J = 13,64 Hz, 1 H), 4,07 - 4,31 (m, 2 H), 4,65 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 6,04 (s a, 1 H), 7,46 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,36 - 8,43 (m, 1 H), 8,47 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,27 (d, J = 1,52 Hz, 1 H).
154	464,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (s a, 3 H), 1,96 (d, J = 9,85 Hz, 2 H), 2,53 - 2,89 (m, 3 H), 3,13 (s a, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 4,29 (t, J = 13,64 Hz, 1 H), 4,45 - 4,59 (m, 1 H), 4,66 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 4,90 - 5,09 (m, 1 H), 6,05 (s a, 1 H), 8,30 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,39 (s, 2 H).
155	448,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,91 (s a, 2 H), 2,30 - 2,47 (m, 3 H), 2,55 - 2,93 (m, 2 H), 3,05 - 3,24 (m, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 4,08 - 4,21 (m, 1 H), 4,68 (d, J = 10,61 Hz, 1 H), 5,94 (s a, 1 H), 8,31 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 9,40 (s, 2 H).
156	4417,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,44 - 1,67 (m, 2 H), 1,86 - 2,08 (m, 4 H), 2,15 - 2,31 (m, 1 H), 2,52 - 2,72 (m, 5 H), 3,53 (s, 3 H), 5,98 (s a, 1 H), 6,78 (s a, 1 H), 7,29 (s a, 1 H), 7,50 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,47 - 8,61 (m, 2 H), 8,97 (s, 1 H), 9,32 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).

(continuación)

Ej. n.º	LRMS *m/z*	RMN ^{1}H
157	4434,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 - 1,65 (m, 2 H), 1,96 (t, J = 11,62 Hz, 4 H), 2,14 - 2,32 (m, 1 H), 2,51 - 2,69 (m, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 5,85 (s a, 1 H), 6,76 (s a, 1 H), 7,26 (s a, 1 H), 8,26 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,29 - 9,42 (m, 2 H).
158	4406,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,48 - 1,72 (m, 2 H), 1,96 (dd, J = 30,32, 11,12 Hz, 4 H), 2,20 - 2,36 (m, 1 H), 2,49 - 2,64 (m, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 6,03 (s a, 1 H), 6,79 (s a, 1 H), 7,33 (s a, 1 H), 7,94 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H).
159	4446,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (d, J = 11,87 Hz, 2 H), 1,85 (s a, 2 H), 1,93 - 2,17 (m, 6 H), 2,43 - 2,76 (m, 2 H), 3,54 (d, J = 39,92 Hz, 8 H), 4,81 (s a, 1 H), 5,86 (s a, 1 H), 8,15 (s a, 1 H), 8,38 (s a, 1 H), 8,73 - 8,98 (m, 1 H), 9,03 - 9,33 (m, 2 H).
160	4446,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 - 1,69 (m, 2 H), 1,80 - 2,08 (m, 4 H), 2,28 (t, J = 11,62 Hz, 1 H), 2,50 - 2,77 (m, 2 H), 3,03 - 3,24 (m, 6 H), 3,50 (s, 3 H), 5,99 (s a, 1 H), 6,78 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,28 (s a, 1 H), 8,15 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,27 - 8,45 (m, 2 H), 8,83 (s, 1 H), 8,97 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).
161	4464,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,94 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 2,52 - 2,98 (m, 3 H), 3,00 - 3,24 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 3,88 - 4,09 (m, 4 H), 4,21 (s a, 2 H), 4,62 (d, J = 10,86 Hz, 1 H), 5,99 (s a, 1 H), 8,30 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,45 - 8,60 (m, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,38 (s, 2 H).
162	461,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 6 H), 1,91 (s a, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,62 - 3,18 (m, 4 H), 3,54 (s, 3 H), 4,13 - 6,80 (m, 4 H), 7,50 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,41 - 8,58 (m, 2 H), 8,97 (s, 1 H), 9,37 (s a, 1 H).
163	477,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,81 (d, J = 11,37 Hz, 2 H), 2,23 (dd, J = 10,11,9,09 Hz, 2 H), 2,63 - 2,95 (m, 5 H), 2,98 - 3,12 (m, 5 H), 3,24 (s, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 5,74 (s a, 1 H), 8,29 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,47 (s, 2 H).
164	409,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26 - 1,51 (m, 2 H), 1,81 (d, J = 10,86 Hz, 2 H), 1,94 - 2,14 (m, 2 H), 2,51 - 2,82 (m, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 3,59 (s a, 1 H), 3,83 (c, J = 5,31 Hz, 2 H), 4,24 (t, J = 5,43 Hz, 2 H), 4,76 (d, J = 4,55 Hz, 1 H), 5,02 (t, J = 5,31 Hz, 1 H), 5,90 (s a, 1 H), 7,91 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H).
165	453,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,95 (d, J = 9,60 Hz, 2 H), 2,48 (s a, 3 H), 2,79 (s a, 2 H), 3,01 (t, J = 12,38 Hz, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 5,00 (d, J = 12,38 Hz, 2 H), 5,86 (s a, 1 H), 6,72 (t, J = 4,67 Hz, 1 H), 7,36 (s a, 1 H), 8,31 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,39 - 8,59 (m, 4 H), 8,98 (s, 1 H), 9,29 (s a, 1 H).
166	419,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,86 (d, J = 33,85 Hz, 2 H), 2,10 - 3,71 (m, 17 H), 5,27 (s a, 1 H), 7,48 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,59 (s a, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,55 (s a, 1 H).
168	365,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 - 1,54 (m, 2 H), 1,83 (d, J = 11,12 Hz, 2 H), 2,05 (d, J = 10,36 Hz, 2 H), 2,58 (s a, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,60 (s a, 1 H), 4,79 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 5,96 (s a, 1 H), 8,00 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,21 (s a, 1 H), 8,33 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,52 (s a, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 13,31 (s a, 1 H).
169	407,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (d, J = 11,87 Hz, 2 H), 1,87 (s a, 2 H), 2,03 (d, J = 10,61 Hz, 2 H), 2,53 - 2,75 (m, 2 H), 3,52 (s a, 4 H), 4,04 (s, 3 H), 4,79 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 5,87 (s a, 1 H), 8,30 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,96 (s a, 1 H), 9,40 (s a, 2 H).
170	379,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 - 1,50 (m, 2 H), 1,82 (d, J = 10,86 Hz, 2 H), 2,04 (d, J = 10,36 Hz, 2 H), 2,56 (s a, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,59 (s a, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 4,77 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 5,90 (s a, 1 H), 7,91 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H).
171	389,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,78 (d, J = 11,37 Hz, 2 H), 2,07 (t, J = 11,12 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,77 - 3,11 (m, 4 H), 3,44 - 3,64 (m, 3 H), 5,72 (s a, 1 H), 7,46 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,78 (s a, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H).
172	433,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,91 (s a, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,62 - 2,87 (m, 3 H), 3,13 (t, J = 12,38 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,85 - 4,02 (m, 1 H), 4,08 - 4,30 (m, 2 H), 4,56 - 4,77 (m, 2 H), 5,97 (s a, 1 H), 7,47 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,44 (dd, J = 8,08, 1,77 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).

(continuación)

Ej. n.º	LRMS *m/z*	RMN ^{1}H
173	417,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,77 - 1,97 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,60 - 2,86 (m, 3 H), 3,19 (t, J = 12,76 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 4,07 (d, J = 13,64 Hz, 1 H), 4,69 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 5,92 (s a, 1 H), 7,47 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,44 (dd, J = 8,08, 2,02 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,29 (d, J = 1,77 Hz, 1 H).
174	365,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 - 1,55 (m, 2 H), 1,84 (d, J = 10,61 Hz, 2 H), 2,04 (d, J = 10,61 Hz, 2 H), 2,53 - 2,73 (m, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,58 (s a, 1 H), 4,77 (d, J = 3,54 Hz, 1 H), 6,00 (s a, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 13,31 (s a, 1 H).
176	432,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,75 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 2,22 (t, J = 11,37 Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,75 - 3,26 (m, 6 H), 3,53 (s, 3 H), 5,26 (s a, 1 H), 7,22 (s a, 1 H), 7,47 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,68 (s a, 1 H), 8,30 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,40 - 8,50 (m, 1 H), 8,57 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 9,67 (s a, 1 H).
178	460,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,91 (d, J = 9,35 Hz, 2 H), 2,21 (s, 6 H), 2,53 - 2,80 (m, 6 H), 2,99 - 3,22 (m, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 4,29 (d, J = 12,38 Hz, 1 H), 4,66 (d, J = 10,61 Hz, 1 H), 6,14 (s a, 1 H), 7,46 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,36 - 8,55 (m, 2 H), 8,93 (s, 1 H), 9,27 (d, J = 1,52 Hz, 1 H).
179	390,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 - 1,46 (m, 2 H), 1,86 (d, J = 9,35 Hz, 2 H), 2,02 (d, J = 10,86 Hz, 2 H), 2,54 - 2,80 (m, 5 H), 3,46 - 3,71 (m, 4 H), 4,77 (s a, 1 H), 5,97 (s a, 1 H), 7,48 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,41 - 8,54 (m, 2 H), 8,94 (s, 1 H), 9,33 (d, J = 1,77 Hz, 1 H).
180	432,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,89 (s a, 2 H), 2,53 - 2,58 (m, 3 H), 2,62 - 2,87 (m, 2 H), 3,01 - 3,29 (m, 6 H), 3,39 - 3,59 (m, 3 H), 4,00 (d, J = 12,88 Hz, 1 H), 4,69 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 6,03 (s a, 1 H), 7,45 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,35 - 8,42 (m, 1 H), 8,46 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H).
181	432,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,83 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 2,53 - 2,57 (m, 4 H), 2,61 - 2,86 (m, 7 H), 3,53 (s, 3 H), 4,23 (d, J = 10,86 Hz, 2 H), 6,57 (c, J = 3,87 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,44 - 8,61 (m, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 9,30 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).
182	406,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,77 (d, J = 9,35 Hz, 2 H), 2,06 (t, J = 11,49 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,99 (d, J = 11,62 Hz, 4 H), 3,55 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 5,55 (s a, 1 H), 8,35 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 9,62 (s a, 2 H).
183	477,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,86 - 2,11 (m, 2 H), 2,32 (s, 6 H), 2,55 - 2,87 (m, 2 H), 3,13 (t, J = 12,51 Hz, 1 H), 3,25 - 3,41 (m, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 4,28 (d, J = 13,14 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 11,37 Hz, 1 H), 6,06 (s a, 1 H), 8,32 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 9,41 (s, 2 H).
184	449,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,77 - 2,01 (m, 2 H), 2,58 - 2,83 (m, 2 H), 3,12 (s a, 1 H), 3,33 - 3,65 (m, 4 H), 3,75 - 4,34 (m, 8 H), 4,66 (d, J = 10,61 Hz, 1 H), 5,85 (s a, 1 H), 8,28 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,36 (s, 2 H).
185	436,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,72 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 2,13 (t, J = 11,49 Hz, 2 H), 3,13 (d, J = 11,37 Hz, 4 H), 3,28 - 3,36 (m, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 3,68 (s a, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 4,64 (s a, 1 H), 5,32 (s a, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 8,51 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,70 (s a, 2 H).
187	434,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,69 - 2,01 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,55 - 2,86 (m, 3 H), 3,19 (t, J = 12,63 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 4,10 (d, J = 13,14 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 10,11 Hz, 1 H), 5,85 (s a, 1 H), 8,29 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,39 (s, 2 H).
188	392,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,94 (d, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,62 - 2,93 (m, 4 H), 3,32 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 5,99 (s a, 1 H), 6,55 (s a, 1 H), 8,33 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 9,49 (s a, 2 H).
191	404,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_e) δ 2,16 (d, J = 12,63 Hz, 2 H), 2,75 - 2,93 (m, 2 H), 2,97 - 3,10 (m, 2 H), 3,12 - 3,25 (m, 6 H), 3,27 - 3,43 (m, 2 H), 3,46 - 3,61 (m, 4 H), 6,14 - 6,45 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 8,72 - 8,84 (m, 1 H), 8,88 - 8,97 (m, 2 H), 9,30 (d, J = 7,58 Hz, 1 H).

(continuación)

Ej. n.º	LRMS *m/z*	RMN ^{1}H
192	411,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 - 1,49 (m, 2 H), 1,91 (s a, 2 H), 2,03 (d, J = 12,13 Hz, 2 H), 2,59 - 2,77 (m, 2 H), 2,88 (s a, 1 H), 3,36 (s a, 2 H), 7,00 (s a, 2 H), 7,68 - 7,79 (m, 1 H), 7,82 - 7,96 (m, 1 H), 8,16 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 8,45 - 8,51 (m, 1 H), 8,53 - 8,63 (m, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 9,81 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).
195	446,00 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,29 - 8,43 (m, 2 H) 8,20 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 4,70 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,08 (d, J = 13,14 Hz, 1 H) 3,52 (s, 3 H) 3,16 - 3,27 (m, 1 H) 3,13 (s, 6 H) 3,04 (d, J = 9,35 Hz, 1 H) 2,67 (dd, J = 5,81,4,04 Hz, 1 H) 2,68 (d, J = 15,66 Hz, 1 H) 2,11 (s, 3 H) 1,80 - 1,98 (m, 2 H) 1,15 (t, J = 6,82 Hz, 1 H)
196	461,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,99 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,44 (d, J = 11,37 Hz, 1 H) 8,36 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,21 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 6,59 (d, J = 4,29 Hz, 1 H) 4,24 (d, J = 9,60 Hz, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 3,13 (s, 6 H) 2,82 (t, J = 12,00 Hz, 3 H) 2,64 (d, J = 4,29 Hz, 4 H) 1,80 (d, J = 3,03 Hz, 2 H)
197	447,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,96 (s a, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 8,41 (s a, 0 H) 8,35 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,19 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,88 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 4,24 (d, J = 10,61 Hz, 2 H) 3,51 (s a, 3 H) 3,12 (s, 6 H) 2,82 (t, J = 11,87 Hz, 2 H) 1,90 (s, 1 H) 1,80 (s a, 2 H)
198	448,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,60 (s a, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,38 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,20 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 6,64 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 3,76 (s a, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 3,38 (s a, 1 H) 3,26 (d, J = 11,12 Hz, 2 H) 3,21 (s, 6 H) 2,70 (s a, 2 H) 2,37 (s a, 4 H) 1,83 (s a, 2 H)
199	351,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,28 (s a, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 8,68 (s a, 1 H) 8,42 (s a, 1 H) 8,36 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,40 (s a, 1 H) 4,12 (dd, J = 11,37, 4,29 Hz, 2 H) 3,59 (t, J = 11,49 Hz, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 3,17 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 1,69 (d, J = 10,11 Hz, 2 H)
200	376,1 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,40 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 8,62 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 8,50 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,35 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 4,10 (dd, J = 11,49, 4,17 Hz, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 3,46 - 3,53 (m, 2 H) 2,89 (s a, 2 H) 2,58 (s, 3 H) 1,79 (d, J = 10,61 Hz, 2 H)
201	393,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,51 (s, 2 H) 8,99 (s, 1 H) 8,52 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,34 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 5,80 (s a, 1 H) 4,10 (dd, J = 11,49, 4,17 Hz, 2 H) 4,03 (s, 3 H) 3,50 (t, J = 12,38 Hz, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 2,92 (s a, 2 H) 1,79 (d, J = 10,36 Hz, 2 H)
202	351,0 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,27 (s a, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 8,43 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,31 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,94 (s a, 1 H) 7,32 (s a, 1 H) 5,56 (s a, 0 H) 4,11 (dd, J = 11,37, 4,04 Hz, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 3,51 - 3,65 (m, 2 H) 3,10 (s a, 2 H) 1,72 (d, J = 10,36 Hz, 2 H)
203	365,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,87 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,35 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,97 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 5,39 (s a, 0 H) 4,12 (dd, J = 11,49, 4,17 Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 3,59 (t, J = 11,49 Hz, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 3,11 (s a, 2 H) 1,68 (d, J = 9,85 Hz, 2 H)
204	405,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,04 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,53 (s a, 1 H) 8,37 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 4,11 (dd, J = 11,37, 3,79 Hz, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 3,47 - 3,62 (m, 2 H) 3,14 (s, 6 H) 2,90 (s a, 2 H) 1,79 (d, J = 10,61 Hz, 2 H)
205	488,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,97 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,28 - 8,43 (m, 1 H) 8,36 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,19 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 4,58 (d, J = 12,63 Hz, 2 H) 3,51 (s, 3 H) 3,45 - 3,59 (m, 2 H) 3,13 (s, 6 H) 2,93 (t, J = 12,38 Hz, 2 H)1,90 (s a,2H)1,22 (s,9H)
206	462,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,10 (s a, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 8,52 (d, J = 2,27 Hz, 0 H) 8,32 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,76 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 3,57 (s a, 2 H) 3,50 (s, 4 H) 3,27 (s, 3 H) 3,13 (s, 8 H) 3,03 - 3,18 (m, 2 H) 2,60 (t, J = 5,81 Hz, 2 H) 2,17 (t, J = 11,37 Hz, 2 H) 1,73 (d, J = 8,59 Hz, 2 H)
207	418,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,09 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 8,64 (s a, 0 H) 8,36 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 4,10 (c, J = 5,31 Hz, 1 H) 3,52 (s, 3 H) 3,17 (d, J = 5,31 Hz, 2 H) 3,15 (s, 6 H) 3,00 (d, J = 11,62 Hz, 2 H) 2,90 (s a, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 2,08 (t, J = 11,37 Hz, 2 H) 1,76 (d, J = 10,86 Hz, 2 H)

(continuación)

Ej. n.º	LRMS *m/z*	RMN ^{1}H
208	395,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,91 (s, 1 H) 8,67 (s a, 1 H) 8,37 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 8,02 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 4,22 (t, J = 5,56 Hz, 2 H) 4,12 (dd, J = 11,37, 4,04 Hz, 2 H) 3,81 (t, J = 5,43 Hz, 2 H) 3,59 (t, J = 11,62 Hz, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 3,14 (s a, 2 H) 1,69 (d, J = 12,13 Hz, 2 H)
209	490,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,99 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 8,30 - 8,40 (m, 2 H) 8,19 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 5,54 (s a, 1 H) 5,07 (s a, 1 H) 4,74 (s a, 1 H) 3,51 (s, 3 H) 3,13 (s, 6 H) 2,68 (d, J = 10,36 Hz, 3 H) 1,92 (dd, J = 5,68, 3,16 Hz, 2 H) 1,36 (s, 6 H)
210	377,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,36 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 8,17 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,59 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 6,53 (d, J = 6,06 Hz, 2 H) 4,10 (dd, J = 11,37, 4,04 Hz, 2 H) 3,53 (s, 3 H) 3,47 - 3,59 (m, 2 H) 2,79 - 3,04 (m, 2 H)1,79 (s a,2H)
211	421,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,87 (s, 1 H) 8,35 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,98 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,14 (s a, 2 H) 3,95 (s, 4 H) 3,53 (s, 4 H) 2,98 - 3,20 (m, 6 H) 2,20 - 2,40 (m, 2 H) 1,69 (d, J = 11,62 Hz, 2 H)
212	449,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,85 (s, 1 H) 8,24 - 8,40 (m, 2 H) 7,97 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 3,52 (s, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,16 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 3,14 (s a, 1 H) 3,04 (s, 4 H) 2,86 (s, 3 H) 2,37 (t, J = 10,99 Hz, 2 H) 1,66 (s a, 2 H)
213	406,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,88 (s, 1 H) 8,35 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,27 (s a, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,71 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 4,07 (d, J = 13,39 Hz, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 3,53 (s, 3 H) 3,19 - 3,31 (m, 3 H) 2,74 (t, J = 12,00 Hz, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 1,82 (d, J = 8,34 Hz, 2 H)
214	476,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,98 (s a, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 8,31 - 8,42 (m, 2 H) 8,22 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 6,90 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 5,03 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 4,70 (d, J = 6,57 Hz, 1 H) 4,46 - 4,61 (m, 0 H) 4,21 - 4,39 (m, 1 H) 3,52 (s a, 3 H) 3,13 (s, 8 H) 2,74 (s a, 2 H) 1,93 (s a, 2 H) 1,24 (d, J = 6,57 Hz, 3 H)
215	450,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,86 (s, 1 H) 8,34 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 8,16 (s, 1 H) 7,96 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,46 (s a, 1 H) 5,05 (s a, 1 H) 4,75 (s a, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 3,51 (s, 4 H) 2,66 (s a, 2 H) 1,88 (s, 3 H) 1,34 (s a, 7 H)
216	462,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, MeOD) δ ppm 9,21 (s, 1 H) 8,73 (s a, 2 H) 8,66 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 4,35 (d, J = 12,63 Hz, 2 H) 4,00 (s a, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,44 (s, 6 H) 3,00 (s a, 2 H) 2,65 (s, 4 H) 2,06 (s a, 2 H)
217	421,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,88 (s, 1 H) 8,35 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 7,99 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 6,64 (d, J = 3,54 Hz, 1 H) 4,23 (d, J = 9,85 Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 3,53 (s, 3 H) 2,86 (t, J = 11,75 Hz, 2 H) 2,64 (d, J = 4,29 Hz, 3 H) 1,75 (d, J = 7,58 Hz, 2 H)
218	406,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,40 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 8,62 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,34 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 5,88 (s a, 1 H) 5,00 (t, J = 5,56 Hz, 1 H) 4,10 (d, J = 5,05 Hz, 3 H) 4,12 (s a, 1 H) 3,74 (c, J = 5,31 Hz, 2 H) 3,52 (t, J = 11,62 Hz, 2 H) 2,89 (s a, 2 H) 2,58 (s, 3 H) 1,80 (d, J = 10,61 Hz, 2 H)
219	422,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,13 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 8,69 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 8,47 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,99 (t, J = 5,56 Hz, 1 H) 4,10 (t, J = 5,05 Hz, 4 H) 3,96 (s, 3 H) 3,74 (t, J = 5,18 Hz, 2 H) 3,52 (t, J = 11,49 Hz, 2 H) 2,93 (s a, 2 H) 1,80 (d, J = 11,12 Hz, 2 H)
220	395,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,91 - 9,00 (m, 1 H) 8,64 (s a, 1 H) 8,37 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 2 H) 7,95 - 8,06 (m, 1 H) 4,11 (t, J = 5,31 Hz, 3 H) 4,14 (d, J = 3,79 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,74 (t, J = 5,31 Hz, 2 H) 3,60 (t, J = 11,37 Hz, 3 H) 3,15 (s a, 3 H) 1,70 (d, J = 9,85 Hz, 2 H)
221	381,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (s, 1 H) 8,59 (s a, 2 H) 8,37 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,11 (t, J = 5,18 Hz, 3 H) 4,15 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 3,74 (t, J = 5,18 Hz, 2 H) 3,60 (t, J = 11,49 Hz, 3 H) 3,20 (s a, 4 H) 1,71 (d, J = 10,36 Hz, 2 H)
222	435,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,04 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 8,52 (s a, 1 H) 8,36 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,21 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 4,98 (t, J = 5,56 Hz, 1 H) 4,09 (dt, J = 11,05, 5,46 Hz, 4 H) 3,73 (c, J = 5,31 Hz, 2 H) 3,53 (t, J = 11,49 Hz, 2 H) 3,14 (s, 6 H) 2,92 (s a, 2 H) 1,79 (d, J = 10,36 Hz, 2 H)

(continuación)

Ej. n.º	LRMS *m/z*	RMN ^{1}H
223	425,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,91 (s, 1 H) 8,67 (s a, 1 H) 8,39 (s a, 1 H) 8,34 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,99 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,98 (d, J = 5,31 Hz, 2 H) 4,22 (t, J = 5,56 Hz, 2 H) 4,14 (d, J = 4,29 Hz, 1 H) 4,06 - 4,13 (m, 3 H) 3,81 (c, J = 5,39 Hz, 2 H) 3,73 (c, J = 5,39 Hz, 2 H) 3,60 (t, J = 11,49 Hz, 2 H) 3,31 (s, 1 H) 3,16 (s a, 2 H) 1,70 (d, J = 10,36 Hz, 2 H)
224	423,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,51 (s, 2 H) 9,01 (s, 1 H) 8,51 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,33 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,77 (s a, 0 H) 5,00 (t, J = 5,56 Hz, 1 H) 4,06 - 4,17 (m, 4 H) 4,03 (s, 3 H) 3,74 (c, J = 5,47 Hz, 2 H) 3,51 (t, J = 11,49 Hz, 2 H) 2,93 (s a, 2 H) 1,79 (d, J = 10,86 Hz, 2 H)
225	380,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,28 (s a, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 8,42 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,31 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,94 (s a, 1 H) 7,34 (s a, 1 H) 4,99 (s a, 1 H) 3,74 (t, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,51 - 3,65 (m, 2 H) 3,04 - 3,22 (m, 7 H) 1,72 (d, J = 12,63 Hz, 2 H)
226	394,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,86 (s, 1 H) 8,20 - 8,50 (m, 2 H) 7,99 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,23 (t, J = 5,43 Hz, 2 H) 3,80 (t, J = 5,43 Hz, 2 H) 3,52 (s, 5 H) 2,93 (s a, 3 H) 2,78 (t, J = 11,62 Hz, 2 H) 1,74 (s a, 2 H)
227	377,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,23 (s a, 2 H) 8,90 (s, 1 H) 8,41 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,22 (s, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 3,21 (d, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,67 (s a, 4 H) 1,82 (d, J = 5,05 Hz, 2 H)
228	490,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,99 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 8,30 - 8,40 (m, 2 H) 8,19 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 5,54 (s a, 1 H) 5,07 (s a, 1 H) 4,74 (s a, 1 H) 3,51 (s, 3 H) 3,13 (s, 6 H) 2,68 (d, J = 10,36 Hz, 3 H) 1,92 (dd, J = 5,68, 3,16 Hz, 2 H) 1,36 (s, 6 H)
229	392,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 - 1,47 (m, 2 H), 1,86 (d, J = 10,11 Hz, 2 H), 2,03 (d, J = 10,61 Hz, 2 H), 2,52 - 2,75 (m, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,54 - 3,67 (m, 1 H), 4,77 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 5,76 (s a, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 8,19 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 9,14 (s, 2 H).
230	478,2. $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (s, 6 H), 1,95 (d, J = 10,11 Hz, 2 H), 2,57 - 3,12 (m, 4 H), 3,52 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 4,93 (d, J = 148,04 Hz, 2 H), 5,54 (s, 1 H), 6,13 (s a, 1 H), 8,30 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 9,40 (s, 2 H).
231	350,2. $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,62 (d, J = 4,55 Hz, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,85 (s a, 1 H), 4,31 (s a, 1 H), 4,87 (s a, 1 H), 6,31 (s a, 1 H), 7,47 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,41 - 8,55 (m, 2 H), 8,96 (s, 1 H), 9,31 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).
232	339,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64 (s a, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 3,74 - 4,09 (m, 4 H), 4,33 (s a, 1 H), 4,83 (t, J = 5,43 Hz, 1 H), 5,99 (s a, 1 H), 7,94 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H).
233	366,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,62 (d, J = 2,27 Hz, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 3,85 (s a, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,30 (s a, 1 H), 4,89 (s a, 1 H), 6,33 (s a, 1 H), 7,02 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,51 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 9,06 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).
234	386,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,70 (s a, 3 H), 3,58 (s, 3 H), 3,91 (s a, 1 H), 4,31 (s a, 1 H), 5,13 (s a, 2 H), 7,77 (t, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,86 - 7,99 (m, 1 H), 8,16 (dd, J = 15,66, 8,34 Hz, 2 H), 8,59 - 8,70 (m, 1 H), 8,72 - 8,85 (m, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 9,80 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).
235	352,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,61 (d, J = 3,79 Hz, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 3,84 (s a, 1 H), 4,27 (s a, 1 H), 4,87 (s a, 1 H), 6,28 (s a, 1 H), 7,16 (s, 2 H), 8,17 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 9,10 (s, 2 H).
236	407,0 $(M+H)^+$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (s a, 2 H), 1,72 - 1,83 (m, 2 H), 1,88 (s a, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 3,20 - 3,35 (m, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 4,54 (s a, 2 H), 6,93 (s a, 1 H), 7,26 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 2,75 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 7,97 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 6,87 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 11,35 (s a, 1 H).
237	374,2 $(M+H)^+$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,55 (d, J = 7,14 Hz, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 3,54 (s, 1 H), 3,71 (s a, 1 H), 4,27 (s a, 2 H), 7,08 (s a, 1 H), 7,30 (d, J = 7,97 Hz, 1 H), 7,50 (s a, 1 H), 7,57 (d, J = 8,24 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 7,69 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 11,32 (s a, 1 H).

(continuación)

Ej. n.º	LRMS *m/z*	RMN ^{1}H
238	376,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65 (s a, 3 H), 2,54 (s a, 1 H), 3,55 (s a, 3 H), 3,87 (s a, 1 H), 4,34 (s a, 1 H), 4,89 (s a, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,96 (s a, 1 H), 9,03 (s a, 1 H), 9,44 (s a, 1 H), 13,84 (s a, 1 H).
239	339,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,63 (s a, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 3,95 (s, 4 H), 4,32 (s a, 1 H), 4,83 (t, J = 5,18 Hz, 1 H), 6,28 (s a, 1 H), 7,94 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H).
240	386,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68 (s a, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,91 (s a, 1 H), 4,34 (s a, 1 H), 4,93 (s a, 1 H), 6,42 (s a, 1 H), 7,72 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,86 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 8,12 (t, J = 9,47 Hz, 2 H), 8,42 - 8,51 (m, 1 H), 8,53 - 8,67 (m, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H).
241	366,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,62 (s a, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,85 (s a, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 4,29 (s a, 1 H), 4,88 (s a, 1 H), 6,29 (s a, 1 H), 7,03 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,53 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,07 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).
242	418,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,88 (s a, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,66 (s a, 3 H), 3,06 - 3,26 (m, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 4,08 (d, J = 12,88 Hz, 1 H), 4,70 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 5,65 (s a, 1 H), 6,53 (s, 2 H), 6,61 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,77 - 8,93 (m, 2 H).
243	474,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,90 (d, J = 9,35 Hz, 2 H), 2,05 - 2,23 (m, 3 H), 2,59 - 3,14 (m, 3 H), 3,15 - 3,79 (m, 7 H), 4,09 (d, J = 12,38 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 6,13 (s a, 1 H), 7,70 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 8,20 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 8,26 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 9,12 (s a, 1 H).
244	504,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35 (s a, 1 H), 2,48 (d, J = 2,14 Hz, 4 H), 2,63 (s a, 15 H), 3,27 (s, 2 H), 7,59 (s, 3 H), 8,08 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H).
245	490,1 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,49 (s a, 5 H), 2,63 (s a, 15 H), 3,26 (s, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H)
246	480,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,87 (s a, 2 H), 2,02 (s, 3 H), 2,67 (d, J = 33,67 Hz, 4 H), 3,26 (s a, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 4,01 (d, J = 11,71 Hz, 2 H), 4,69 (d, J = 9,27 Hz, 2 H), 8,12 (d, J = 8,30 Hz, 2 H), 8,33 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 8,98 (s, 2 H).
247	468,1 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,91 (t, J = 10,98 Hz, 1 H), 2,04 (s, 2 H), 2,64 (s, 1 H), 2,88 (d, J = 11,22 Hz, 1 H), 3,25 (d, J = 2,44 Hz, 3 H), 3,42 (d, J = 11,71 Hz, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 3,99 (d, J = 14,64 Hz, 2 H), 4,60 (d, J = 11,22 Hz, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 7,67 (t, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 9,27 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 9,27 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 2,44 Hz, 1 H), 8,80 - 8,89 (m, 1 H), 8,93 (s, 1 H).
248	426,1 $(M+H)^+$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 (d, J = 10,74 Hz, 2 H), 1,69 (d, J = 11,71 Hz, 4 H), 2,35 (s, 1 H), 2,63 (s, 1 H), 3,12 (d, J = 4,88 Hz, 1 H), 3,23 (d, J = 12,69 Hz, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 3,98 (d, J = 5,86 Hz, 1 H), 4,30 (s a, 1 H), 5,53 (s a, 1 H), 7,51 (dd, J = 8,78, 3,90 Hz, 1 H), 7,86 - 7,93 (m, 1 H), 7,98 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 9,76 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 8,69 (s a, 1 H), 8,91 - 9,08 (m, 1 H).
249	453,1 $(M+H)^+$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,81 (d, J = 13,66 Hz, 4 H), 2,08 (d, J = 10,74 Hz, 1 H), 2,35 (s, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 3,22 (d, J = 9,76 Hz, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 3,75 (d, J = 10,74 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 12,69 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,78, 3,90 Hz, 1 H), 7,83 - 7,94 (m, 2 H), 7,99 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 8,71 (s a, 1 H), 8,94 (d, J = 3,90 Hz, 1 H), 8,99 (s, 1 H).
250	416,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,09 - 1,38 (m, 2 H), 1,91 (d, J = 10,36 Hz, 4 H), 2,52 - 2,82 (m, 2 H), 3,47 (t, J = 10,86 Hz, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 4,24 - 7,63 (m, 4 H), 7,84 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,72 - 8,87 (m, 2 H), 9,26 (s, 1 H), 13,99 (s a, 1 H).
251	443,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,93 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 2,01 (s, 3 H), 2,51 - 2,81 (m, 3 H), 3,04 (t, J = 12,76 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,95 (d, J = 13,39 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,13 (s a, 1 H), 7,78 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,52 - 8,65 (m, 2 H), 8,72 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 13,94 (s, 1 H).

(continuación)

Ej. n.º	LRMS *m/z*	RMN ^{1}H
252	459,1 $(M+H)^+$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,95 (s a, 1 H), 2,54 (s a, 1 H), 2,62 (s a, 2 H), 2,96 (s a, 1 H), 3,14 (d, J = 4,88 Hz, 4 H), 3,25 (s, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,83 (s a, 1 H), 4,01 (d, J = 15,62 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 4,88 Hz, 2 H), 4,09 (d, J = 13,66 Hz, 1 H), 4,51 (t, J = 5,37 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 4,88 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 8,55 - 8,65 (m, 1 H), 8,70 (d, J = 4,88 Hz, 1 H), 9,03 (s, 1 H).
253	473,2 $(M+H)^+$	(500 MHz, DMSO-d_6) b 1,14 (s a, 3 H), 1,82 (s, 5 H), 1,96 (s a, 2 H), 2,94 (s a, 2 H), 4,13 (s a, 1 H), 4,42 (d, J = 21,47 Hz, 2 H), 4,55 (s a, 1 H), 6,21 (s a, 2 H), 7,77 (s a, 1 H), 8,34 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 8,50 - 8,63 (m, 2 H), 8,70 (s a, 1 H), 9,01 (s, 1 H).
254	442,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1,88 - 2,04 (m, 2 H), 2,08 (s a, 3 H), 2,62 (t, J = 12,51 Hz, 1 H), 2,82 (s a, 1 H), 3,02 (s a, 1 H), 3,24 (t, J = 12,25 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,95 (d, J = 13,14 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 12,88 Hz, 1 H), 6,28 (s a, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,70 (t, J = 7,20 Hz, 2 H), 8,12 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,79 (s, 1 H), 11,02 (s a, 1 H).
255	472,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (d, J = 6,32 Hz, 3 H), 1,99 (s a, 2 H), 2,55 (s a, 3 H), 2,96 (t, J = 12,63 Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 4,15 (d, J = 12,38 Hz, 1 H), 4,35 - 4,71 (m, 2 H), 4,91 (s a, 1 H), 6,35 (s a, 1 H), 7,49 - 7,63 (m, 1 H), 7,66 - 7,87 (m, 2 H), 8,26 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 13,35 (s, 1 H).
256	458,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97 (s a, 2 H), 2,50 - 2,79 (m, 3 H), 2,94 (t, J = 11,75 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,83 (d, J = 12,88 Hz, 1 H), 3,98 - 4,20 (m, 2 H), 4,45 - 4,71 (m, 2 H), 6,31 (s a, 1 H), 7,47 - 7,61 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 14,27, 7,71 Hz, 2 H), 8,27 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 13,36 (s, 1 H).
257	447,2 $(M+H)^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (d, J = 6,06 Hz, 3 H), 1,93 (s a, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,63 - 3,01 (m, 3 H), 3,14 (s a, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 4,30 (t, J = 14,15 Hz, 1 H), 4,45 - 4,61 (m, 1 H), 4,67 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 4,83 - 7,04 (m, 2 H), 7,34 - 7,62 (m, 1 H), 8,30 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,39 - 8,59 (m, 2 H), 8,97 (s, 1 H), 9,30 (s a, 1 H).
258	473,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,87 (s, 1 H), 9,45 (d, J = 2,07 Hz, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,50 - 8,56 (m, 1 H), 8,39 (d, J = 8,85 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 6,19 (s a, 1 H), 5,02 (d, J = 6,78 Hz, 1 H), 4,63 - 4,75 (m, 1 H), 4,45 - 4,60 (m, 1 H), 4,26 - 4,38 (m, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,09 - 3,25 (m, 1 H), 2,62 - 2,76 (m, 3 H), 2,01 (d, J = 9,23 Hz, 2 H), 1,22 (s, 3 H)
259	443,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,86 (s, 1 H), 9,43 (d, J = 1,88 Hz, 1 H), 8,92 - 9,03 (m, 2 H), 8,48 - 8,57 (m, 1 H), 8,30 - 8,42 (m, 2 H), 5,99 (s a, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,22 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 1,95 (s, 2 H)
260	473,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,86 (s, 1 H), 9,44 (d, J = 2,07 Hz, 1 H), 9,01 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,50 - 8,55 (m, 1 H), 8,39 (d, J = 8,85 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 6,13 (s a, 1 H), 4,61 - 4,73 (m, 1 H), 4,18 (d, J = 9,42 Hz, 2 H), 4,06 (d, J = 13,75 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 3,15 (t, J = 14,51 Hz, 1 H), 2,62 - 2,78 (m, 3 H), 1,99 (d, J = 9,80 Hz, 2 H)
261	487,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,88 (s, 1 H), 9,48 (d, J = 2,07 Hz, 1 H), 9,04 (d, J = 1,88 Hz, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 9,04 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 9,04 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 4,96 (s a, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 3,29 (s, 2 H), 2,73 (s, 2 H), 2,01 (s, 2 H), 1,34 (s, 6 H)
262	459,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,87 (s, 1 H), 9,44 (d, J = 1,88 Hz, 1 H), 8,95 - 9,05 (m, 2 H), 8,51 - 8,56 (m, 1 H), 8,40 (d, J = 9,04 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,19 (s, 2 H), 3,99 (s, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,14 (s, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,01 (s, 2 H).
263	415,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,90 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,49 - 8,56 (m, 1 H), 8,39 - 8,47 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 5,75 (s a, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,13 (dd, J = 8,57, 3,49 Hz, 2 H), 2,89 - 3,05 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,18 - 2,34 (m, 2 H), 1,80-1,91 (m, 2 H)
264	401,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (d, J = 1,88 Hz, 2 H) 9,03 - 9,08 (m, 2 H) 8,75 (s, 1 H) 8,57 - 8,63 (m, 1 H) 8,46 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 6,34 (s, 1 H) 3,55 (s, 5 H) 2,99 (s, 2 H) 2,87 (d, J = 13,56 Hz, 2 H) 2,25 (s, 2 H).

(continuación)

Ej. n.º	LRMS *m/z*	RMN ^{1}H
265	546,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 9,04 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 9,23 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 8,67 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,67 Hz, 2 H), 6,27 (s, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,85 (s, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 3,08 - 3,17 (m, 2 H), 2,90 (s, 2 H), 1,92 (s, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,24 (s, 2 H), 1,07 (t, J = 7,16 Hz, 3 H)
266	420,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15-9,45 (m, 3 H) 9,06 (d, J = 9,4 Hz, 1 H) 8,69 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 5,62 (s a, 2H), 4,60 (s a, s, 2H), 4,54 (s, 3H), 4,46 (s a, 2H), 4,12 (s a, 6H), 3,93 (s, 3H)
267	415,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,86 - 2,08 (m, 2 H) 2,43 (d, J = 11,7 Hz, 2 H) 2,63 (d, J = 11,5 Hz, 2 H) 2,90 - 3,19 (m, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 4,27 -4,48 (m, 1 H), 6,81 (a, s 1 H), 8,41 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,81 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 8,95-9,05 (m, 2H), 9,08 (s, 1 H), 9,20 (d, J = 3,2 Hz, 2H)
268	416,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,76 - 2,09 (m, 2 H) 2,44 (dd, 4 H) 2,97 (c, J = 12,4 Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,20 -4,44 (m, 1 H), 6,51 (a, s 1 H), 8,82 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 9,06 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 8,13-9,26 (m, 2H), 9,92-10,18 (m, 2H)
269	421,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,56 (t, J = 11,3 Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,09 - 4,34 (m, 6 H) 4,39 - 4,57 (m, 5 H) 5,64 (s a, 2 H) 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 9,2 Hz, 1 H),), 9,03 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 9,21-9,41 (m, 3H)
270	366,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,70 (s, 3H) 3,94 (s, 3 H) 4,41 (t, J = 4,5 Hz, , 2H) 4,53 (s, 3 H) 5,36 (s a, 2 H) 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 9,01 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 9,22 (a, s 1 H), 9,32 (s a, 1 H), 9,42 (d, J = 8,7 Hz, 1 H)
271	380,2 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,16 - 2,35 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,56 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 4,05 (s, 3 H) 4,86 (t, 2 H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,50 (dd, J = 8,9; 2,4 Hz, 1 H), 8,60 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,71 (s a, 1 H), 9,04 (d, J = 2,1 Hz, 1 H)
272	462,40 $(M+H)^+$	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14 - 1,35 (m, 2 H) 1,38 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 1,93 - 2,17 (m, 2 H) 2,80 - 3,01 (m, 2 H) 3,15 - 3,38 (m, 2 H) 3,61 (d, J = 4,71 Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,39 - 4,67 (m, 1 H) 4,81 - 5,08 (m, 1 H) 7,00 - 7,16 (m, 2 H) 7,93 - 8,12 (m, 3 H) 8,41 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H)
273	448,40 $(M+H)^+$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,68 - 2,87 (m, 2 H) 3,07 - 3,19 (m, 2 H) 3,24 (s, 2 H) 3,50 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 3,86 - 4,02 (m, 2 H) 4,05 - 4,24 (m, 2 H) 4,46 - 4,59 (m, 1 H) 4,62 - 4,72 (m, 1 H) 7,09 (d, J = 7,81 Hz, 2 H) 8,10 - 8,24 (m, 3 H) 8,39 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H)
274	432,20 $(M+H)^+$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,08 (s, 3 H) 2,65 - 2,78 (m, 4 H) 3,14 - 3,28 (m, 2 H) 3,53 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 3,97 - 4,15 (m, 2 H) 4,65 - 4,81 (m, 1 H) 7,14 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 8,21 (t, J = 8,78 Hz, 3 H) 8,42 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 8,91 (s, 1 H)
275	462,20 $(M+H)^+$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (d, J = 6,03 Hz, 3 H) 1,88 - 2,12 (m, 2 H) 2,58 - 2,81 (m, 3 H) 3,04 - 3,21 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,18 - 4,35 (m, 1 H) 4,41 - 4,61 (m, 1 H) 4,62 - 4,77 (m, 1 H) 4,84 - 5,04 (m, 1 H) 6,19 (s a, 1 H) 7,04 - 7,20 (m, 1 H) 7,45 - 7,62 (m, 1 H) 7,76 (s a, 1 H) 7,80 - 7,93 (m, 1 H) 8,30 (d, J = 9,23 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 8,97 (s, 1 H)
276	448,40 $(M+H)^+$	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,81 - 2,16 (m, 4 H) 2,83 - 3,03 (m, 2 H) 3,13 - 3,32 (m, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 3,66 - 3,78 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,21 (s a, 2 H) 4,81 - 4,99 (m, 1 H) 5,23 (s a, 0 H) 7,05 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,46 (t, J = 7,71 Hz, 1 H) 7,60 (s a, 1 H) 7,67 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,45 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H)
277	432,20 $(M+H)^+$	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57 - 1,83 (m, 3 H) 1,90 - 2,07 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,72 - 2,86 (m, 1 H) 3,23 - 3,36 (m, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 3,98 - 4,09 (m, 1 H) 4,90 - 5,04 (m, 1 H) 7,05 (dd, J = 8,21,2,40 Hz, 1 H) 7,50 (t, J = 7,96 Hz, 1 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,73 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,46 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H)
278	462,20 $(M+H)^+$	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 1,89 - 2,15 (m, 2 H) 2,70 - 2,97 (m, 2 H) 3,06 - 3,24 (m, 2 H) 3,62 (s, 3 H) 3,77 - 3,91 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,30 - 4,54 (m, 1 H) 4,78 - 4,98 (m, 1 H) 5,80 - 6,25 (m, 1 H) 7,03 - 7,22 (m, 2 H) 7,39 - 7,59 (m, 1 H) 7,66 - 7,88 (m, 1 H) 8,04 - 8,23 (m, 1 H) 8,38 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H)

(continuación)

Ej. n.º	LRMS *m/z*	RMN ^{1}H
279	448,20 $(M+H)^+$	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,84 - 2,10 (m, 4 H) 2,75 - 2,94 (m, 2 H) 3,08 - 3,17 (m, 3 H) 3,49 - 3,61 (m, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 3,96 - 4,06 (m, 0 H) 4,06 - 4,21 (m, 1 H) 4,78 - 4,96 (m, 1 H) 5,46 - 6,16 (m, 0 H) 7,02 - 7,18 (m, 2 H) 7,39 - 7,54 (m, 1 H) 7,67 - 7,83 (m, 1 H) 8,10 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 8,38 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H)
280	432,2 $(M+H)^+$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,94 (s, 3 H) 2,24 - 2,45 (m, 2 H) 3,05 (t, J = 12,69 Hz, 2 H) 3,19 - 3,32 (m, 2 H) 3,51 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,89 - 4,07 (m, 2 H) 4,55 - 4,67 (m, 1 H) 7,11 (t, J = 7,32 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,42 - 7,52 (m, 1 H) 7,80 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 8,37 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H)

Ejemplo 19. Ensayo bioquímico PI3-Kα

Los compuestos de la presente invención se evaluaron para evaluaron para determinar la potencia frente a PI3-Kα usando un ensayo de cinasa in vitro. La actividad PI3-Kα se midió in vitro determinando el nivel de fosforilación del sustrato $PI(4,5)P_2$. La formación del producto $PI(3,4,5)P_3$ se controló por la unión del dominio Grip1 PH en un ensayo de polarización fluorescente de desplazamiento de ligando (FP), en el que el complejo $PI(3,4,5)P_3$ marcado con TAMRA con el dominio Grip1 PH se desplaza por $PI(3,4,5)P_3$ formado en la reacción resultante PI3-Kα en una disminución de la señal de FP. Las subunidades de PI3-Kα P110 y P85 de ratón se coexpresaron en células de insecto y se copurificaron hasta la homogeneidad. Los $PI(4,5)P_2$ se obtuvieron de Cayman. El $PI(3,4,5)P_3$ marcado con TAMRA fue de Echelon, el dominio Grip1 PH fue de Dundee y otros reactivos fueron de Sigma.

Todos los ensayos se realizaron en un Corning solid black de 96 pocillos de superficie media usando LJL Analyst (Molecular Devices) a temperatura ambiente. El tampón de ensayo contenía HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM NaCl, DTT 5 mM DTT y CHAPS al 0,05 %. Se disolvió polvo seco $PI(4,5)P_2$ en TRIS 50 mM TRIS, pH 8 para preparar una solución madre 1 mM. Después, la solución madre $PI(4,5)P_2$ se diluyó en el tampón de ensayo a 60 µM, y se sometió a ultrasonidos durante 30 seg antes de su uso. A la placa de ensayo, se le añadieron los siguientes reactivos secuencialmente: 10 µl de $PI(4,5)P_2$ 60 µM, 5 µl de PI3-Kα 4 nM, 2 µL del compuesto en DMSO al 25 %, 3 µl de la mezcla que contenía 200 µM de ATP y 33 mM de $MgCl_2$. EL volumen final para la reacción fue 20 µl. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 35 min. Después, la reacción se detuvo mediante 20 µl de EDTA 20 mM. Después de detenerse la reacción, se transfirieron 15 µl de la mezcla de ensayo a una superficie de placa media d e96 pocillos que contenía 15 µl de la mezcla de detección de dominio Grip1 PH 480 nM y $PI(3,4,5)P_3$ marcado con TAMRA 12 nM. La señal de FP se dejó desarrollar durante 40 min antes de leer en un analizador LJL a una excitación de 535 nm y una emisión de 580 nm.

El porcentaje de inhibición se calculó basándose en la siguiente ecuación

$$\% \text{ de inhibición} = [1 - (FP_{compuesto} - FP_{máx})/(FP_{mín} - FP_{máx})] \times 100,$$

en la que $FP_{compuesto}$ es la lectura de FP a una concentración de compuesto dada, $FP_{mín}$ es la señal de FP de la reacción de PI3-Kα en ausencia de un compuesto, y $FP_{máx}$ es la señal de FP de fondo en ausencia de PI3-Kα y un compuesto. La CI_{50} se determinó ajustando la señal de FP frente a la concentración del compuesto para una ecuación de respuesta de dosis sigmoidal usando el programa de ajuste de curva GraphPad Prism. La K_i se calculó a partir de CI_{50} basándose en la ecuación $K_i = CI_{50} /(1+[ATP]/K_m)$, en la que [ATP] = 30 uM y K_m = 25 uM

Ejemplo 20. Ensayo bioquímico mTOR

Los compuestos de la presente invención se evaluaron para la potencia para la potencia frente a mTOR usando un ensayo de cinasa in vitro. La actividad mTOR se mide in vitro determinando el nivel de fosforilación del sustrato de proteína 4EBP-1. La fosforilación de GFP-4E-BP1 al residuo de tirosina se reconoce mediante Ab Tb-anti-p4E-BP1, que da como resultado una transferencia de energía de resonancia fluorescente de resolución tardía (TR-FRET) entre GFP y terbio el complejo producto Ab. El dominio de cinasa mTOR recombinante, GFP-4E-BP1 y Lantha Ab Tb-anti-p4E-BP1 y el tampón de dilución de TR-FRET fueron de Invitrogen. Otros reactivos fueron de Sigma.

Todos los ensayos se realizaron en una placa de superficie de no unión de 384 pocillos Corning white usando un lector de placa Safire2 (TECAN) a temperatura ambiente. El tampón de ensayo contenía HEPES 50 mM pH 7,5, polisorbato al 0,01 %, EGTA 1 mM y $MnCl_2$ 10 mM. A la placa de ensayo, se mezclaron primero el sustrato GFP-4E-BP-1 y mTOR en el tampón de ensayo y la reacción se inició por adición de ATP. Las concentraciones finales en las reacciones fueron mTOR 1 nM, GFP-4E-BP1 400 nM y ATP 4 µM. El volumen total de la reacción fue 10 µl. La mezcla de reacción se incubó durante 20 min seguido de la adición de 10 µl de EDTA 20 mM y Ab Tb-anti-p4E-BP1 4 mM para detener la reacción y detectar el producto. La señal de FRET se dejó desarrollar durante 1 hora antes de la lectura en el lector de placa Safire2 a una excitación de 485 nm y una emisión de 515 nm.

El porcentaje de inhibición se calculo basándose en la siguiente ecuación

$$\% \text{ de inhibición} = [1 - (FRET_{compuesto} - FRET_{mín})/(FRET_{máx} - FRET_{mín})] \times 100,$$

en la que $FRET_{compuesto}$ es la lectura de FRET a una concentración de compuesto dado, $FRET_{máx}$ es la señal de FRET de la reacción de mTOR en ausencia de un compuesto, y $FRET_{mín}$ es la señal de FRET de fondo en ausencia de mTOR y un compuesto. La CI_{50} se determinó ajustando la señal de FP frente a la concentración del compuesto para una ecuación de respuesta de dosis sigmoidal usando el programa de ajuste de curva GraphPad Prism. La K_i se calculó a partir de CI_{50} basándose en la ecuación $K_i = CI_{50}/(1+[ATP]/K_m)$, en la que [ATP] = 4 µM y K_m = 2,6 µM.

Ejemplo 21. Ensayo celular PI-Kα

Se evaluó la potencia de los compuestos de la presente invención frente a PI3-K usando un ensayo celular del modo siguiente. Se determinó la actividad de PI3-K en células midiendo el nivel de fosforilación de AKT en la serina 473. La fosforilación de Ser se midió usando anticuerpos anti-fosfo-AKT (Ser473) (Cell Signaling n.º 4058) en un formato ELISA.

Se usan células de cáncer de mama humano BT20 sanas en crecimiento (mutadas para PI3K) para el ensayo. Las células BT20 se cultivan en FBS al 10 % + GLN (1:100) + PS (1:100) + piruvato sódico 1 mM + bicarbonato de sodio 0,1 mM + solución de aminoácidos no esenciales (1:100) en medio MEM (MEM + todo). Cuando las células están próximas a más de un 85 % de confluencia, se enjuagan las células con PBS una vez y se tripsinizan con tripsina EDTA durante 3 minutos. Las células se resuspenden en FBS al 10 % MEM todo y se centrifugan a 1400 rpm durante 5 minutos. Las células se resuspenden en FBS al 0,5 % MEM todo y se cuentan en un contador celular. Las células se siembran a 25.000 células/pocillo en un volumen de 100 µl/pocillo en FBS al 10 % o al 0,5 % MEM todo en una placa de fondo plano de 96 pocillos. Los pocillos de control negativo reciben únicamente 100 µl de medio de FBS al 0,5 % MEM todo sin células. La placa se incuba durante una noche en una incubadora de cultivo celular con CO_2 al 5 % a 37 ºC.

En el día 2, se preparan los compuestos de ensayo en medio de FBS al 10 % o al 0,5 % MEM todo y se diluyen en serie a 1:2 para 11 concentraciones de ensayo. Cada concentración de los compuestos se ensaya por duplicado. Se añaden 25 µl/pocillo de las soluciones de compuesto a los pocillos correspondientes en la placa de células y se añaden 25 µl/pocillo del vehículo (DMSO al 0,5 % en FBS al 10 % o al 0,5 % MEM todo) a los pocillos de control negativo (sin células) y a los pocillos de control positivo (células sin compuestos). La placa se incuba durante 1 hora en una incubadora de cultivo celular con CO_2 al 5 % a 37 ºC. Después de 1 hora de incubación, se retira el medio, se añaden 100 µl/pocillo de tampón de lisis en la placa de células y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se transfieren los lisados celulares a la placa de ELISA [recubierta previamente con anticuerpo monoclonal de conejo anti-fosfo-AKT (Ser473), de Cell Signaling, n.º de catálogo 4058] y se incuba la placa con agitación suave durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se vacían los contenidos de los pocillos, se lava la placa 4 veces con el tampón de lavado y se añaden 100 µl de anticuerpo de detección monoclonal de ratón anti-AKT1 (Cell Signaling, n.º de catálogo 2967) en cada pocillo y se incuba con agitación suave durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se vacían los contenidos de los pocillos y se lava la placa 4 veces con el tampón de lavado y se añaden 100 µl de anticuerpo anti-IgG de ratón unido a HRP (Cell Signaling, n.º de catálogo 7076) en cada pocillo y se incuba la placa con agitación suave durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se vacían los contenidos de los pocillos, se lava la placa 4 veces con el tampón de lavado y se añaden 100 µl de la solución de sustrato TMB (n.º de catálogo T0440, Sigma) en cada pocillo y se incuba con agitación suave a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de 15 minutos del revelado del color, se añaden 100 µl de solución de paro (ácido clorhídrico 1 N) a cada pocillo y se lee la placa a 450 nm en un lector de placas de ELISA.

En la Tabla se muestran los datos biológicos para los compuestos de la presente invención.

Tabla 3.

Número del compuesto	PI3Ka Ki (µM)	mTOR Ki (µM)	S473 pAKT 0,5 % FBS CI_{50} (µM)	S473 pAKT 10 % FBS CI_{50} (µM)
101	0,0044	0,00363	0,00647	
102	0,00076	0,00301	0,00354	
103	0,00186	0,00209	0,0115	
104				
105				
106	0,0348	0,0269	0,0244	
107	0,00385	0,00426	0,0676	

(continuación)

Número del compuesto	PI3Ka Ki (μM)	mTOR Ki (μM)	S473 pAKT 0,5 % FBS CI_{50} (μM)	S473 pAKT 10 % FBS CI_{50} (μM)
108	0,00445	0,00467	0,0309	
109	0,00381	0,00903	0,197	
110	0,00235	0,0266		0,0907
111	0,0114	0,00154	0,0439	
112	0,00609		0,0272	
113	0,0592	0,0155	0,0973	
114	0,0723	0,0402	0,116	
115	0,00777	0,0215	0,0322	
116	0,00291	0,00653	0,0134	
117	0,00243	0,0124		0,353
118	0,00208	0,0132		
119	0,00319	0,00811	0,0117	
120	0,00098	0,00541	0,00459	
121	0,000539	0,0079	0,00786	
122	0,000806	0,0124	0,00807	
123	0,00196	0,00491	0,00734	
124		0,00404	0,017	
125	0,00106	0,00487	0,0294	
126	0,00255	0,00342	0,018	
127	0,00138	0,0043	0,0204	
128	0,00289	0,00972	0,0196	
129	0,00592	0,0049	0,0117	
130	0,00239	0,00844	0,0245	
131	0,000644	0,00214		0,0384
132	0,00051	0,00139		0,0468
133	0,0005	0,00471		0,0154
134	0,0005	0,002		0,00952
135	0,00318	0,0474		0,0466
136	0,000478	0,00264		0,0168
137	0,00348	0,0178		0,0551
138	0,00223	0,0106		0,0144
139	0,000339	0,00332		0,00714

(continuación)

Número del compuesto	PI3Ka Ki (μM)	mTOR Ki (μM)	S473 pAKT 0,5 % FBS CI_{50} (μM)	S473 pAKT 10 % FBS CI_{50} (μM)
140	0,000668	0,00774		0,0185
141	0,0205	0,00956		0,0148
142	0,00115	0,0016		0,00919
143	0,000568	0,00721		0,028
144	0,0021	0,00799		0,0153
145	0,00392	0,0133		0,0117
146	0,0012	0,0038		0,00521
147	0,00108	0,0101		0,0107
148	0,00209	0,0134		0,0263
149	0,000102	0,00902		0,0116
150	0,00878	0,0125		0,0182
151		0,0977		0,195
152	0,00168	0,0114		0,00863
153	0,000922	0,000377		0,0111
154	0,00259	0,000822		0,0342
155				
156				
157	0,003	0,00585		0,0456
158	0,0233	0,0121		0,224
159				
160				
161	0,00497	0,00252		0,0123
162	0,00389	0,0185		0,0225
163	0,0047	0,0184		0,037
164	0,0162	0,014		0,448
165	0,00352	0,0732		0,0414
166	0,00177	0,0176		0,0356
167	0,00193	0,00128		0,112
168	0,00417	0,000204		0,0197
169	0,000974	0,00639		1
170	0,00744	0,00718		0,107
171	0,00426	0,0401		0,0228
172	0,000532	0,000842		0,0173

(continuación)

Número del compuesto	PI3Ka Ki (μM)	mTOR Ki (μM)	S473 pAKT 0,5 % FBS CI_{50} (μM)	S473 pAKT 10 % FBS CI_{50} (μM)
173	0,00197	0,00233		0,0316
174	0,0233			0,264
175	0,000666	0,0018		0,00526
176	0,000882	0,00141		0,0187
177	0,00245	0,00721		0,101
178	0,00409	0,00118		0,0427
179	0,00103	0,00329		0,0185
180	0,00032	0,00384		0,0689
181	0,00327	0,00106		0,0594
182	0,0275	0,00451		0,159
183	0,0287	0,00896		0,175
184	0,00393	0,0133		0,184
185	0,0119	0,0252		0,124
186	0,00249	0,00306		0,0681
187	0,00387	0,00374		0,0346
188	0,00815	0,0504		0,333
189	0,00178	0,00195		0,0272
190	0,00496	0,00976		0,0903
191	0,0005	0,00841		0,0246
192	0,00221	0,00333		0,402
193	0,00161	0,0131	0,0404	
194	0,0023	0,00791	0,0464	
195	0,000391	0,00172		0,0172
196	0,00076	0,00301		0,0243
197	0,00105	0,000444		0,0358
198	0,00313	0,00352		0,0325
199	0,0113	0,00103		0,0183
200	0,00111	0,00172		0,0273
201	0,00896	0,00642		0,0989
202	0,0283			0,309
203	0,00517	0,0723		0,0718
204	0,000298	0,0127		0,029
205	0,000281	0,00438		0,0214

(continuación)

Número del compuesto	PI3Ka Ki (μM)	mTOR Ki (μM)	S473 pAKT 0,5 % FBS CI_{50} (μM)	S473 pAKT 10 % FBS CI_{50} (μM)
206	0,000802	0,00809		0,0318
207	0,0267	0,00962		0,0194
208	0,0244	0,0442		0,579
209	0,000264	0,0061		0,00669
210	0,000529	0,00113		0,00694
211	0,00463	0,00755		0,232
212	0,0147	0,0279		0,248
213	0,00409	0,00781		0,133
214	0,000397	0,00174		0,00553
215	0,00467	0,022		0,0304
216	0,000505	0,00229		0,00623
217	0,0262	0,0187		0,0793
218	0,0454			0,428
219	0,0757	0,0472		
220		0,216		
221		0,0157		
222	0,319	0,0501		
223		0,555		
224		0,229		
225		0,661		
226	0,0521	0,105		3,21
227	0,00161	0,00361		0,137
228				
229	0,000273	0,00033		0,00336
230				
231	0,0134	0,0562		0,269
232	0,143	0,521		
233	0,00894	0,0238		0,237
234	0,0573	0,00963		
235	0,0155	0,00699		0,331
236	0,00441	0,000404		0,00961
237	0,0296	0,00666		0,0553
238	0,000438	0,00444		0,0838

(continuación)

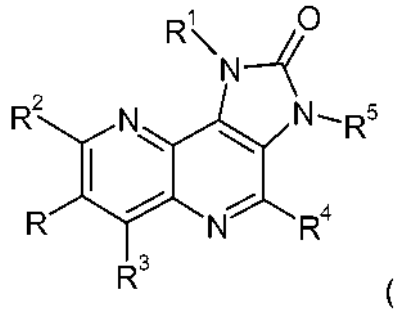
Número del compuesto	PI3Ka Ki (μM)	mTOR Ki (μM)	S473 pAKT 0,5 % FBS CI_{50} (μM)	S473 pAKT 10 % FBS CI_{50} (μM)
239	0,102	0,311		5,04
240				
241	0,00408	0,0287		0,266
242	0,000252	0,000299		0,00917
243				
244	0,00194	0,00178		0,0815
245	0,00219	0,00203		
246	0,0242	0,0353		2,58
247	0,0176	0,00482		
248				
249	0,00451	0,442		0,194
250				
251	0,000811	0,00463		0,14
252	0,000832	0,00177		
253	0,00104	0,00169		0,218
254	0,000513	0,00134		0,0315
255	0,000721	0,00263		0,0283
256	0,000575	0,00197		0,0604
257	0,000958	0,00141		0,0091
258	0,00011	0,000241		0,0294
259	0,000191	0,000243		0,0116
260	0,000167	0,000323		0,0153
261	0,000114	0,000658		0,00991
262	0,00032	0,00406		0,0594
263	0,000282	0,00567		0,0218
264				
265	0,00502	0,0144		0,0399
266	0,0078	0,273		0,344
267	0,000145	0,000359		0,0205
268	0,000366	0,000117		0,0133
269	0,0122	0,0278		
270	0,0135	0,00713		0,207
271		0,348		

(continuación)

Número del compuesto	PI3Ka Ki (μM)	mTOR Ki (μM)	S473 pAKT 0,5 % FBS CI_{50} (μM)	S473 pAKT 10 % FBS CI_{50} (μM)
272	0,00184	0,00194		0,014
273	0,00194	0,00342		0,0174
274	0,00771	0,0146		0,0113
275	0,00201	0,00851		0,0344
276	0,00222	0,0102		0,0304
277	0,00304	0,0103		0,0577
278				
279	0,118			
280	0,292			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I),



(I)

en la que:

R^1 es H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) o heteroarilo (C_2 a C_9), en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es H, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^{8a}R^{8b})$, alquilo ($C_1$ a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) o heteroarilo (C_2 a C_9), en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^3 es H o alquilo (C_1 a C_3);
R y R^4 son independientemente H, halo, ciano o alquilo (C_1 a C_6);
R^5 es H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nNR^{8a}S(O)_mR^9$, $-(CH_2)_nC(O)OR^7$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^9$, $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^7 es independientemente H o alquilo (C_1 a C_6) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^9 es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}) en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) y arilo (C_6 a C_{14}) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10};
cada R^{10} es independientemente -OH, halógeno, CF_3, alquilo (C_1 a C_6), alquenilo (C_2 a C_8), alquinilo (C_2 a C_8), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nOC(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-(CH_2)_nNR^{11a}C(O)NR^{11a}R^{11b}$;
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14});
cada m es independientemente 1 o 2; y
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^1 es alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) o heteroarilo (C_2 a C_9), en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), arilo (C_6 a C_{14}), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6;
R^2 es heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6; y R, R^3 y R^4 son H; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^2 es arilo (C_6 a C_{14}), quinolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, pirazolopiridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un

grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 es arilo (C_6 a C_{14}) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^2 es arilo (C_6 a C_{14}), quinolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, pirazolopiridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 es cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R^2 es arilo (C_6 a C_{14}), quinolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, pirazolopiridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^1 es piperidinilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que:

R^5 es H o $-CH_3$; y

cada R^6 es independientemente -OH, halógeno, CF_3, $-(CH_2)_nNR^{8a}R^{8b}$, alquilo (C_1 a C_6), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}), heteroarilo (C_2 a C_9), $-(CH_2)_nC(O)R^9$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR^{8a}R^{8b}$ o $-(CH_2)_nNR^{8a}C(O)NR^{8a}R^{8b}$, en el que cada uno de dicho alquilo (C_1 a C_6), alcoxi (C_1 a C_6), cicloalquilo (C_3 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), arilo (C_6 a C_{14}) y heteroarilo (C_2 a C_9) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{10}; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 es cicloalquilo (C_3 a C_8), opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R^2 es arilo (C_6 a C_{14}), quinolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, pirazolopiridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que R^1 es ciclohexilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 es alquilo (C_1 a C_6), opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de la Fórmula (I) que se selecciona entre el grupo que consiste en 2-metil-2-[4-(2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il)fenil]propanonitrilo; 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il)fenil]propanonitrilo; 2-{4-[8-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il]fenil}-2-metilpropanonitrilo; 2-{4-[8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il]fenil}-2-metilpropanonitrilo; 2-metil-2-{4-[8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il]fenil}propanonitrilo; 2-metil-2-{4-[3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-1-il]fenil}propanonitrilo; 2-(4-(8-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo; 2-(4-(8-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo; 2-(4-(8-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo; 2-(4-(8-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo; 2-(4-(8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo; 2-metil-2-{4-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,5,9-tetraaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il]-fenil}-propionitrilo; 4-(2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridm-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo; 4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo; 1-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-(1-propionilpiperidin-4-il)-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de metilo; N-metil-4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxamida; N-etil-4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxamida; 1-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de etilo; 4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de ispropilo; 3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-bencil-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-

2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridm-2-ona; 1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 2-{4-[8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-ilacetamida; 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-8-quinolin-3-il-1-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 4-[8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]-N-metilpiperidin-1-carboxamida; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-[1-(2-metilalanil)piperidin-4-il]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; trans-4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]ciclohexanocarboxamida; 1-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 2-{4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-il}-N,N-dimetilacetamida; 3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1-(-pirimidin-2-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 2-{4-[3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-il}acetamida; 1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; N-metil-4-[3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-carboxamida; 4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]-N-metilpiperidin-1-carboxamida; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 2-{4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-il}acetamida; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-[trans-4-(metilamino)ciclohexil]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 4-{8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il}-N-metilpiperidin-1-carboxamida; 4-{8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il}piperidin-1-carboxamida; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(2-aminopirimidin-5-il)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-{1-[(2R)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; y N-metil-4-[3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de la Fórmula (I) que se selecciona entre el grupo que consiste en 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-[trans-4-(metilamino) ciclohexil]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]-N-metilpiperidin-1-carboxamida; N-metil-4-[3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-carboxamida; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c] [1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5] naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c] [1,5]naftiridin-2-ona; 8-(2-aminopirimidin-5-il)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5] naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; trans-4-[8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]ciclohexanocarboxamida; N-metil-4-[3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il]piperidin-1-carboxamida; 3-metil-1-[1-(2-metilalanil)piperidin-4-il]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(2-aminopirimidin-5-il)-1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(1H-indol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-8-(1H-indol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(6-aminopiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{4-[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-8-il]fenil}-3-metilurea; 1-[4-(1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-8-il)fenil]-3-metilurea; 1-{4-[1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-8-il]fenil}-3-metilurea; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-[4-(metilsulfonil) fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-quinolin-5-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-8-quinolin-5-il-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidm-4-il)-3-metil-8-(1H-pirazob[3,4-b]piridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicobilpiperidm-4-il)-3-metil-8-(1H-pirazob[3,4-b]piridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetil-piperidin-4-il)-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona;1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2R)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-8-(1H-pirazob[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidm-4-il)-3-metil-8-(1H-pirazob[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1, 3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 3-metil-1-piperidin-

4-il-8-(1H-pirazob[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 4-(8-{4-[(etilcarbamoil) amino]fenil}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(2-piperazin-1-iletil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-(1H-indazol-5-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-8-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(2-metoxietil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(3-metoxipropil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(4-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(4-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(4-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(3-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(3-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(3-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5] naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(2-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5] naftiridin-2-ona; y 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(2-metoxifenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de la Fórmula (I) que se selecciona entre el grupo que consiste en 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-3-metil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 8-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-(1-glicoloilpiperidin-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; 1-{1-[(2S)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; y 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-(1H-indazol-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso como medicamento.

19. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano.

20. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19 en el que el crecimiento celular anormal es cáncer.

21. Una combinación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y otro agente anticancerígeno.