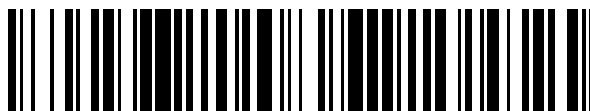


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 738**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
C07D 473/36 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2008 PCT/GB2008/004171**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2009 WO09081105**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2008 E 08865707 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2231641**

54 Título: **Derivados de quinoxalina y quinolina como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

21.12.2007 GB 0725030
19.08.2008 GB 0815177

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.10.2016

73 Titular/es:

UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

ALLEN, DANIEL, REES;
BUCKLEY, GEORGE, MARTIN;
BÜRLI, ROLAND;
DAVENPORT, RICHARD, JOHN;
KINSELLA, NATASHA;
LOCK, CHRISTOPHER, JAMES;
LOWE, CHRISTOPHER;
MACK, STEPHEN, ROBERT;
PITT, WILLIAM, ROSS;
RATCLIFFE, ANDREW, JAMES;
RICHARD, MARIANNA, DILANI;
SABIN, VERITY, MARGARET;
SHARPE, ANDREW;
TAIT, LAURA, JANE;
WARRELOW, GRAHAM, JOHN y
WILLIAMS, SOPHIE, CAROLINE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 587 738 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 quinoxalina y quinolina como inhibidores de quinasa

Descripción

5 La presente invención se refiere al uso en terapia de una clase de derivados de quinolina. Estos compuestos son inhibidores selectivos de las enzimas fosfoinositida-3-quinasa (PI3K) y, en consecuencia, resultan beneficiosos como agentes farmacéuticos, en especial en el tratamiento de trastornos adversos de carácter inflamatorio, autoinmune, cardiovascular, neurodegenerativo, metabólico, oncológico, nociceptivo y oftálmico.

10 La vía de PI3K interviene en una variedad de funciones fisiológicas y patológicas que se consideran operativas en una serie de enfermedades humanas. De este modo, PI3K proporciona una señal crítica para la proliferación celular, la supervivencia celular, el tráfico de membrana, transporte de glucosa, crecimiento de neuritas, plegado de membrana, producción de superóxido, reorganización de actina y quimiotaxis (véanse S. Ward et al., *Chemistry & Biology*, 2003, 10, 207-213; y S.G. Ward y P. Finan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3, 426-434); y es sabido que intervienen en la patología del cáncer y de enfermedades metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares (véase M.P. Wymann et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2003, 24, 366-376). La regulación aberrante por incremento de la vía de PI3K interviene en una extensa variedad de cánceres humanos (véase S. Brader y S.A. Eccles, *Tumori*, 2004, 90, 2-8).

20 Por consiguiente, los compuestos usados en esta invención, al ser inhibidores potentes y selectivos de PI3K, resultan beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunes e inflamatorios tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis y rechazo de trasplantes; trastornos cardiovasculares que incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión y contractilidad cardíaca irregular (por ejemplo, durante la insuficiencia cardíaca); trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo craneal y convulsiones; trastornos metabólicos tales como obesidad y diabetes tipo 2; enfermedades oncológicas que incluyen leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma y cánceres humanos de hígado, hueso, piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, estómago, colon, recto, próstata, ovario y cuello uterino; dolor y trastornos nociceptivos; y trastornos oftálmicos que incluyen la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

30 Además, los compuestos usados en la presente invención pueden ser beneficiosos como estándares farmacológicos para ser utilizados en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. De esta forma, los compuestos usados en esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para la detección de compuestos capaces de fijarse a las enzimas PI3K humanas.

La Solicitud de Patente Alemana N° DD 258228 describe la preparación de 2-(heterocicloxi)metil-quinoxalinas, incluida 2-fenil-3-[(8-quinolinilo)xi]-metil-quinoxalina, como intermedio de compuestos biológicamente activos.

35 El compuesto específico 2,2'-(1,2-etanodiol)-bis-[3-fenil]-quinoxalina se describe en el sistema de bases de datos espectral integrado del Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología Industrial Avanzada de Japón; no obstante, no se atribuye ninguna utilidad terapéutica a este compuesto.

40 La publicación *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry*, 2003, 42B(2), 421-424, (Vekariya, N.A. et al.) describe una clase de derivados de 2-(benzimidazol-2-il-metil)-fenilquinoxalina sustituidos que incluyen 2-(1H-benzimidazol-2-il-metil)-3-fenilquinoxalina, 2-(1H-benzimidazol-2-il-metil)-3-(3-bromofenil)-quinoxalina, 2-(1H-benzimidazol-2-il-metil)-3-(2-clorofenil)-quinoxalina, 2-(1H-benzimidazol-2-il-metil)-3-(3-clorofenil)-quinoxalina, 2-(1H-benzimidazol-2-il-metil)-3-[4-N,N-dimetilamino]-fenil]-quinoxalina, 2-(1H-benzimidazol-2-il-metil)-3-(2-hidroxifenil)-quinoxalina, 2-(1H-benzimidazol-2-il-metil)-3-(2-metoxifenil)-quinoxalina, 2-(1H-benzimidazol-2-il-metil)-3-(4-metoxifenil)-quinoxalina, 2-(1H-benzimidazol-2-il-metil)-3-(4-metilfenil)-quinoxalina, 2-(1H-benzimidazol-2-il-metil)-3-[4-(metiltio)-fenil]-quinoxalina y 2-(1H-benzimidazol-2-il-metil)-3-(2-furani)-quinoxalina como agentes anticancerosos.

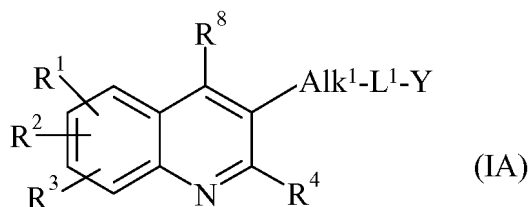
Los documentos WO 2008/118454, WO 2008/118455 y WO 2008/118468, todos publicados el 2 de octubre de 2008, describen diversas series de derivados de quinolina y quinoxalina que están relacionados estructuralmente entre sí y de los que se afirma que son útiles para inhibir la actividad biológica de PI3K humana y resultan de utilidad en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por PI3K.

50 En I. Starke et al., *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2002, 16, 169-175, y en los documentos WO 2007/088999, WO 2007/129052 y WO 2007/079999 se describen varios tipos de derivados de quinolina y quinoxalina.

55 Los compuestos usados en la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de PI3K, que poseen una afinidad de fijación (CI_{50}) por las isoformas humanas PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ de 50 μ M o menor, por lo general de 20 μ M o menor, habitualmente de 5 μ M, típicamente de 1 μ M o menor, de manera adecuada, de 500 nM o menor, de forma ideal de 100 nM o menor y, preferiblemente, de 20 nM o menor (el experto en la materia verá que una cifra de CI_{50} más baja indica un compuesto más activo). Los compuestos usados en la invención pueden tener

al menos una afinidad selectiva de 10 veces, típicamente una afinidad selectiva de al menos 20 veces, de manera adecuada, una afinidad selectiva de al menos 50 veces y, de forma ideal, una afinidad selectiva de al menos 100 veces por las isoformas humanas PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ con respecto a otras quinasas humanas.

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



en donde

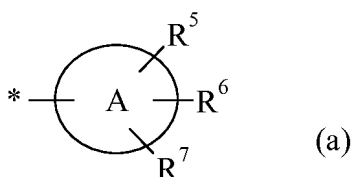
Alk¹ significa una cadena lineal o ramificada de alquileo-C₁₋₃;

L¹ significa NR⁹;

10 Y significa isoquinolinilo, pirimidin-2-ilo, triazinilo o piridopirimidin-4-ilo, en donde cualquiera de estos grupos puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, oxo, amino, alquil-C₁₋₆-amino, dialquil-(C₁₋₆)-amino y fenilamino;

R¹, R² y R³ significan, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo (C₁₋₆) o alcoxi C₁₋₆;

R⁴ significa un grupo de fórmula (a):



15 en donde *- significa el enlace que une el anillo A con el resto de la molécula;

A significa fenilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o piridinilo;

R⁵, R⁶ y R⁷ significan, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometoxi, alquil-C₂₋₆-carbonilamino o fenilo;

20 R⁸ significa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; y

R⁹ significa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Cuando se indica que cualquiera de los grupos en los compuestos de la fórmula (IA) anterior está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o múltiples sustituyentes. Típicamente, estos grupos estarán no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

25 Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IA) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser de utilidad en la preparación de los compuestos usados en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables apropiadas de los compuestos usados en esta invención incluyen sales de adición de ácidos que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto usado en la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como

30 ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos usados en la invención son portadores de un resto ácido, por ejemplo, carboxi, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalino-térreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por

35 ejemplo, sales de amonio cuaternario.

La presente invención incluye dentro de su alcance el uso de solvatos de los compuestos de la fórmula (IA) anterior. Estos solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo, disolventes hidrocarbonados

tales como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéricos tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes estéricos tales como acetato etílico. De manera alternativa, los solvatos de los compuestos de fórmula (IA) se pueden formar con agua, en cuyo caso serán hidratos.

- 5 Para los compuestos representados por la fórmula (IA) y la descripción más detallada que se ofrece más adelante, es necesario entender que algunos de los términos generales que se usan en relación con los sustituyentes incluyen los átomos o grupos siguientes, a menos que se indique específicamente lo contrario.

10 El término "alquilo C₁₋₆", tal como se usa en este documento, se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados que contienen 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos adecuados incluyen grupos alquilo C₁₋₃ tales como metilo, etilo, propilo o isopropilo.

La expresión "cadena de alquileo C₁₋₃" se refiere a una cadena de alquileo divalente, lineal o ramificada, que contiene 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos típicos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno y dimetilmetileno.

- 15 El término "alcoxi C₁₋₆", tal como se usa en este documento, pretende incluir grupos –O(alquilo C₁₋₆) lineales o ramificados, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi. Ejemplos típicos incluyen metoxi e isopropoxi.

Grupos adecuados de fenil-alquilo (C₁₋₆) incluyen bencilo, feniletilo y fenilpropilo.

El anillo Y puede estar fijado al grupo L¹ a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Ejemplos adecuados incluyen piridopirimidinilo.

- 20 El término "halógeno", tal como se usa en este documento, pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

El término "amino" significa un grupo de fórmula –NH₂. Los términos "alquil-C₁₋₆-amino" y "dialquil-(C₁₋₆)-amino" significan los grupos –N(H)(alquilo C₁₋₆) y –N-(alquilo C₁₋₆)₂, respectivamente, en donde se verá que los grupos alquilo C₁₋₆ pueden ser idénticos o diferentes.

El término "alquil-C₂₋₆-carbonilamino" significa el grupo –NHC(O)(alquilo C₁₋₅).

- 25 Cuando los compuestos de fórmula (IA) tienen uno o múltiples centros asimétricos, éstos pueden existir, en consecuencia, como enantiómeros. Cuando los compuestos usados en la invención poseen dos o múltiples centros asimétricos, pueden existir, adicionalmente, como diastereoisómeros. Se debe entender que la invención se extiende al uso de todos estos enantiómeros y diastereoisómeros y a sus mezclas en cualquier proporción, incluidos los racematos. La fórmula (IA) y las fórmulas que se indican más adelante en este documento quieren representar todos los estereoisómeros individuales y todas sus posibles mezclas, excepto que se declare o muestre lo contrario.
- 30 Además, los compuestos de fórmula (IA) pueden existir como tautómeros, por ejemplo, tautómeros de ceto (CH₂C=O) ↔ enol (CH=COH) o tautómeros de amida (NHC=O) ↔ hidroxiiimina (N=COH). La fórmula (IA) y las fórmulas que se muestran más adelante en este documento pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas sus mezclas posibles, excepto que se declare o muestre lo contrario.

- 35 Valores adecuados de Alk¹ incluyen –CH₂-(metileno), –CH(CH₃)-(metilmetileno) y –CH(CH₂CH₃)-(etilmetileno).

En una realización, Alk¹ significa –CH₂-(metileno). En otra realización, Alk¹ significa –CH₂(CH₃)-(metilmetileno). En una realización adicional, Alk¹ significa –CH(CH₂CH₃)-(etilmetileno).

Alk¹ significa típicamente metileno.

- 40 Valores seleccionados de Y incluyen isoquinolinilo, pirimidin-2-ilo, triazinilo, pirido-[2,3-d]-pirimidin-4-ilo y pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-ilo, en donde cualquiera de estos grupos puede estar sustituido opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes, tal como se ha definido anteriormente.

En una realización, Y significa isoquinolinilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, Y significa pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, Y significa triazinilo opcionalmente sustituido.

- 45 En otra realización, Y significa pirido-[2,3-d]-pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, Y significa pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido.

Ejemplos preferidos de sustituyentes particulares del grupo Y incluyen cloro, metilo, isopropilo, hidroxilo, oxo, amino, metilamino, terc-butilamino, dimetilamino y fenilamino. Ejemplos ilustrativos incluyen amino y metilo.

Valores específicos de Y incluyen aminoisoquinolinilo, (metil)-(metilamino)-pirimidin-2-ilo, aminotriazinilo, (amino)-(metil)-triazinilo, (amino)-(metil)-(oxo)-triazinilo y piridopirimidin-4 ilo.

De manera adecuada, R¹, R² y R³ significan, independientemente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi. Además, R¹, R² y/o R³ pueden significar, de manera adecuada, etilo o bencilo.

- 5 Típicamente, R¹ significa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo (C₁₋₆) o alcoxi C₁₋₆.

De manera adecuada, R¹ significa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, típicamente, metilo.

- 10 En una realización, R¹ significa hidrógeno. En otra realización, R¹ significa halógeno, en particular, flúor o cloro. En un aspecto de esa realización, R¹ significa flúor. En otro aspecto de esa realización, R¹ significa cloro. En una realización adicional, R¹ significa alquilo C₁₋₆, en particular, metilo o etilo. En un aspecto de esa realización, R¹ significa metilo. En otro aspecto de esa realización, R¹ significa etilo. En todavía una realización adicional, R¹ significa fenil-alquilo (C₁₋₆), en especial, bencilo. En una realización adicional, R¹ significa alcoxi C₁₋₆, en especial, metoxi.

Típicamente, R² significa hidrógeno o halógeno.

- 15 En una realización, R² significa hidrógeno. En otra realización, R² significa halógeno, en particular, flúor o cloro. En un aspecto de esa realización, R² significa flúor. En otro aspecto de esa realización, R² significa cloro.

Típicamente, R³ significa hidrógeno.

En una realización, A significa fenilo. En otra realización, A significa tienilo. En una realización adicional, A significa oxazolilo. En una realización adicional, A significa isoxazolilo. En todavía otra realización, A significa pirazolilo. En una realización adicional, A significa piridinilo.

- 20 El grupo A significa típicamente fenilo.

De manera adecuada, R⁵, R⁶ y R⁷ significan, independientemente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, acetilamino o fenilo. Valores adicionales incluyen etilo, isopropilo e isopropoxi.

Típicamente, R⁵ significa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometoxi, alquil-C₂₋₆-carbonilamino o fenilo.

- 25 En una realización, R⁵ significa hidrógeno. En otra realización, R⁵ significa halógeno, en particular, flúor o cloro. En un aspecto de esa realización, R⁵ significa flúor. En otro aspecto de esa realización, R⁵ significa cloro. En una realización adicional, R⁵ significa alquilo C₁₋₆, en particular, metilo, etilo o isopropilo. En un aspecto de esa realización, R⁵ significa metilo. En otro aspecto de esa realización, R⁵ significa etilo. En un aspecto adicional de esa realización, R⁵ significa isopropilo. En una realización adicional, R⁵ significa trifluorometilo. En una realización adicional, R⁵ significa alcoxi C₁₋₆, en particular, metoxi o isopropoxi. En una realización adicional, R⁵ significa trifluorometoxi. En todavía una realización adicional, R⁵ significa alquil-C₂₋₆-carbonilamino, en especial, acetilamino. En una realización adicional, R⁵ significa fenilo.

De manera adecuada, R⁵ significa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo C₁₋₆, típicamente metilo.

Típicamente, R⁶ significa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

- 35 En una realización, R⁶ significa hidrógeno. En otra realización, R⁶ significa halógeno, en particular, flúor o cloro. En un aspecto de esa realización, R⁶ significa flúor. En otro aspecto de esa realización, R⁶ significa cloro. En una realización adicional, R⁶ significa alquilo C₁₋₆, en especial, metilo.

Típicamente, R⁷ significa hidrógeno.

En una realización particular, tanto R⁶ como R⁷ significan hidrógeno.

- 40 Típicamente, R⁸ significa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

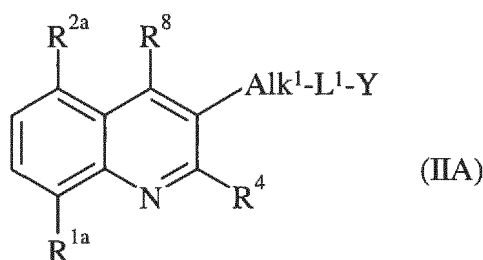
En una realización, R⁸ significa hidrógeno. En otra realización, R⁸ significa halógeno, en particular, flúor o cloro. En un aspecto de esa realización, R⁸ significa flúor. En otro aspecto de esa realización, R⁸ significa cloro. En una realización adicional, R⁸ significa alquilo C₁₋₆, en especial, metilo. En una realización adicional, R⁸ significa alcoxi C₁₋₆, en especial, metoxi.

- 45 Valores adecuados del grupo R⁸ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi. De manera adecuada, R⁸ significa hidrógeno o metilo. R⁸ significa típicamente hidrógeno.

En una realización, R⁹ significa hidrógeno. En otra realización, R⁹ significa alquilo C₁₋₆, en especial, metilo.

Valores adecuados del grupo R⁹ incluyen hidrógeno y metilo.

Una subclase de compuestos usados según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IIA) y sus N-óxidos, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables:



5 en donde R^{1a} es como se ha definido anteriormente R¹, R^{2a} es como se ha definido anteriormente R², y Alk¹, L¹, Y, R⁴ y R⁸ son como se han definido anteriormente.

En una realización específica, R^{2a} significa hidrógeno.

Compuestos novedosos específicos según la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos adjuntos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto novedoso según la invención tal como se ha descrito anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en asociación con uno o múltiples vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden adoptar una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

15 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil celulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico); o
20 agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden estar recubiertos por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración por vía oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como productos secos para reconstituir con agua u otro vehículo apropiado antes del uso. Estas preparaciones líquidas se pueden llevar a cabo por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulgentes,
25 vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones pueden contener también sales tampón, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea adecuado.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular, de manera adecuada, para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

30 Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formulados de manera convencional.

Los compuestos de fórmula (IA) se pueden formular para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección de bolo o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas de vidrio o envases multidosis, por ejemplo, viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o
35 acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización, conservación y/o dispersión. De manera alternativa, el ingrediente puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

Además de la formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (IA) se pueden formular como una
40 preparación de depósito. Estas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación o inyección intramuscular.

Para la administración nasal o administración por inhalación, los compuestos usados en la presente invención se pueden suministrar, de manera ventajosa, en forma de una presentación de nebulización por aerosol para envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuada.

Si se desea, las composiciones se pueden presentar como un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o múltiples formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones de administración.

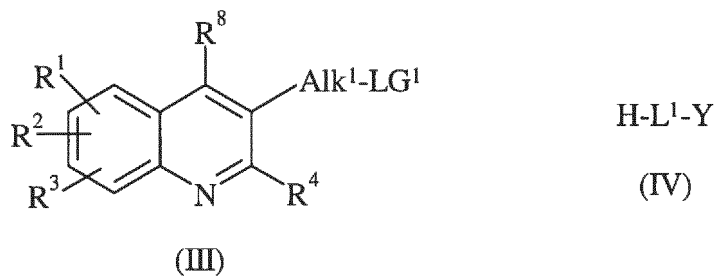
5 Para la administración tópica, los compuestos usados en la presente invención se pueden formular convenientemente en un ungüento apropiado que contiene el componente activo suspendido en uno o múltiples vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulgente y agua. De manera alternativa, los compuestos usados en la presente invención se pueden formular en una loción apropiada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o múltiples vehículos farmacéuticamente activos. Vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitan, Polisorbato 60, ceras de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencilico, 2-octil-dodecanol y agua.

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

15 Para la administración rectal, los compuestos usados en la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, de este modo, se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Estos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

20 La cantidad de un compuesto usado en la invención necesaria para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad particular dependerá del compuesto elegido y de la enfermedad del paciente que se va a tratar. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden estar comprendidas en el intervalo de aproximadamente 10 ng/kg a 1000 mg/kg, típicamente desde 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo, alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal para la administración oral o bucal, desde aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral, y desde aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación.

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



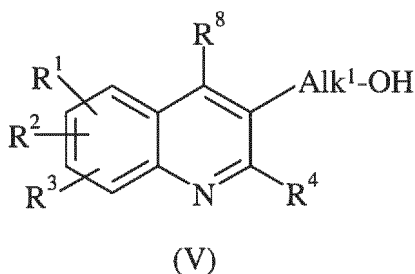
en donde Alk¹, L¹, Y, R¹, R², R³, R⁴ y R⁸ son como se han definido anteriormente, y LG¹ significa un grupo saliente adecuado.

35 El grupo saliente LG¹ es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo, bromo.

De manera conveniente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo. La reacción se puede efectuar en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro sódico o hidróxido sódico acuoso.

40

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

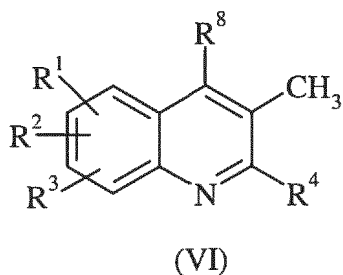


en donde

- 5 en donde Alk^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^8 son como se han definido anteriormente; por bromación.

De manera conveniente, la reacción se lleva a cabo agitando el compuesto (V) con un agente bromador adecuado, por ejemplo, tribromuro de fósforo, en un disolvente adecuado, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano.

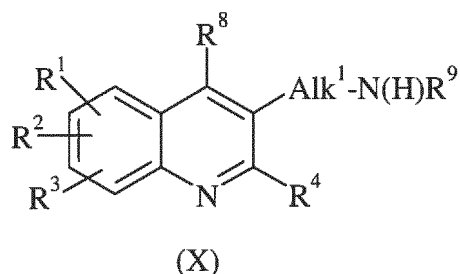
- 10 De forma alternativa, los intermedios de la anterior fórmula (III), en donde Alk^1 significa metileno y LG^1 es bromo, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VI):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^8 son como se han definido anteriormente; por bromación.

- 15 De manera conveniente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente halogenado tal como tetracloruro de carbono, en presencia de un agente bromador apropiado, por ejemplo, N-bromosuccinimida, típicamente en presencia de un catalizador tal como peróxido de benzilo.

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) se pueden preparar por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula LG^2-Y con un compuesto de fórmula (X):



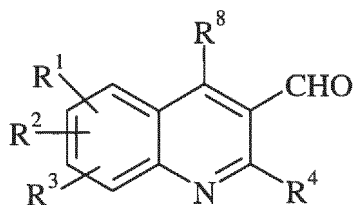
- 20 en donde Y , Alk^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente, y LG^2 significa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente LG^2 es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro.

- 25 La reacción se lleva a cabo, convenientemente, a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano, n-butanol o 1-metil-2-pirrolidiona (NMP). La reacción se puede efectuar en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina.

Los intermedios de fórmula (X), en donde R^9 significa hidrógeno se pueden preparar tratando un compuesto adecuado de la fórmula (III) anterior con ftalimida de potasio; seguido del tratamiento del compuesto resultante con hidrazina. De manera alternativa, se pueden preparar tratando un compuesto adecuado de la fórmula (III) anterior con azida sódica; seguido del tratamiento del compuesto resultante con trifenilfosfina.

- 5 En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (IA) en donde Alk^1 significa metileno se pueden preparar por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula $Y-N(H)R^9$ con un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

en donde Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente; bajo condiciones reductoras.

- 10 De manera conveniente, la reacción se lleva a cabo agitando el compuesto (XI) con un compuesto $Y-N(H)R^9$ a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, en presencia de un agente reductor. Un agente reductor adecuado comprende una mezcla de dicloruro de di-n-butil-estaño y fenilsilano.

- 15 Los intermedios de fórmula (X) en donde Alk^1 significa metileno y R^9 significa alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, se pueden preparar tratando un compuesto adecuado de la fórmula (XI) anterior con alquil- C_{1-6} -amina, por ejemplo, metilamina, en presencia de n-propóxido de titanio(IV) y una base, por ejemplo, una base orgánica tal como N,N-diisopropilamina; seguido por el tratamiento del compuesto resultante con un agente reductor, por ejemplo, triacetoxi borohidruro.

- 20 En los casos en que no están disponibles en el comercio, los materiales de partida de las fórmulas (IV), (V), (VI) y (XI) se pueden preparar por métodos análogos a los que se describen en los Ejemplos adjuntos, o por métodos convencionales que son bien conocidos en la técnica. A modo de ilustración, los intermedios de fórmula (V) en donde Alk^1 significa metileno se pueden preparar a partir del correspondiente precursor de aldehído de fórmula (XI), por tratamiento con un agente reductor, por ejemplo, borohidruro sódico. Adicionalmente el grupo R^4 se puede introducir en la molécula por técnicas convencionales tales como las condiciones de Suzuki, tal como se describe en
- 25 varios de los Ejemplos adjuntos.

- Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (IA) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procesos anteriores se puede elaborar subsiguientemente, cuando sea apropiado, en un compuesto adicional de fórmula (IA) por procedimientos conocidos en la técnica. A modo de ilustración, un compuesto de fórmula (IA) en el que el resto Y está sustituido con un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro, se puede convertir en un compuesto correspondiente en el que Y está sustituido con amino- $(-NH_2)$ por tratamiento con amoniaco. De forma similar, un
- 30 compuesto de fórmula (IA) en el que el resto Y está sustituido con un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro, se puede convertir en un compuesto correspondiente en el que Y está sustituido con alquil- C_{1-6} -amino (por ejemplo, metilamino o terc-butilamino), dialquil- (C_{1-6}) -amino (por ejemplo, dimetilamino) o fenilamino por tratamiento con la alquil- C_{1-6} -amina (por ejemplo, metilamina o terc-butilamina), dialquil- C_{1-6} -amina (por ejemplo, dimetilamina) o
- 35 fenilamina (por ejemplo, anilina) adecuadas, respectivamente.

Cuando por cualquiera de los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos usados en la invención se obtiene una mezcla de productos, el producto deseado se puede separar de la misma en una fase adecuada por medio de métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o cromatografía de columna, utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema disolvente apropiado.

- 40 Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos usados en la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales. De manera particular, cuando se desea obtener un enantiómero determinado de un compuesto de fórmula (IA), éste se puede producir a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros, utilizando cualquier procedimiento convencional para la resolución de enantiómeros. De este modo, por ejemplo, se pueden producir derivados diastereoisómeros, por ejemplo, sales, por la reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (IA), por ejemplo, un racemato, y un
- 45 compuesto quiral adecuado, por ejemplo, una base quiral. A continuación, los diastereoisómeros se pueden separar por cualquier medio conveniente, por ejemplo, por cristalización, y recuperar el enantiómero deseado, por ejemplo, por tratamiento con un ácido en el caso en que el diastereoisómero sea una sal. En otro proceso de resolución, se puede separar un racemato de fórmula (IA) usando HPLC quiral. Además, si se desea, se puede obtener un

5 enantiómero usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procesos descritos anteriormente. De manera alternativa, se puede obtener un enantiómero particular llevando a cabo una biotransformación enzimática específica para el enantiómero, por ejemplo, una hidrólisis estérica empleando una esterasa y, a continuación, purificando sólo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro a partir de la antípoda estérica que no ha reaccionado. La cromatografía, la recristalización y otros procedimientos de separación conocidos se pueden usar también con intermedios o productos finales cuando se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

10 Durante cualquiera de las secuencias de síntesis anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas afectadas. Esto se puede lograr mediante grupos protectores convencionales tales como los que se describen en "*Protective Groups in Organic Chemistry*", ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", John Wiley and Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa subsiguiente adecuada, usando métodos conocidos en la técnica.

Los Ejemplos siguientes ilustran la preparación de compuestos según la invención.

15 Los compuestos usados en esta invención inhiben de manera potente la actividad de PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humanas.

Ensayos de inhibición enzimática

20 La medición de la capacidad de los compuestos para la actividad lípido quinasa de las cuatro isoformas de quinasa PI3 de clase 1 (α , β , γ y δ) se llevó a cabo usando un ensayo de fluorescencia en fase homogénea con resolución temporal, disponible en el comercio, tal como lo han descrito Gray et al., *Anal. Biochem.*, 2003, 313, 234-245, siguiendo las instrucciones del fabricante (Upstate). Todos los ensayos se llevaron a cabo con ATP 2 μ M y una concentración de PI3-quinasa de clase 1 purificada, conocida por generar producto dentro del intervalo lineal del ensayo. Se agregaron al ensayo diluciones del inhibidor en DMSO y se compararon con ensayos efectuados en presencia de DMSO al 2% (v/v) solo (100% de actividad). La concentración de inhibidor requerida para inhibir la actividad enzimática en 50% se expresa como CI₅₀.

25 Cuando se examinaron en el citado ensayo, todos los compuestos de los Ejemplos adjuntos demostraron tener valores de CI₅₀ para la inhibición de la actividad de las PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humanas de 50 μ M o mejores.

Ejemplos

Abreviaturas

EtOAc:	acetato etílico	DCM:	diclorometano
MeOH:	metanol	EtOH:	etanol
MeCN:	acetonitrilo	NBS:	N-bromosuccinimida
NH ₄ OAc:	acetato de amonio	AcOH:	ácido acético
DMF:	N,N-dimetilformamida	DME:	éter dimetílico de etilenglicol
Pd(OAc) ₂ :	acetato de paladio (II)	TBAB:	bromuro de tetra-n-butil-amonio
PPh ₃ :	trifenilfosfina	DMSO:	dimetilsulfóxido
THF:	tetrahidrofurano	Et ₂ O:	éter dietílico
MTBE:	éter metílico de terc-butilo	NMP:	1-metil-2-pirrolidona
DIPEA:	N,N-diisopropiletilamina	TFA:	ácido trifluoroacético
Me:	metilo	Et:	etilo
Ph:	fenilo	n-BuOH:	n-butanol
TFA:	ácido trifluoroacético	DIBAL-H:	hidruro de diisobutil-aluminio
Pd(PPh ₃) ₄ :	tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)		
r.t.:	temperatura ambiente	RT:	tiempo de retención
SiO ₂ :	sílice	h:	hora

ES 2 587 738 T3

Br.: ancho M: masa
 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
 LCMS cromatografía líquida espectrometría de masa
 ES+: ionización positiva por electroaspersión

Condiciones analíticas

Todas las RMN se obtuvieron a 300 MHz o 400 MHz.

El nombre de los compuestos se asignó con ayuda de ACD Labs Name (v. 9.0 ó 10.0), proporcionado por Advanced Chemical Development, Toronto, Canadá; o con ayuda de Beilstein Autonom.

- 5 Todas las reacciones en las que intervinieron reactivos sensibles al aire o a la humedad se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno, usando disolventes y utensilios de vidrio secos. La desgasificación se realizó haciendo burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción.

Los compuestos que requirieron HPLC preparativa se purificaron usando el *Método 1, 2 u 8* siguiente:

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

Método 2: Columna Phenomenex Luna C18(2), 250 x 21,2 mm, de 5 µm. Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua. Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM en MeCN. Programa de gradiente (caudal 25,0 mL/min), temperatura de columna: ambiente, gradiente variable.

- 15 *Método 8:* Columna Winters Sunfire C18, 100 x 19 mm, de 5 µm. Fase móvil A: hidrógeno carbonato de amonio 10 mM. Fase móvil B: MeCN. Programa de gradiente (caudal 20,0 mL/min), temperatura de columna: ambiente, gradiente variable.

Los métodos analíticos usados para LCMS fueron los *Métodos 3 a 7* siguientes.

- 20 *Método 3:* Columna Phenomenex Luna C18(2), 100 x 4,6 mm, de 5 µm. Fase móvil A: 99,92% de agua, 0,08% de ácido fórmico. Fase móvil B: 99,92% de MeCN, 0,08% de 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

Método 4: Columna Phenomenex Luna C18(2), 100 x 4,6 mm, de 5 µm. Fase móvil A: NH₄OAc 5 mM, pH 5,8. Fase móvil B: 95:5 MeCN:NH₄OAc 100 mM, pH 5,8. 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

- 25 *Método 5:* Columna Phenomenex Luna C18(2), 100 x 4,6 mm, de 5 µm. Fase móvil A: 99,9% de agua, 0,1% de ácido fórmico. Fase móvil B: 99,9% de MeCN, 0,1% de ácido fórmico. Programa de gradiente (caudal 2,0 mL/min).

ES 2 587 738 T3

Tiempo	A %	B %
0,00	95,0	5,0
0,50	95,0	5,0
3,50	5,0	95,0
4,50	5,0	95,0
4,60	95,0	5,0
5,00	95,0	5,0

Método 6: Columna Phenomenex Luna C18(2), 100 x 4,6 mm, de 5 µm. Fase móvil A: 99,9% de agua, 0,1% de ácido fórmico. Fase móvil B: 99,9% de MeCN, 0,1% de ácido fórmico. Programa de gradiente (caudal 2,0 mL/min).

Tiempo	A %	B %
0,00	95,0	5,0
3,50	5,0	95,0
5,50	5,0	95,0
5,60	95,0	5,0
6,50	95,0	5,0

Método 7: Columna Waters Xterra MS C18, 100 x 4,6 mm, de 5 µm. Fase móvil A: agua con hidrógeno carbonato de amonio 10 mM. Fase móvil B: MeCN. Programa de gradiente (caudal 2,0 mL/min):

Tiempo	A %	B %
0,00	95,0	5,0
0,50	95,0	5,0
4,00	5,0	95,0
5,50	5,0	95,0
5,60	95,0	5,0
6,50	95,0	5,0

5 Intermedios 1 a 5

[Borrado]

Intermedio 6

(8-etil-2-fenilquinolin-3-il)-metanol

- 10 Una mezcla de (2-cloro-8-metilquinolin-3-il)-metanol (413 mg, 2,0 mmol) y K₂CO₃ (828 mg, 6,0 mmol) en DME (7,5 mL) y agua (7,5 mL) se sometió a desgasificación (3x). Se agregaron ácido fenilborónico (293 mg, 2,4 mmol), PPh₃ (21 mg, 0,08 mmol) y Pd(OAc)₂ (4,5 mg, 0,02 mmol), la mezcla se desgasificó y, a continuación, se calentó a reflujo durante 75 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a r.t. y, seguidamente, se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 10-100% de EtOAc en heptano) y, a continuación, por HPLC preparativa (*Método 1*). El producto obtenido se distribuyó entre EtOAc y una solución acuosa al 10% de K₂CO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (241 mg, 49%) en forma de sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 8,31 (s, 1H), 7,66-7,76 (m, 3H), 7,41-7,59 (m, 5H), 4,86 (d, J 5,1 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,85 (t, J 5,5 Hz, 1H). LCMS (ES+) 250,1 (M+H)⁺, RT 3,52 min (*Método 3*).

Intermedios 7 a 85

[Borrado]

Intermedio 86

3-(clorometil)-8-metil-2-fenilquinolina

- 5 A una solución de Intermedio 6 (640 mg, 2,57 mmol) en DCM (20 mL) bajo N₂ se agregó cloruro de tionilo (0,21 mL, 2,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1 h. La mezcla se distribuyó entre DCM (100 mL) y agua (40 mL). La capa acuosa se re-extrajo con DCM (50 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido blancuzco (676 mg, 98%). δ_H (CDCl₃) 8,33 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,45-7,60 (m, 5H), 4,78 (s, 2H), 2,82 (s, 3H). LCMS (ES+) 268,1, 270,1 (M+H)⁺, RT 4,74 min (*Método 3*).

Intermedio 87

2-[(8-metil-2-fenilquinolin-3-il)-metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

- 15 A una solución de Intermedio 86 (676 mg, 2,52 mmol) en DMF (10 mL) bajo N₂ se agregó sal de potasio de ftalimida (514 mg, 2,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 h. La mezcla se distribuyó entre EtOAc (150 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5 x 30 mL), se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (950 mg, 99%). δ_H (DMSO-d₆) 8,23 (s, 1H), 7,87-7,92 (m, 4H), 7,76-7,85 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 5H), 4,95 (s, 2H), 2,70 (s, 3H). LCMS (ES+) 379,2 (M+H)⁺, RT 4,51 min (*Método 3*).

Intermedio 88

- 20 3-(aminometil)-8-metil-2-fenilquinolina, sal de formiato

- A una solución de Intermedio 87 (700 mg, 1,85 mmol) en EtOH (100 mL) se agregó hidrazina monohidrato (187 mg, 3,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (*Método 1*) dio el compuesto del título en forma de sólido blancuzco (400 mg, 87%). δ_H (MeOD-d₄) 8,41 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,47-7,65 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 2,79 (s, 3H). LCMS (ES+) 249 (M+H)⁺, RT 1,99 min (*Método 3*).

Intermedio 102

1-(2-cloro-8-metilquinolin-3-il)-met-(E)-iliden-amida del ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfinico

- 30 A una solución de 2-cloro-8-metil-quinolina-3-carboxaldehído (2,05 g, 10 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo nitrógeno se agregó isopropóxido de titanio (5,68 g, 20 mmol), y la mezcla se agitó a r.t. durante 10 min. Se agregó a la reacción (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (1,21 g, 10 mmol) y se agitó a r.t. durante 72 h. Se agregó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (150 mL). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (2,4 g, 72%). δ_H (CDCl₃) 9,12 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,78 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J 7,8 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). LCMS (ES+) 309, 311 (M+H)⁺, RT 3,66 min (*Método 5*).

- 35 Intermedio 103

[(S)-1-(2-cloro-8-metilquinolin-3-il)-etilamida] del ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfinico

- 40 A una solución de Intermedio 102 (1,9 g, 6,15 mmol) en DCM anhidro (40 mL) bajo nitrógeno enfriado a -78°C se agregó, gota a gota, una solución de bromuro de metilmagnesio (4,1 mL, 12,3 mmol, 3,0 M en DCM) durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a r.t. y se agitó durante 18 h. Se agregó solución saturada de NH₄Cl (50 mL) y se extrajo la capa acuosa con DCM (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite amarillo. Éste cristalizó en gasolina 40-60 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (900 mg, 45%). δ_H (CDCl₃) 8,17 (s, 1H), 7,64 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J 7,6 Hz, 1H), 5,09-5,12 (m, 1H), 3,44 (d, J 4,8 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,71 (d, J 6,8 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H). LCMS (ES+) 325, 327 (M+H)⁺, RT 3,19 min (*Método 5*).

- 45 Intermedio 104

(S)-1-(2-cloro-8-metilquinolin-3-il)-etilamina

- 50 A una solución de Intermedio 103 (0,25 g, 0,77 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó HCl concentrado (1 mL) y se agitó la mezcla a r.t. durante 2 horas. La reacción se vertió sobre DCM (100 mL) y se lavó con solución 2M de NaOH (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,16 g, 94%). δ_H (CDCl₃) 8,29 (s, 1H), 7,66 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J 6,8 Hz,

1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 4,61-4,67 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,50 (d, *J* 4,0 Hz, 3H). LCMS (ES+) 221, 223 (M+H)⁺, RT 2,96 min (*Método* 6).

Intermedio 105

Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(2-cloro-8-metilquinolin-3-il)-etil]-carbámico

- 5 A una solución de Intermedio 104 (1,83 g, 3,11 mmol) en DCM anhidro (10 mL) bajo nitrógeno se agregó DIPEA (2,7 mL, 15,6 mmol), seguida de una solución de dicarbonato di-terc-butílico en DCM (10 mL), agregada gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 h y, a continuación, se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (15 mL) y salmuera (15 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna (SiO₂ 0-30% EtOAc en gasolina 40-60) dio el compuesto del título en forma de sólido blanco (897 mg, 34%). δ_H (CDCl₃) 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 5,12-5,22 (m, 1H), 5,00-5,10 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,50-1,57 (m, 3H), 1,30-1,50 (m, 9H). LCMS (ES+) 321, 323 (M+H)⁺, RT 3,58 min (*Método* 5).

Intermedios 106 a 110

[Borrado]

- 15 Ejemplos 1 a 75

[Borrado]

Ejemplo 76

4-cloro-6-metil-N-[(8-metil-2-fenilquinolin-3-il)-metil]-pirimidin-2-amina

- 20 También se obtuvo a partir del procedimiento del Ejemplo 75, para dar el compuesto del título en forma de sólido blancuzco (32 mg, 21%). δ_H (CDCl₃) 8,22 (s, 1H), 7,65-7,71 (m, 3H), 7,40-7,55 (m, 5H), 6,48 (s, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 4,82 (d, *J* 6,2 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). LCMS (ES+) 375,2, 377,2 (M+H)⁺, RT 4,71 min (*Método* 3).

Ejemplos 77 a 117

[Borrado]

Ejemplo 118

- 25 (S)-6-metil-N²-{1-[8-metil-2-(tien-3-il)-quinolin-3-il]-etil}-1,3,5-triazina-2,4-diamina

- 30 A una solución/suspensión de Intermedio 105 (120 mg, 0,37 mmol) en DME/MeOH (2,2 mL/0,5 mL) se agregó ácido 3-tiofenoborónico (53 mg, 0,41 mmol) y CsF (62 mg, 0,41 mmol). La mezcla se desgasificó antes de agregar Pd(PPh₃)₄ (43 mg, 0,037 mmol). Se repitió la desgasificación y se calentó la mezcla en un horno de microondas a 150°C durante 1 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna (SiO₂ 0-20% EtOAc en gasolina 40-60) dio el intermedio deseado en forma de sólido de color amarillo pálido. A una solución de este sólido en DCM (2 mL) se agregó, gota a gota, TFA (2 mL). La mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en n-BuOH (4 mL). A esta solución se agregaron DIPEA (0,33 mL, 1,85 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metiltriazina (80 mg, 0,56 mmol) y se calentó la mezcla en un horno de microondas a 150°C durante 1 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, Et₂O) para dar una película transparente. Ésta se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con agua (3 x 50 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar una película transparente que, tras la liofilización, dio el compuesto del título (45 mg, 32%) en forma de sólido blanco. δ_H (DMSO-d₆, 85°C) 8,41 (s, 1H), 7,96 (d, *J* 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,62-7,66 (m, 2H), 7,56 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,64-5,70 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,37 (d, *J* 6,9 Hz, 3H). LCMS (ES+) 377 (M+H)⁺, RT 2,89 min (*Método* 6).

Ejemplo 119

(S)-N²-{1-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-8-metilquinolin-3-il]-etil}-6-metil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

- 45 El compuesto del título se preparó de forma similar al Ejemplo 118, usando el Intermedio 105, y se obtuvo como un sólido blancuzco (35 mg, 24%) tras la purificación por cromatografía de columna (SiO₂, Et₂O). δ_H (CDCl₃) 8,15 (s, 1H), 7,66 (d, *J* 8,15 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* 7,00 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* 7,57 Hz, 1H), 5,20-5,55 (m, 2H), 4,85-5,15 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,10-2,35 (m, 6H), 1,47-1,21 (m, 3H). LCMS (ES+) 390 (M+H)⁺, RT 2,72 min (*Método* 6).

Ejemplo 120

(S)-6-metil-N²-[1-[8-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinolin-3-il]-etil]-1,3,5-triazina-2,4-diamina

A una solución/suspensión de Intermedio 103 (150 mg, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano/agua (3,8 mL/0,75 mL) se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (115 mg, 0,55 mmol) y K₂CO₃ (128 mg, 0,92 mmol). La mezcla se desgasificó antes de llevar a cabo la adición de Pd(PPh₃)₄ (53 mg, 0,46 mmol). Se repitió la desgasificación y se calentó la mezcla en un horno de microondas a 150°C durante 1 h. A esta solución se agregó HCl concentrado (4 mL) y la reacción se agitó a r.t. durante 2 h. La mezcla se lavó con DCM (3 x 10 mL) y la capa acuosa se basificó con una solución al 15% de NaOH y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el intermedio deseado en forma de un aceite oscuro. A una solución de este aceite en n-BuOH (4 mL) se agregaron DIPEA (0,41 mL, 2,3 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metiltriazina (100 mg, 0,69 mmol) y la mezcla se calentó en un horno de microondas a 150°C durante 1 h. Se retiraron los disolventes al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 50-100% EtOAc en gasolina 40-60) para dar el compuesto del título (69 mg, 44%) en forma de sólido blancuzco. δ_H (DMSO-d₆, 105°C) 8,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,67 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,73-5,79 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,46-2,54 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,47 (d, J 6,8 Hz, 3H). LCMS (ES+) 375 (M+H)⁺, RT 2,52 min (Método 6).

Ejemplo 121

(S)-6-metil-N²-[1-(8-metil-2-fenilquinolin-3-il)-etil]-1,3,5-triazina-2,4-diamina

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 120, usando el Intermedio 103; se obtuvo en forma de sólido blancuzco (75 mg, 44%) tras la purificación por cromatografía de columna (SiO₂, 50-100% EtOAc en gasolina 40-60). δ_H (CDCl₃) 8,14 (s, 1H), 7,72-7,89 (m, 2H), 7,62 (d, J 8,18 Hz, 1H), 7,36-7,55 (m, 5H), 5,25-5,75 (m, 2H), 4,70-5,10 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,39 (s, 3H). LCMS (ES+) 371 (M+H)⁺, RT 2,90 min (Método 6).

Ejemplo 122

(S)-6-metil-N²-[1-[8-metil-2-(2-metilfenil)-quinolin-3-il]-etil]-1,3,5-triazina-2, 4-diamina

A una solución/suspensión de Intermedio 105 (120 mg, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano/agua (1 mL/0,2 mL) se agregaron ácido 2-toluenoborónico (50 mg, 0,37 mmol), K₂CO₃ (103 mg, 0,75 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0,019 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min y, a continuación, se calentó en un horno de microondas a 160°C durante 90 min. Se agregó agua (20 mL), la mezcla se extrajo con DCM (3 x 40 mL) y se hizo pasar a través de una frita hidrófoba. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂ 0-100% EtOAc en ciclohexano) para dar el intermedio deseado en forma de sólido blanco. A una solución de este sólido en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL) y la mezcla se agitó a r.t. durante 3 h. Los disolventes se retiraron al vacío, se agregó solución saturada de Na₂CO₃ (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y se hizo pasar a través de una frita hidrófoba. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se disolvió en n-BuOH (2 mL). A esta solución se agregaron DIPEA (0,101 mL, 0,58 mmol) y 2-amino-4-cloro-6-metiltriazina (41 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se calentó en un horno de microondas a 140°C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 30-100% EtOAc en ciclohexano) para dar una película transparente que, después de la liofilización, dio el compuesto del título (35 mg, 24%) en forma de sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 8,15 (s, 1H), 7,65 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,40 (m, 4H), 4,77-5,53 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,13-2,33 (m, 6H), 1,77 (s ancho, 3H). LCMS (ES+) 385 (M+H)⁺, RT 2,43 min (Método 6).

Ejemplo de referencia 123

(S)-N⁴-[1-[8-metil-2-(piridin-3-il)-quinolin-3-il]-etil]-1H-pirazolo-[3,4-d]-pirimidin-4-amina

A una solución/suspensión de Intermedio 103 (120 mg, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano/agua (3 mL/0,6 mL) se agregaron ácido 3-piridinoborónico (136 mg, 1,11 mmol), K₂CO₃ (255 mg, 1,85 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (53 mg, 0,046 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min y, a continuación, se calentó en un horno de microondas a 150°C durante 1 h. La solución se filtró a través de lana de algodón y, a continuación, se agregaron ácido 3-piridinoborónico (68 mg), K₂CO₃ (198 mg) y Pd(PPh₃)₄ (53 mg, 0,046 mmol) y se calentó la mezcla en un horno de microondas a 150°C durante 1 h. La solución se dejó enfriar a r.t., se trató con HCl concentrado (2 mL) y se agitó durante 30 min. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se lavó con DCM (2 x 20 mL). La capa acuosa se basificó con adición de K₂CO₃ sólido y se extrajo con DCM (2 x 40 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 0-10% MeOH y 0-1% amoniaco acuoso en DCM) para dar un aceite amarillo (0,132 g). Se disolvió una porción del aceite (44 mg) en n-BuOH (2 mL) y esta solución se trató con DIPEA (0,090 mL, 0,50 mmol) y 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (39 mg, 0,25 mmol). La mezcla se calentó en un horno de microondas a 140°C durante 1 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, 0-10% MeOH y 0-1% amoniaco acuoso en DCM), tras lo cual se hizo pasar a través de un cartucho C18-SPE (eluyendo con MeCN al 40% en agua) y se liofilizó para dar el compuesto del título (9,4 mg, 8%) en forma de sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 9,09 (s, 1H), 8,69 (d, J 4,8 Hz, 1H), 8,26 (s,

1H), 8,18 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* 7,0 Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 2H), 5,95-6,15 (s, 1H), 5,78 (s ancho, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,59 (d, *J* 6,8 Hz, 3H). LCMS (ES+) 382 (M+H)⁺, RT 2,20 min (*Método 6*).

Ejemplo 124

(S)-N²-{1-[8-metil-2-(piridin-3-il)-quinolin-3-il]-etil}-1,3,5-triazina-2,4-diamina

- 5 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 123, usando el Intermedio 103, y se obtuvo como un sólido blanco (5 mg, 4%) después de la purificación llevada a cabo haciéndolo pasar a través de un cartucho C18-SPE (eluyendo con MeOH al 40% en agua). δ_H (CDCl₃) 9,13 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, *J* 7,90 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (d, *J* 8,21 Hz, 1H), 7,40-7,59 (m, 4H), 5,48 (d, *J* 7,58 Hz, 1H), 2,61-3,04 (m, 5H), 1,39 (d, *J* 6,8 Hz, 3H). LCMS (ES+) 357 (M+H)⁺, RT 2,05 min (*Método 6*).

10 Ejemplo 125

[Borrado]

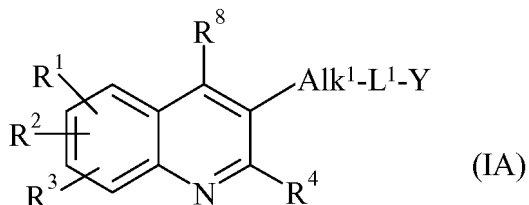
Ejemplo 126

(S)-N²-{1-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-8-metilquinolin-3-il]-etil}-1,3,5-triazina-2,4-diamina

- 15 El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 123, utilizando el Intermedio 103, y se obtuvo en forma de sólido blanco (22 mg, 19%) tras la purificación por cromatografía de columna (SiO₂, 50-100% EtOAc en gasolina 40-60). δ_H (DMSO-d₆) 8,42 (s, 1H), 7,69-8,05 (m, 3H), 7,64 (d, *J* 6,9 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 5,12-5,25 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,45 (s ancho, 3H), 2,17 (s ancho, 3H), 1,30-1,40 (m, 3H). LCMS (ES+) 376 (M+H)⁺, RT 2,42 min (*Método 6*).

REIVINDICACIONES

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



5 en donde

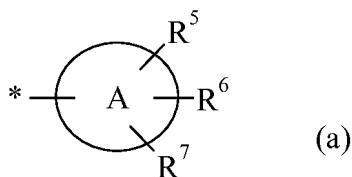
Alk¹ significa una cadena lineal o ramificada de alquileo-C₁₋₃;

L¹ significa NR⁹;

Y significa isoquinolinilo, pirimidin-2-ilo, triazinilo o piridopirimidin-4-ilo, en donde cualquiera de estos grupos puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, oxo, amino, alquil-C₁₋₆-amino, dialquil-(C₁₋₆)-amino y fenilamino;

R¹, R² y R³ significan, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo (C₁₋₆) o alcoxi C₁₋₆;

R⁴ significa un grupo de fórmula (a):



en donde *- significa el enlace que une el anillo A con el resto de la molécula;

15 A significa fenilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o piridinilo;

R⁵, R⁶ y R⁷ significan, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometoxi, alquil-C₂₋₆-carbonilamino o fenilo;

R⁸ significa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; y

R⁹ significa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

20 2. Un compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1, o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

Y significa piridopirimidin-4-ilo, que opcionalmente puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, según se ha definido en la reivindicación 1; y

Alk¹, L¹, R¹, R², R³, R⁴ y R⁸ son como se han definido en la reivindicación 1.

25 3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en donde Alk¹ significa -CH₂-, -CH(CH₃)- o -CH(CH₂CH₃)-.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde Alk¹ significa -CH(CH₃)-.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el resto A significa fenilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el resto A significa piridinilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁸ significa hidrógeno.

30 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁹ significa hidrógeno.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IA) según se ha definido en la reivindicación 1, o un N-óxido de mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 10. Un compuesto de fórmula (IA) según se ha definido en la reivindicación 1, o un N-óxido de mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en terapia.
11. Un compuesto de fórmula (IA) según se ha definido en la reivindicación 1, o un N-óxido de mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para el uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio, autoinmune, cardiovascular, neurodegenerativo, metabólico, oncológico, nociceptivo u oftálmico.
- 10 12. Uso de un compuesto de fórmula (IA) según se ha definido en la reivindicación 1, o un N-óxido de mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio, autoinmune, cardiovascular, neurodegenerativo, metabólico, oncológico, nociceptivo u oftálmico.