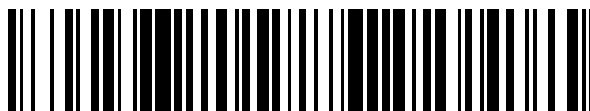


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 105**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2009** **E 09740187 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014** **EP 2346878**

54 Título: **Derivados de piridina condensados como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

24.10.2008 GB 0819593

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.01.2015

73 Titular/es:

UCB PHARMA, S.A. (100.0%)
60, allée de la Recherche
1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

JENKINS, KERRY;
LOCK, CHRISTOPHER JAMES y
RATCLIFFE, ANDREW JAMES

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 527 105 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridina condensados como inhibidores de quinasas.

La presente invención se refiere a una clase de derivados de piridina condensados, y a su uso en terapia. Estos compuestos son inhibidores selectivos de las enzimas fosoinositido-3-quinasa (PI3K), y son por tanto beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de condiciones inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas y oftálmicas adversas.

El camino PI3K está implicado en una diversidad de funciones fisiológicas y patológicas que se cree son operativas en una gama de enfermedades humanas. Así, las PI3Ks proporcionan una señal crítica para proliferación celular, supervivencia celular, tráfico de membranas, transporte de glucosa, crecimiento de neuritas, arrugamiento de las membranas, producción de superóxidos, reorganización de la actina y quimiotaxis (cf. S. Ward *et al.*, *Chemistry & Biology*, 2003, 10, 207- 213; S.G. Ward & P. Finan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3, 426-434); y se sabe que están implicadas en la patología del cáncer, y enfermedades metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares (véase M.P. Wymann *et al.*, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2003, 24, 366-376). La regulación aberrante creciente del camino PI3K está implicada en una gran diversidad de cánceres humanos (véase S. Brader & S.A. Eccles, *Tumori*, 2004, 90, (2-8).

Los compuestos conforme a la presente invención, que son inhibidores potentes y selectivos de PI3K, son por tanto beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas dolencias humanas. Éstas incluyen trastornos autoinmunes e inflamatorios tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y rechazo de trasplantes; trastornos cardiovasculares que incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión, y contractilidad irregular del corazón (v.g. durante la insuficiencia cardíaca); trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, derrame cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo craneal y ataques; trastornos metabólicos tales como obesidad y diabetes tipo 2; condiciones oncológicas que incluyen leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma, y cánceres humanos de hígado, huesos, piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, estómago, colon, recto, próstata, ovario y cérvix; trastornos de dolor y nociceptivos; y trastornos oftálmicos que incluyen degeneración macular relacionada con la edad (ARMD).

Adicionalmente, los compuestos conforme a la presente invención pueden ser beneficiosos como estándares farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevos tests biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Así, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detección de compuestos capaces de fijarse a las enzimas PI3K humanas.

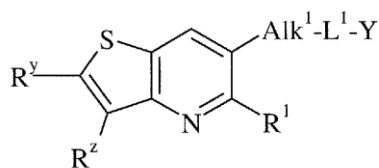
WO 2008/118454, WO 2008/118455 y WO 2008/118468 describen una serie estructuralmente afín de derivados de quinolina y quinoxalina que se afirma son útiles para inhibir la actividad biológica de la PI3K δ humana y son útiles en el tratamiento de condiciones o trastornos mediados por PI3K.

La Solicitud de Patente Internacional PCT/GB2008/004171, también en tramitación, publicada en fecha 2 de julio de 2009 como WO 2009/081105 (que reivindica prioridad respecto a las Solicitudes de Patente del Reino Unido 0725030.1 y 0815177.1), describe una clase de derivados de quinolina y quinoxalina como inhibidores selectivos de las enzimas PI3K que son beneficiosos en el tratamiento de condiciones inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas y oftálmicas adversas.

Nada en la técnica anterior disponible hasta la fecha, sin embargo, da a conocer o sugiere la clase estructural precisa de derivados de piridina condensados que son proporcionados por la presente invención.

Los compuesto de la presente invención son potentes y selectivos inhibidores de PI3K que tienen una afinidad de fijación (CI_{50}) para la isoforma humana PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, usualmente de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, convenientemente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (la persona experta apreciará que una cifra CI_{50} inferior denota un compuesto más activo). Los compuestos de la invención pueden poseer al menos una afinidad selectiva de 10 veces mayor, típicamente al menos una afinidad selectiva de 20 veces mayor, convenientemente al menos una afinidad selectiva de 50 veces mayor, e idealmente al menos una afinidad selectiva de 100 veces mayor, para la isoforma humana PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ con relación a otras quinasas humanas.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIA) o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



(IIA)

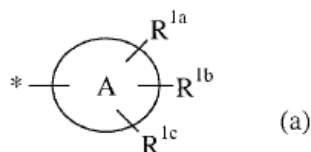
en donde

Alk¹ representa metileno, (metil)metileno, etileno, (etil)metileno, (dimetil)metileno, (metil)etileno o (dimetil)etileno, cualquiera de cuyas cadenas puede estar sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de trifluorometilo, arilo, oxo, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ alcoxycarbonil(C₁₋₆)-alcoxi, aminocarbonil(C₁₋₆)-alcoxi, trifluorometoxi, aminocarbonilo, C₁₋₆ alquilaminocarbonilo y di(C₁₋₆)alquilaminocarbonilo;

L¹ representa oxígeno, azufre o NR²;

Y representa quinolinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo o piridopirimidin-4-ilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, oxo, C₁₋₆ alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆)alquilamino, arilamino, C₂₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquil-sulfonilamino, formilo, C₂₋₆ alquil-carbonilo, C₃₋₆ cicloalquilcarbonilo, C₃₋₆ heterocicloalquil-carbonilo, carboxi, C₂₋₆alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, C₁₋₆ alquilamino-carbonilo, di(C₁₋₆)alquilamino-carbonilo, aminosulfonilo, C₁₋₆ alquilamino-sulfonilo y di(C₁₋₆)alquilaminosulfonilo;

R¹ representa un grupo de fórmula (a):



en el cual el asterisco (*) representa el punto de unión del anillo A al resto de la molécula;

A representa un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de cinco miembros o seis miembros que no contiene heteroátomo alguno o contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} representan independientemente hidrógeno, halógeno, C₁₋₆ alquilo, trifluorometilo, C₁₋₆ alcoxi, trifluorometoxi, C₂₋₆ alquilcarbonilamino o arilo;

R² representa hidrógeno o C₁₋₆ alquilo; y

R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquil(C₁₋₆)alquilo, arilo, aril(C₁₋₆)alquilo, C₃₋₇ heterocicloalquilo, C₃₋₇ heterocicloalquil(C₁₋₆)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₂₋₆ alquilcarbonilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆)-alquilamino, halógeno, ciano o trifluorometilo;

seleccionándose los grupos arilo a los que se hace referencia arriba de fenilo y naftilo; y seleccionándose los grupos heteroarilo a los que se ha hecho referencia arriba de furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]-piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, cinnolinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinoxalinilo y cromenilo.

Cuando se dice que cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (IIA) anteriores está sustituido opcionalmente, este grupo puede estar insustituido, o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, tales grupos estarán insustituídos, o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IIA) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, por mezcla de una solución del compuesto de la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico,

ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Adicionalmente, donde los compuestos de la invención llevan un resto ácido, v.g. carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, v.g. sales de sodio o potasio; sales de metal alcalino-térreo, v.g. sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, v.g. sales de amonio cuaternario.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (IIA) anterior. Tales solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes, v.g. disolventes hidrocarbonados tales como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos tales como dietil-éter o tetrahidrofurano; o disolventes éster tales como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de fórmula (IIA) pueden formarse con agua, en cuyo caso serán hidratos.

Grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención incluyen grupos C_{1-6} alquilo de cadena lineal y ramificados, por ejemplo grupos C_{1-4} alquilo. Ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificados. Grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Expresiones derivadas tales como " C_{1-6} alcoxi", " C_{1-6} alquiltio", " C_{1-6} alquilsulfonilo" y " C_{1-6} alquilamino" deben interpretarse conforme a ello.

Grupos C_{3-7} cicloalquilo específicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Los grupos arilo a que se hace referencia anteriormente se seleccionan de fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

Grupos aril(C_{1-6} alquilo) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

Grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos benzo-condensados de los mismos, incluyen acetidinilo, tetrahidrofurano, dihidrobenzofuranilo, pyrrolidinilo, indolinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropirano, cromanilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoloxalino, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo y tiomorfolinilo.

El término "halógeno" como se utiliza en esta memoria tiene por objeto incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

Cuando los compuestos de fórmula (IIA) tienen uno o más centros asimétricos, los mismos pueden existir conforme a ello como enantiómeros. Donde los compuestos de la invención poseen dos o más centros asimétricos, los mismos pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. Debe entenderse que la invención se extiende a la totalidad de dichos enantiómeros y diastereoisómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, con inclusión de racematos. Debe entenderse que la fórmula (IIA) y las formulas representadas más adelante en esta memoria representan todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a no ser que se indique o se exponga otra cosa. Adicionalmente, los compuestos de fórmula (IIA) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($CH_2C=O$) $\leftrightarrow$ enol ($CH=CHOH$) o tautómeros amida ($NHC=O$) $\leftrightarrow$ hidroximiina ($N=COH$). Debe entenderse que la fórmula (IIA) y las formulas representadas más adelante en esta memoria representan la totalidad de los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a no ser que se indique o se exponga otra cosa.

Debe entenderse que cada átomo individual presente en la fórmula (IIA), o en las fórmulas representadas más adelante en esta memoria, puede estar presente de hecho en la forma de cualquiera de sus isótopos existentes naturalmente, prefiriéndose el o los isótopos más abundantes. Así, a modo de ejemplo, cada átomo individual de hidrógeno presente en la fórmula (IIA), o en las fórmulas representadas más adelante en esta memoria, puede estar presente como un átomo de 1H , 2H (deuterio) o 3H (tritio), preferiblemente 1H . Análogamente, a modo de ejemplo, cada átomo individual de carbono presente en la fórmula (IIA) o en las fórmulas representadas más adelante en esta memoria, puede estar presente como un átomo de ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferiblemente ^{12}C .

Ejemplos de sustituyentes particulares en la cadena alquileo representada por Alk^1 incluyen trifluorometilo, fenilo, oxo, hidroxi, etoxi, etoxicarbonilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, trifluorometoxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

El resto Alk^1 representa metileno ($-CH_2-$), (metil)metileno, etileno ($-CH_2CH_2-$), (etil)metileno, (dimetil)metileno, (metil)etileno o (dimetil)-etileno, cualquiera de cuyas cadenas puede estar sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes como se han definido arriba. Así, tales cadenas están insustituidas, monosustituidas o disustituidas. Preferiblemente, tales cadenas están insustituidas o monosustituidas. En una realización, tales cadenas están insustituidas. En otra realización, tales cadenas están monosustituidas.

Valores adecuados de Alk^1 incluyen $-CH_2-$ (metileno), $-CH(CH_3)-$ (metil-metileno) y $-CH(CH_2CH_3)-$ (etilmetileno).

Alk^1 representa típicamente metileno.

Convenientemente, L^1 representa oxígeno o azufre.

En una realización, L^1 representa oxígeno. En otra realización L^1 representa azufre. En una realización adicional, L^1 representa NR^2 .

El anillo Y puede estar unido al grupo L^1 por cualquier átomo disponible de carbono o nitrógeno.

- 5 Convenientemente, Y representa pirimidinilo opcionalmente sustituido o purinilo opcionalmente sustituido. En una realización, Y representa pirimidinilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Y representa purinilo opcionalmente sustituido.

Valores alternativos de Y incluyen quinolinilo, triazinilo, quinoxalinilo y piridopirimidin-4-ilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes como se han definido arriba.

- 10 Ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el grupo Y incluyen C_{1-6} alquilo y amino.

Ejemplos de sustituyentes particulares en el grupo Y incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, oxo, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, acetidinilcarbonilo, *N*-metilacetidinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, *N*-metilpirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, *N*-metilpiperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, *N*-metilpiperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

Ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el grupo Y incluyen amino y metilo.

- 20 Valores típicos de Y incluyen purinilo (especialmente purin-6-ilo) y (amino)(metil)-pirimidinilo (especialmente 2-amino-4-metilpirimidin-6-ilo).

Valores adecuados para el grupo $-Alk^1-L^1-Y$ incluyen purin-6-iltiometilo y (2-amino-4-metilpirimidin-6-il)oximetilo.

En una realización, A es un anillo monocíclico de cinco miembros. En una realización adicional, A es un anillo monocíclico de seis miembros.

- 25 En una realización, el anillo A es totalmente saturado. En otra realización, el anillo A es parcialmente saturado. En una realización adicional, el anillo A es insaturado.

En una realización, el anillo A no contiene heteroátomo alguno (es decir, es un anillo carbocíclico). En otra realización, el anillo A contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

Convenientemente, el anillo A representa fenilo.

- 30 Convenientemente, R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} representan independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o acetilamino.

Típicamente, R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo, trifluorometilo, C_{1-6} alcoxi, trifluorometoxi, C_{2-6} alquilcarbonilamino o arilo.

Convenientemente, R^{1a} representa hidrógeno.

Típicamente R^{1b} representa hidrógeno, halógeno o C_{1-6} alquilo.

- 35 Convenientemente, R^{1b} representa hidrógeno.

Típicamente, R^{1c} representa hidrógeno.

En una realización particular, R^{1b} y R^{1c} representan ambos hidrógeno.

En una realización, R^2 representa hidrógeno. En otra realización, R^2 representa C_{1-6} alquilo, especialmente metilo.

Valores adecuados del grupo R^2 incluyen hidrógeno y metilo.

- 40 Convenientemente, R^y representa hidrógeno.

Convenientemente, R^z representa hidrógeno.

Compuestos específicos nuevos conforme a la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los ejemplos que se acompañan, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto conforme a la invención como se ha descrito arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

- 5 Composiciones farmacéuticas conforme a la invención pueden tomar una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

- 10 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden presentar la forma de, por ejemplo, tabletas, pastillas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglomerantes (v.g. almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil-metil-celulosa); cargas, (v.g. lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (v.g. estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (v.g. almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (v.g. lauril-sulfato de sodio). Las tabletas pueden estar recubiertas por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden presentar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de utilizarlas.
- 15 Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones pueden contener también sales tampón, agentes saborizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, en caso apropiado.

- 20 Las preparaciones para administración oral se pueden formular convenientemente para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo.

Para administración bucal, las composiciones pueden presentar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional.

- 25 Los compuestos de fórmula (IIA) se pueden formular para administración parenteral por inyección, v.g., por inyección de bolus o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, v.g. en ampollas o recipientes multi-dosis de vidrio, v.g. viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden presentar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores, conservantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, v.g. agua estéril exenta de pirógenos, antes de su utilización.

- 30 Además de las formulaciones arriba descritas, los compuestos de fórmula (IIA) se pueden formular también como una preparación de tipo depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación o por inyección intramuscular.

- 35 Para administración nasal o administración por inhalación, los compuestos conforme a la presente invención se pueden suministrar convenientemente en la forma de una presentación de pulverización de aerosol para paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, v.g. diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuado(a).

En caso deseado, las composiciones pueden presentarse en un paquete o dispositivo de dispensación que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El paquete o dispositivo de dispensación puede ir acompañado por instrucciones para su administración.

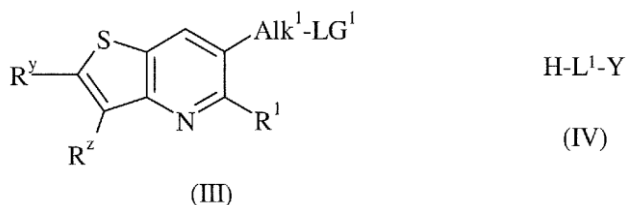
- 40 Para administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Portadores particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Portadores particulares incluyen, por ejemplo,
- 45 aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres etílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

- 50 Para administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica ajustada en pH, sea con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico, cloruro de benzalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, para administración oftálmica los compuestos se pueden formular en un ungüento tal como petrolatum.

- 55 Para administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Éstos se pueden preparar por mezcla del componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a la temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilen-glicoles.

La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerido para la profilaxis o el tratamiento de una condición particular variará dependiendo del compuesto seleccionado y la condición del paciente a tratar. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden comprender desde aproximadamente 10 ng/kg a 1000 mg/kg, típicamente desde 100 ng/kg a 100 mg/kg, v.g. alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para administración oral o bucal, desde aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral, y desde aproximadamente 0,05 mg a alrededor de 1000 mg, v.g. desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, para administración nasal o administración por inhalación o insuflación.

Los compuestos de fórmula (IIA) anterior se pueden preparar por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto (IV):

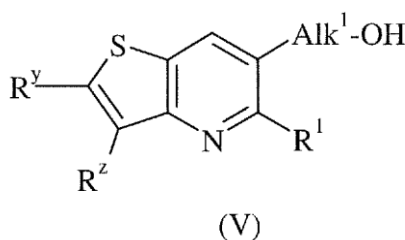


en donde Alk^1 , L^1 , Y , R^1 , R^y y R^z son como se define arriba, y LG^1 representa un grupo lábil adecuado.

El grupo lábil LG^1 es típicamente un átomo de halógeno, v.g. bromo.

La reacción se efectúa convenientemente a la temperatura ambiente o temperatura elevada en un disolvente adecuado, v.g. *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, v.g. una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidróxido de sodio acuoso.

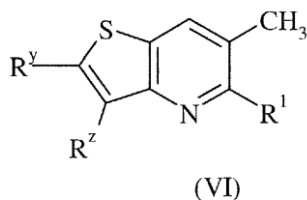
Los compuestos intermedios de la fórmula (III) anterior en la que LG^1 es bromo se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (V):



en donde Alk^1 , L^1 , R^1 , R^y y R^z son como se define arriba; por bromación.

La reacción se efectúa convenientemente por agitación del compuesto (V) con un agente de bromación apropiado, v.g. tribromuro de fósforo, en un disolvente adecuado, v.g. un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano.

Alternativamente, los compuestos intermedios de la fórmula (III) anterior en la que Alk^1 representa metileno y LG^1 es bromo se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VI)



en donde R^1 , R^y y R^z son como se define arriba; por bromación.

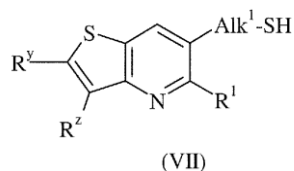
La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, v.g. un disolvente halogenado tal como tetracloruro de carbono, en presencia de un agente de bromación adecuado, v.g. *N*-bromosuccinimida, típicamente en presencia de un catalizador tal como peróxido de benzoilo.

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IIA) en donde L^1 representa oxígeno se pueden preparar por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) como se define arriba con un compuesto de fórmula $\text{LG}^2\text{-Y}$, en la cual Y es como se define arriba y LG^2 representa un grupo lábil adecuado.

El grupo lábil LG^2 es típicamente un átomo de halógeno, v.g. cloro.

La reacción se efectúa convenientemente por agitación del componente (V) con un compuesto LG^2-Y en un disolvente adecuado, v.g. *N,N*-dimetilformamida, típicamente en condiciones básicas, v.g. en presencia de una base inorgánica tal como hidruro de sodio.

- 5 En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IIA) en donde L^1 representa azufre se pueden preparar por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula LG^2-Y con un compuesto de fórmula (VII):

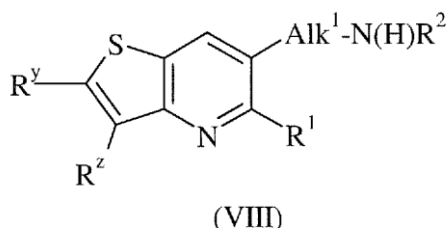


en donde Alk^1 , Y , R^1 , R^y , R^z y LG^2 son como se define arriba.

- 10 La reacción se efectúa convenientemente por agitación del compuesto (VII) con un compuesto LG^2-Y en un disolvente adecuado, v.g. un alcohol inferior tal como metanol, típicamente en condiciones básicas, v.g., en presencia de un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio.

Los compuestos intermedios de fórmula (VII) se pueden preparar típicamente por tratamiento de un compuesto adecuado de la fórmula (III) anterior con ácido tiolacético; seguido por tratamiento del compuesto resultante con una base, v.g. un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio.

- 15 En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IIA) en la que L^1 representa NR^2 se pueden preparar por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula LG^2-Y con un compuesto de fórmula (VIII):



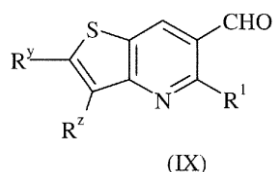
en donde Alk^1 , Y , R^1 , R^2 , R^y , R^z y LG^2 son como se define arriba.

- 20 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, v.g. tetrahidrofurano, *n*-butanol o 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). La reacción puede efectuarse en presencia de una base adecuada, v.g. una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) en donde R^2 representa hidrógeno se pueden preparar por tratamiento de un compuesto adecuado de la fórmula (III) anterior con ftalimida de potasio; seguido por tratamiento del compuesto resultante con hidrazina. Alternativamente, aquéllos se pueden preparar por tratamiento de un compuesto adecuado de la fórmula (III) anterior con azida de sodio; seguido por tratamiento del compuesto resultante con trifenilfosfina.

- 25

En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (IIA) en donde Alk^1 representa metileno y L^1 representa NR^2 se pueden preparar por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula $Y-N(H)R^2$ con un compuesto de fórmula (IX):



30

en donde Y , R^1 , R^2 , R^y y R^z son como se define arriba; en condiciones reductoras.

La reacción se efectúa convenientemente por agitación del compuesto (IX) con un compuesto $Y-N(H)R^2$ a temperatura elevada en un disolvente adecuado, v.g. un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, en presencia de un agente reductor. Un agente reductor adecuado comprende una mezcla de dicloruro de di-*n*-butilestaño y fenilsilano.

Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) en donde Alk^1 representa metileno y R^2 representa C_{1-6} alquilo, v.g. metilo, se pueden preparar por tratamiento de un compuesto adecuado de la fórmula (IX) anterior con una C_{1-6} alquilamina, v.g. metilamina, en presencia de *n*-propóxido de titanio (IV) y una base, v.g. una base orgánica tal como *N,N*-diisopropilamina; seguido por tratamiento del compuesto resultante con un agente reductor, v.g. triacetoxiborohidruro de sodio.

Los compuestos intermedios de fórmula (V) en donde Alk^1 representa metileno se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente de fórmula (IX) por tratamiento con un agente reductor, v.g. borohidruro de sodio.

En el caso en que no están disponibles comercialmente, los materiales de partida de fórmula (IV), (VI) y (IX) se pueden preparar por métodos análogos a los descritos en los Ejemplos que se acompañan, o por métodos estándar bien conocidos en la técnica. A modo de ilustración, el grupo R^1 puede introducirse en la molécula por técnicas estándar, tales como las condiciones de Suzuki.

Se comprenderá que cualquier compuesto de fórmula (IIA) obtenido inicialmente por cualquiera de los procesos anteriores puede, en caso apropiado, elaborarse subsiguientemente para dar un compuesto ulterior de fórmula (IIA) por métodos conocidos en la técnica. A modo de ilustración, un compuesto de fórmula (IIA) en donde el resto Y está sustituido con un átomo de halógeno, v.g. cloro, se puede convertir en el compuesto correspondiente en el que Y está sustituido con amino ($-\text{NH}_2$) por tratamiento con amoníaco. Análogamente, un compuesto de fórmula (IIA) en donde el resto Y está sustituido con un átomo de halógeno, v.g., cloro, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que Y está sustituido con C_{1-6} alquilamino (v.g. metilamino o *terc*-butilamino), di(C_{1-6})alquilamino (v.g. dimetilamino) o arilamino (v.g. fenilamino) por tratamiento con la C_{1-6} alquilamina apropiada (v.g. metilamina o *terc*-butilamina), di(C_{1-6})alquilamina (v.g. dimetilamina) o arilamina (v.g. anilina), respectivamente.

Cuando se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procesos arriba descritos para la preparación de compuestos conforme a la invención, el producto deseado puede separarse de aquélla en una etapa apropiada por métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina en conjunción con un sistema disolvente apropiado.

Cuando los procesos arriba descritos para la preparación de los compuestos conforme a la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (IIA), éste puede producirse a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros utilizando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolución de enantiómeros. Así, por ejemplo, se pueden producir derivados diastereoméricos, v.g. sales, por reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (IIA), v.g. un racemato, y un compuesto quiral apropiado, v.g. una base quiral. Los diastereoisómeros se pueden separar luego por cualquier medio conveniente, por ejemplo por cristalización, y el enantiómero deseado puede recuperarse, v.g. por tratamiento con un ácido en el caso en que el diastereoisómero es una sal. En otro proceso de resolución, un racemato de fórmula (IIA) se puede separar utilizando HPLC quiral. Además, en caso deseado, puede obtenerse un enantiómero particular por utilización de un compuesto intermedio quiral apropiado en uno de los procesos arriba descritos. Alternativamente, puede obtenerse un enantiómero particular por realización de una biotransformación enzimática específica del enantiómero, v.g. una hidrólisis de éster utilizando una esterasa, y purificando luego únicamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro a partir del antípoda éster sin reaccionar.

Pueden utilizarse también cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con los compuestos intermedios o productos finales en el caso de que se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

Durante cualquiera de las secuencias de síntesis anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Los Ejemplos que siguen ilustran la preparación de compuestos conforme a la invención.

Los compuestos conforme a esta invención inhiben fuertemente la actividad de PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humanas.

Ensayos de Inhibición de Enzimas

La medida de la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de quinasa lipídica de las cuatro isoformas de quinasa PI3 de la clase I (α , β , γ y δ) se realizó utilizando un ensayo de fluorescencia resuelta en el tiempo, homogéneo y disponible comercialmente, como ha sido descrito por Gray *et al.*, *Anal. Biochem.*, 2003, **313**, 234-245, conforme a las instrucciones del fabricante (Upstate). Todos los ensayos se realizaron ATP 2 μM y a una concentración de quinasa PI3 de clase I purificada conocida para generar producto dentro del intervalo lineal del ensayo. Se añadieron al ensayo diluciones de inhibidor en DMSO y se compararon con ensayos realizados en

presencia de 2% (v/v) de DMSO solo (actividad 100%). La concentración de inhibidor requerida para inhibir la actividad enzimática en un 50% se consigna como el valor CI_{50} .

- 5 Cuando se testaron conforme al ensayo anterior, se encontró que todos los compuestos de los Ejemplos que se acompañan poseen valores CI_{50} para inhibición de la actividad de PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humanas de 50 μ M o mejores.

EJEMPLOS

Abreviaturas

DCM: diclorometano	DME: etilenglicol-dimetiléter
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	DMSO: dimetilsulfóxido
Et ₂ O: dietil-éter	EtOAc: acetato de etilo
MeCN: acetonitrilo	MeOH: metanol
Pd(PPh ₃) ₄ : tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)	
br: ancho	h: hora
M: masa	rt: temperatura ambiente
RT: tiempo de retención	SiO ₂ : sílice
ES+: ionización positiva por electropulverización	
HPLC: cromatografía líquida de alta resolución	
LCMS: cromatografía líquida-espectrometría de masas	

Condiciones Analíticas

- 10 Todas las NMRs se obtuvieron a 300 MHz o 400 MHz.

Los compuestos se nombraron con ayuda de la Nomenclatura Automática de Beilstein.

Todas las reacciones que implicaban reactivos sensibles al aire o la humedad se realizaron en atmósfera de nitrógeno utilizando disolventes y material de vidrio secos. La desgasificación se realizó por borboteo de nitrógeno a través de la mezcla de reacción.

- 15 Los compuestos que requerían HPLC preparativa se purificaron utilizando el *Método 1*.

Método 1: Columna Phenomenex luna C18(2) 250 x 21,2 mm, de 5 μ m. Fase móvil A: 99,92% agua, 0,08% ácido fórmico. Fase móvil B: 99,92% MeCN, 0,08% ácido fórmico. Programa de gradiente (caudal 25,0 mL/min), temperatura de columna: ambiente, y gradiente variable.

El método analítico utilizado para LCMS fue el *Método 2* siguiente.

- 20 *Método 2:* Columna Phenomenex luna C18(2) 100 x 4,6 mm, de 5 μ m. Fase móvil A: 99,92% agua, 0,08% ácido fórmico. Fase móvil B: 99,92% MeCN, 0,08% ácido fórmico.

Programa de gradiente (caudal 3,0 mL/min), temperatura de columna: 35°C:

Tiempo	A %	B %
0,00	95,0	5,0
4,40	5,0	95,0
5,30	5,0	95,0
5,32	95,0	5,0
6,50	95,0	5,0

COMPUESTO INTERMEDIO 15-Feniltieno[3,2-*b*]piridina-6-carbaldehído

A una solución de 5-clorotieno[3,2-*b*]piridina-6-carbaldehído (396 mg, 2,01 milimol) en DME/agua (10 mL/2 mL) se añadieron ácido fenilborónico (306 mg, 2,51 milimoles), K₂CO₃ (833 mg, 6,03 milimoles) y Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0,1 milimol). La mezcla se desgasificó antes de ser calentada en un tubo herméticamente cerrado a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con agua (2 x 10 mL) y se lavó con salmuera (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-40% EtOAc en heptano) para dar el *Compuesto del Título* (416 mg, 86%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) (10,15 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,97 (d, J 6 Hz, 1H), 7,69 (d, J 6 Hz, 1H), 7,50-7,65 (m, 5H). LCMS (ES+) 240,2 (M+H)⁺, RT 3,46 minutos (*Método 2*).

COMPUESTO INTERMEDIO 25-Feniltieno[3,2-*b*]piridin-6-il)metanol

A una solución de *Compuesto Intermedio 1* (416 mg, 1,74 milimoles) en DCM/MeOH (7,5 mL/2,5 mL), se añadió NaBH₄ (87 mg, 2,26 milimoles) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaOH acuoso 2 M (5 mL) y se separó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (5 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (2 x 5 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el *compuesto del título* (416 mg, 99%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 8,28 (s, 1H), 7,70 (d, J 6 Hz, 1H), 7,53 (d, J 6 Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 3,83 (br s, 1H), LCMS (ES+) 242,2 (M+H)⁺, RT 2,17 minutos (*Método 2*).

COMPUESTO INTERMEDIO 36-Bromometil-5-feniltieno[3,2-*b*]piridina

A una solución de *Compuesto Intermedio 2* (416 mg, 1,73 milimoles) en DCM (10 mL) se añadió tribromuro de fósforo (0,81 mL, 8,63 milimoles) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. Se neutralizó la mezcla por adición cuidadosa de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (15 mL), se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el *compuesto del título* (586 mg, cuantitativo) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 8,39 (s, 1H), 7,83 (d, J 6 Hz, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,60 (d, J 6 Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), LCMS (ES+) 304,1, 306,1 (M+H)⁺, RT 3,94 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 16-(5-Feniltieno[3,2-*b*]piridin-6-ilmetilsulfanil)-9H-purina

A una solución de *Compuesto Intermedio 3* (293 mg, 0,96 milimoles) en DMF seca (15 mL) bajo nitrógeno a la temperatura ambiente se añadieron K₂CO₃ (140 mg, 1,01 milimoles) y 6-mercaptapurina (172 mg, 1,01 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas y se repartió entre EtOAc (50 mL) y agua (20 mL). Se formó un precipitado blanco en la capa acuosa y se recogió el mismo por filtración, se lavó con agua, se lavó con Et₂O y se secó en un horno de vacío para dar el *compuesto del título* (183 mg, 52%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-*d*₆) 13,50 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (d, J 6 Hz, 1H), 7,43-7,68 (m, 6H), 4,77 (s, 2H), LCMS (ES+) 376,1 (M+H)⁺, RT 2,71 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 24-Metil-6-(5-feniltieno[3,2-*b*]piridin-6-ilmetoxi)pirimidin-2-ilamina

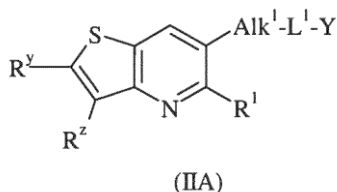
A una suspensión de hidruro de sodio (48 mg, 1,20 milimoles, dispersión al 60% en aceite mineral) se añadió 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidina (133 mg, 1,06 milimoles). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 0,5 horas, tuvo lugar la adición de una solución de *Compuesto Intermedio 3* (293 mg, 0,96 milimoles) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 horas. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 25 mL), se lavó con salmuera (25 mL), se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación se realizó por HPLC preparativa (*Método 1*). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron con solución acuosa de NaHCO₃ y se concentraron a vacío. El residuo se redisolvió en agua (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 15 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (10 mL), se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío para dar el *compuesto del título* (34 mg, 9%) como un sólido blanco. δ_H

ES 2 527 105 T3

(CDCl₃) 8,40 (s, 1H), 7,80 (d, J 6 Hz, 1H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,42-7,50 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), LCMS (ES⁺) 349,1 (M+H)⁺, RT 1,93 minutos (*Método 2*).

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (IIA) o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



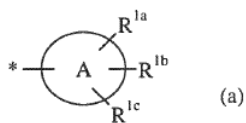
5 en donde

Alk² representa metileno, (metil)metileno, etileno, (etil)metileno, (dimetil)metileno, (metil)etileno o (dimetil)etileno, cualquiera de cuyas cadenas puede estar sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de trifluorometilo, arilo, oxo, hidroxi, C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ alcoxycarbonil(C₁₋₆)-alcoxi, aminocarbonil(C₁₋₆)-alcoxi, trifluorometoxi, aminocarbonilo, C₁₋₆ alquilaminocarbonilo y di(C₁₋₆)alquilaminocarbonilo;

10 L¹ representa oxígeno, azufre o NR²;

Y representa quinolinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo o piridopirimidin-4-ilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, oxo, C₁₋₆ alquilo, trifluorometilo, hidroxi, C₁₋₆ alcoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfino, C₁₋₆ alquilsulfonilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆)alquilamino, arilamino, C₂₋₆ alquil-carbonilamino, C₁₋₆ alquil-sulfonilamino, formilo, C₂₋₆ alquil-carbonilo, C₃₋₆ cicloalquilcarbonilo, C₃₋₆ heterocicloalquil-carbonilo, carboxi, C₂₋₆alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, C₁₋₆ alquilamino-carbonilo, di(C₁₋₆)alquilamino-carbonilo, aminosulfonilo, C₁₋₆ alquilamino-sulfonilo y di(C₁₋₆)alquilaminosulfonilo;

R¹ representa un grupo de fórmula (a):



20 en el cual el asterisco (*) representa el punto de unión del anillo A al resto de la molécula;

A representa un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de cinco miembros o seis miembros que no contiene heteroátomo alguno o contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} representan independientemente hidrógeno, halógeno, C₁₋₆ alquilo, trifluorometilo, C₁₋₆ alcoxi, trifluorometoxi, C₂₋₆ alquilcarbonilamino o arilo;

25 R² representa hidrógeno o C₁₋₆ alquilo; y

R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquil(C₁₋₆)alquilo, arilo, aril(C₁₋₆)alquilo, C₃₋₇ heterocicloalquilo, C₃₋₇ heterocicloalquil(C₁₋₆)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C₁₋₆)alquilo, hidroxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfino, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₂₋₆ alquilcarbonilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆)-alquilamino, halógeno, ciano o trifluorometilo;

30 seleccionándose los grupos arilo a los que se hace referencia arriba de fenilo y naftilo; y

seleccionándose los grupos heteroarilo a los que se ha hecho referencia arriba de furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]-piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, cinnolinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinoxalinilo y cromenilo.

2.- Un compuesto conforme a la reivindicación 1 en donde Alk¹ representa metileno, (metil)metileno o (etil)metileno.

3.- Un compuesto conforme a la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde L¹ representa

40 4.- Un compuesto conforme a la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde L¹ representa NR².

5.- Un compuesto conforme a la reivindicación 4 en donde R^2 representa hidrógeno.

6.- Un compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde Y está insustituido, o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de C_{1-6} alquilo y amino.

7.- Un compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^1 representa fenilo.

5 8.- Un compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^y representa hidrógeno.

9.- Un compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^z representa hidrógeno.

10 10.- Un compuesto conforme a la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes: 6-(5-feniltieno [3,2-*b*]piridin-6-ilmetilsulfanil)-9*H*-purina; y 4-metil-6-(5-feniltieno[3,2-*b*]piridin-6-ilmetoxi)pirimidin-2-ilamina.

11.- Un compuesto de fórmula (IIA) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

15 12.- Un compuesto de fórmula (IIA) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio, autoinmune, cardiovascular, neurodegenerativo, metabólico, oncológico, nociceptivo u oftálmico.

13.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IIA) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

20 14.- El uso de un compuesto de fórmula (IIA) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio, autoinmune, cardiovascular, neurodegenerativo, metabólico, oncológico, nociceptivo u oftálmico.