

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 395**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08758202 .9**  
96 Fecha de presentación: **16.04.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2146989**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.01.2010**

54 Título: **Triazolopiridinas como inhibidores de fosfodiesterasa para el tratamiento de enfermedades dérmicas**

30 Prioridad:  
**16.04.2007 US 912020 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.05.2012**

73 Titular/es:  
**LEO PHARMA A/S  
INDUSTRI-PARKEN 55  
2750 BALLERUP, DK**

72 Inventor/es:  
**FELDING, Jakob y  
SØRENSEN, Morten, Dahl**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 380 395 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

Triazolopiridinas como inhibidores de fosfodiesterasa para el tratamiento de enfermedades dérmicas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos con actividad inhibidora de fosfodiesterasa, así como a su uso como agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y afecciones inflamatorias.

**Antecedentes de la invención**

10 Las fosfodiesterasas son enzimas que catalizan la hidrólisis de AMP cíclico y/o GMP cíclico en células a 5-AMP y 5-GMP, respectivamente, y como tales son críticas para la regulación celular de los niveles de AMPc o GMPc. De las 11 fosfodiesterasas identificadas hasta ahora, la fosfodiesterasa (PDE) 4, la PDE7 y la PDE8 son selectivas para AMPc. La PDE4 es el modulador más importante del AMPc expresado en células inmunes e inflamatorias tales como neutrófilos, macrófagos y linfocitos T (Z. Huang y J.A. Mancini, Current Med. Chem. 13, 2006, págs. 3253-3262). Como el AMPc es un segundo mensajero clave en la modulación de las respuestas inflamatorias, se ha descubierto que la PDE4 regula respuestas inflamatorias de células inflamatorias por modulación de citocinas proinflamatorias tales como TNF $\alpha$ , IL-2, IFN- $\gamma$ , GM-CSF y LTB<sub>4</sub>. Por lo tanto, la inhibición de la PDE4 se ha convertido en una diana atractiva para la terapia de enfermedades inflamatorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino, tal como enfermedad de Crohn, etc. (M. D. Houslay y col., Drug Discovery Today 10 (22), 2005, págs. 1503-1519). Como los pacientes con dermatitis atópica (DA) tienen una actividad de PDE aumentada, la inhibición de PDE4 también parecería ser un tratamiento viable de la DA (Journal of Investigative Dermatology (1986), 87(3), 372-6).

20 La familia del gen de la PDE4 consiste en al menos cuatro genes, A, B, C y D, que tienen un alto grado de homología (V. Boswell Smith y D. Spina, Curr. Opin. Investig. Drugs 6(11), 2006, págs. 1136-1141). Las cuatro isoformas de PDE4 se expresan de forma diferencial en diferentes tejidos y tipos celulares. Por lo tanto, la PDE4B se expresa predominantemente en monocitos y neutrófilos, pero no en la corteza ni en células epiteliales, mientras que la PDE4D se expresa en pulmón, corteza, cerebelo y linfocitos T (C. Kroegel y M. Foerster, Exp. Opin. Investig. Drugs 16(1), 2007, págs. 109-124). Se ha especulado que la inhibición de la PDE4D en el cerebro está asociada con los efectos adversos que se encuentran cuando se administran inhibidores de la PDE4 clínicamente, principalmente náuseas y vómitos, mientras que la inhibición de la PDE4B está asociada con efectos antiinflamatorios (B. Lipworth, Lancet 365, 2005, págs. 167-175). Sin embargo, no se cree que los inhibidores de la PDE desarrollados hasta ahora sean específicos para ninguna de las cuatro isoformas de la PDE4.

30 Se han estudiado numerosos inhibidores de la PDE4 por su efecto terapéutico sobre enfermedades inflamatorias, principalmente asma y EPOC.

35 El primero de estos, la teofilina, es un inhibidor de fosfodiesterasa débil no selectivo usado en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como el asma y la EPOC. Sin embargo, el tratamiento con teofilina puede dar origen a efectos adversos tanto leves como graves, por ejemplo arritmia y convulsiones, limitando la utilidad clínica de la teofilina (Kroegel y Foerster, anteriormente). Puesto que la fosfodiesterasa ha continuado siendo una diana atractiva para la terapia antiinflamatoria, se han desarrollado e investigado en un entorno clínico varios otros inhibidores de PDE4 más selectivos. El desarrollo clínico de muchos de los inhibidores de PDE4 de primera generación, tales como rolipram, se interrumpió debido a efectos secundarios limitantes de la dosis, principalmente náuseas y vómitos. Los inhibidores de PDE4 de segunda generación con efectos secundarios aparentemente menos pronunciados están actualmente en ensayos clínicos (Houslay, anteriormente). Se desvelan inhibidores de PDE-4, por ejemplo, en los documentos EP 0771794 y EP 0943613.

40 El documento WO2004072072 desvela [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinas como compuestos antiinflamatorios para el tratamiento de enfermedades de la piel como psoriasis y dermatitis.

45 Nettekoven y col. están desvelando en Tetrahedron Letters 2003, 44, 1675-1678 una biblioteca de 5-amino-1-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxamidas.

El documento WO2006038116 desvela 2-ureido-7-aryl/hetaril-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-5-carboxamidas.

Existe la necesidad continuada de desarrollar nuevos inhibidores de PDE4 que tengan una ventana terapéutica más favorable, es decir, menores efectos adversos, al tiempo que conserven su efecto terapéutico antiinflamatorio.

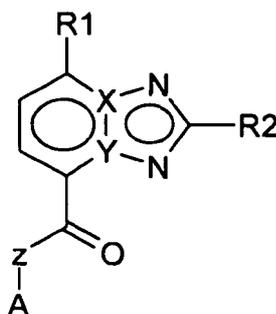
**Sumario de la invención**

50 Los inventores han descubierto sorprendentemente que nuevos compuestos de la presente invención presentan actividad inhibidora de PDE4 y pueden ser útiles como agentes terapéuticos para enfermedades alérgicas inflamatorias tales como asma bronquial, rinitis alérgica y nefritis; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn y lupus eritematoso sistémico; enfermedades del sistema nervioso central tales como depresión, amnesia y demencia; organopatía asociada con reflujo isquémico causado

por insuficiencia cardiaca, choque y enfermedades cerebrovasculares, y similares; diabetes insulinoresistente; heridas; SIDA y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser beneficiosos en la prevención, tratamiento o mejora de una diversidad de enfermedades, tales como enfermedades o afecciones dérmicas, tales como trastornos proliferativos e inflamatorios de la piel y, en particular, psoriasis, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I,



10 en la que R<sub>1</sub> es halógeno,  
o R<sub>1</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, alcoxicarbonilo, arilo, estando cada uno  
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sub>3</sub>;  
R<sub>2</sub> es hidrógeno,  
o R<sub>2</sub> es alquilo, cicloalquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, amino,  
15 estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sub>4</sub>;  
R<sub>3</sub> es hidrógeno, arilo, heteroarilo, oxo, halógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi o amino;  
R<sub>4</sub> es hidrógeno, halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, amino, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> o -C(O)-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub>  
es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo,  
alquilarilo o alquilheteroarilo, o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo  
20 heterocicloalquilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sub>3</sub>,  
o R<sub>4</sub> es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sub>5</sub>;  
X e Y son ambos C y N o N y C, respectivamente;  
Z es CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, o NH;  
A es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, estando cada uno  
25 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en R<sub>5</sub>;  
R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, oxo, alquilo o alcoxi;  
y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, N-óxidos o solvatos del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de estructura general I como se ha definido en el presente  
30 documento para uso en terapia, tal como para el uso en el tratamiento enfermedades o afecciones dérmicas, o  
trastornos por heridas cutáneas agudas o crónicas.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula  
general I como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, o  
transportador o transportadores farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con uno o más compuesto o  
compuestos terapéuticamente activos distintos.

35 En otro aspecto más, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general I como se ha definido  
anteriormente, y ésteres farmacéuticamente aceptables y fisiológicamente escindibles, sales farmacéuticamente  
aceptables, hidratos, N-óxidos o solvatos de los mismos, en la preparación de un medicamento para la profilaxis,  
tratamiento o mejora de enfermedades o afecciones dérmicas, o trastornos por heridas cutáneas agudas o crónicas.

40 También se describe un procedimiento para prevenir, tratar o mejorar enfermedades o afecciones dérmicas, o  
trastornos por heridas cutáneas agudas o crónicas, comprendiendo el método administrar a una persona que padece  
de al menos una de dichas enfermedades una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I como se ha  
definido anteriormente y ésteres farmacéuticamente aceptables y fisiológicamente escindibles, sales  
farmacéuticamente aceptables, hidratos, N-óxidos o solvatos del mismo;

45 opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable o uno o más excipientes, opcionalmente junto  
con otros compuestos terapéuticamente activos.

**Descripción detallada de la invención**

- 5 La expresión "radical hidrocarburo" pretenden indicar un radical que contiene únicamente hidrógeno y átomos de carbono, éste puede contener uno o más dobles y/o triples enlaces carbono-carbono, y puede comprender restos cíclicos junto con restos ramificados o lineales. Dicho hidrocarburo comprende 1-20 átomos de carbono, y comprende preferentemente 1-12, por ejemplo 1-6, por ejemplo 1-4, por ejemplo 1-3, por ejemplo 1-2 átomos de carbono. El término incluye alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquinilo y arilo, como se indica a continuación.
- 10 El término "arilo" pretende indicar un radical de anillos carbocíclicos aromáticos que comprende 6-20 átomos de carbono, tales como 6-14 átomos de carbono, preferentemente 6-10 átomos de carbono, en particular anillos de 5 o 6 miembros, opcionalmente anillos carbocíclicos condensados con al menos un anillo aromático, tal como fenilo, naftilo, indenilo e indanilo.
- 15 El término "heteroarilo" pretende indicar radicales de anillos aromáticos heterocíclicos que comprenden 1-6 heteroátomos (seleccionados entre O, S y N) y 1-20 átomos de carbono, tales como 1-5 heteroátomos y 1-10 átomos de carbono, tales como 1-5 heteroátomos y 1-6 átomos de carbono, tales como 1-5 heteroátomos y 1-3 átomos de carbono, en particular anillos de 5 ó 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, u opcionalmente anillos bicíclicos condensados con 1-4 heteroátomos, y en el que al menos un anillo es aromático, por ejemplo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazinilo, isotiazolilo, benzoimidazolilo y benzofuranilo.
- 20 En el contexto de la presente invención, el término "alquilo" pretende indicar el radical obtenido cuando un átomo de hidrógeno se retira de un hidrocarburo. Dicho alquilo puede ser ramificado o lineal y puede comprender 1-20, preferentemente 1-12, tal como 1-6, tal como 1-4 átomos de carbono. El término incluye las subclases alquilo normal (n-alquilo), alquilo secundario y terciario, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.
- 25 El término "cicloalquilo" pretende indicar un radical cicloalcano saturado, incluyendo radicales policíclicos, tales como radicales bicíclicos o tricíclicos, comprendiendo 3-20 átomos de carbono, preferentemente 3-10 átomos de carbono, en particular 3-8 átomos de carbono, tales como 3-6 átomos de carbono, tales como 4-5 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo y adamantilo.
- 30 El término "cicloalquenilo" pretende indicar radicales de hidrocarburo cíclico no aromático mono-, di-, tri- o tetra insaturado, incluyendo radicales policíclicos, comprendiendo 3-20 átomos de carbono, comprendiendo normalmente 3-10 átomos de carbono, tales como 3-6 átomos de carbono, tales como 4-5- átomos de carbono, por ejemplo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2,2,1]heptenilo o biciclo[4,1,0]heptenilo.
- 35 El término "heterocicloalquilo" pretende indicar un radical cicloalcano como se ha definido anteriormente, comprendiendo 1-6 heteroátomos, preferentemente 1, 2 ó 3 heteroátomos, seleccionados entre O, N o S, por ejemplo piperidina, [1,3]dioxolano y [1,3]dioxol.
- 40 El término "heterocicloalquenilo" pretende indicar un radical cicloalquenilo como se ha definido anteriormente, incluyendo radicales policíclicos, opcionalmente condensados con anillos carbocíclicos, comprendiendo 1-6 heteroátomos, preferentemente 1-3 heteroátomos, seleccionados entre O, N o S, por ejemplo 1,6-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 4,5-dihidro-1H-[1,2,4]-triazolilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 1H-indazolilo, 1-H-pirazolilo o 4,5-dihidro-isoxazolilo.
- 45 El término "alquenilo" pretende indicar un radical hidrocarburo mono-, di-, tri-, tetra- o pentainsaturado, comprendiendo 2-10 átomos de carbono, en particular 2-6 átomos de carbono, tales como 2-4 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo.
- El término "alquinilo" pretenden indicar un radical hidrocarburo que comprende 1-5 triples enlaces C-C y 2-20 átomos de carbono, comprendiendo normalmente la cadena alcano 2-10 átomos de carbono, en particular 2-6 átomos de carbono, tales como 2-4 átomos de carbono, por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo.
- El término "halógeno" pretenden indicar un sustituyente del 7º grupo principal de la tabla periódica, tal como flúor, cloro, bromo y yodo.
- 50 El término "haloalquilo" pretenden indicar un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más átomos de halógeno como se ha definido anteriormente, por ejemplo flúor.
- El término "alcoxi" pretenden indicar un radical de la fórmula -OR', en la que R' es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.
- El término "amino" pretenden indicar un radical de la fórmula -NR<sub>2</sub>, en la que cada R representa independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo o arilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo -NH<sub>2</sub>, aminofenilo, metilamino, dietilamino, ciclohexilamino, -NH-fenilo, terc-butilamino o etilamino.

El término "alcoxicarbonilo" pretenden indicar un radical de la fórmula  $-C(O)-O-R'$ , en la que  $R'$  es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, etc.

El término "alquilarilo" pretenden indicar un radical de la fórmula  $-R'-Ar$ , en la que  $R'$  es alquilo como se ha definido anteriormente y  $Ar$  es arilo como se ha definido anteriormente.

- 5 El término "alquilheteroarilo" pretenden indicar un radical de la fórmula  $-R'-Het$ , en la que  $R'$  es alquilo como se ha definido anteriormente y  $Het$  es heteroarilo como se ha definido anteriormente.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar sales preparadas haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, tal como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico, acético, 2,2-dicloroacético, adípico, ascórbico, L-aspártico, L-glutámico, galactárico, láctico, maleico, L-málico, ftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutárico, glucónico, D-glucurónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, malónico, tartárico, bencenosulfónico, etano-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfámico o ácido fumárico. También pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I por reacción con una base adecuada, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de plata, amoníaco o similares, o aminas no tóxicas adecuadas, tales como alquilaminas inferiores, por ejemplo trietilamina, hidroxialquilaminas inferiores, por ejemplo 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina, cicloalquilaminas, por ejemplo dicitclohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo N,N'-dibenciletilendiamina y dibencilamina, o L-arginina o L-lisina. Las sales obtenidas por reacción con una base adecuada incluyen, pero sin limitación sales sódicas, sales de colina, sales de 2-(dimetilamino)-etanol, sales de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, sales de L-lisina, sales de N-(2-hidroxietil)-pirrolidina, sales de etanolamina, sales potásicas, sales de tetrabutilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de cetiltrimetilamonio, sales de tetrametilamonio, sales de tetrapropilamonio, sales de tris(hidroximetil)aminometano, sales de N-metil-D-glucamina, sales de plata, sales bencetonio y sales de trietanolamina.

El término "solvato" pretende indicar una especie formada por la interacción entre un compuesto, por ejemplo un compuesto de fórmula I, y un disolvente, por ejemplo alcohol, glicerol o agua, en la que dichas especies están en forma sólida. Cuando el disolvente es agua, dichas especies se denominan hidrato.

#### **Realizaciones de la presente invención**

En una o más realizaciones de la presente invención A es heteroarilo opcionalmente sustituido.

En una o más realizaciones de la presente invención A es piridilo opcionalmente sustituido.

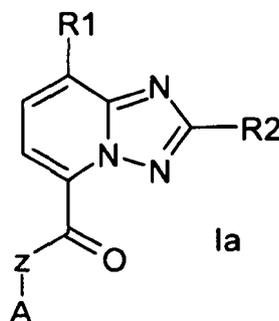
30 En una o más realizaciones de la presente invención A está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre cloro, flúor o bromo.

En una o más realizaciones de la presente invención A es 4-(3,5-dicloropiridilo).

En una o más realizaciones de la presente invención  $R_1$  es alcoxi  $C_{1-6}$  o halógeno.

En una o más realizaciones de la presente invención  $R_1$  es metoxi.

35 En una o más realizaciones de la presente invención el compuesto de fórmula general I es un compuesto de la fórmula general Ia



En una o más realizaciones de la presente invención Z es  $CH_2$ .

En una o más realizaciones de la presente invención  $R_2$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o cicloalquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido.

40 En una o más realizaciones de la presente invención  $R_2$  es ciclopropilo.

En una o más realizaciones de la invención,  $R_4$  es  $-C(O)NR_aR_b$ , en la que  $R_a$  y  $R_b$  son los dos hidrógeno, o uno de  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno y el otro es hidroxilo, alquilo, alquenoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o  $R_a$  y  $R_b$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo.

Pueden seleccionarse ejemplos de compuestos de fórmula I entre el grupo que consiste en

- 5 1-(2-Ciclopropil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-etanona (compuesto 101),  
 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona (compuesto 102),  
 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(2-furan-2-il-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona (compuesto 103),  
 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(2-hidroximetil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona (compuesto 105),  
 10 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(8-metoxi-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona (compuesto 107),  
 Ácido 1-{5-[2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico  
 (compuesto 108),  
 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{8-metoxi-2-[1-(morfolin-4-carbonil)-ciclopropil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-etanona  
 (compuesto 109),  
 15 Bencilamida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-  
 ciclopropanocarboxílico (compuesto 110),  
 Propilamida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazoto[1,5-a]piridin-2-il}-  
 ciclopropanocarboxílico (compuesto 111),  
 (Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-  
 ciclopropanocarboxílico (compuesto 112),  
 20 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-  
 ciclopropanocarboxílico (compuesto 113),  
 (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-  
 ciclopropanocarboxílico (compuesto 114),  
 (2,2-Dimetil-propil)-amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-  
 25 ciclopropanocarboxílico (compuesto 115),  
 Ciclopentilamida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-  
 ciclopropanocarboxílico (compuesto 116),  
 Isopropilamida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-  
 ciclopropanocarboxílico (compuesto 117),  
 30 Amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-  
 ciclopropanocarboxílico (compuesto 118),  
 2-(2-Cloro-fenil)-1-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona (compuesto 127),  
 1-(2-Ciclopropil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etanona (compuesto  
 128),  
 35 y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, N-óxidos o solvatos de los mismos.

En una o más realizaciones de la presente invención, los compuestos de la fórmula general I tienen un peso molecular por debajo de 800 Dalton, tal como por debajo de 750 Dalton, por ejemplo por debajo de 700 Dalton o por debajo de 650, 600, 550 o 500 Dalton.

40 En una o más realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente son útiles en terapia, tal como para el uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones dérmicas o trastornos de heridas cutáneas agudos o crónicos.

En una o más realizaciones de la presente invención, la enfermedad o afección dérmica se selecciona del grupo que consiste en trastornos de la piel proliferativos e inflamatorios, psoriasis, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel,  
 45 acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse en forma cristalina directamente por concentración a partir de un disolvente orgánico o por cristalización o recristalización a partir de un disolvente orgánico o mezcla de dicho disolvente y un codisolvente que puede ser orgánico o inorgánico, tal como agua. Los cristales pueden aislarse en forma esencialmente sin disolvente o como un solvato, tal como un hidrato. La invención abarca todas las modificaciones y formas cristalinas, y también mezclas de las mismas.  
 50

Los compuestos de fórmula I pueden o no comprender átomos de carbono (quirales) asimétricamente sustituidos que dan origen a la existencia de formas isoméricas, por ejemplo enantiómeros y posiblemente diastereómeros. La presente invención se refiere a todos los isómeros de este tipo, en forma pura o como mezclas de los mismos (por ejemplo, racematos). Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios de la presente invención pueden obtenerse por aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Las diversas formas isoméricas pueden separarse por procedimientos de separación física tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida usando fases estacionarias quirales. Los enantiómeros pueden separarse entre sí por la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con aminas ópticamente activas, tales como l-efedrina. Como alternativa, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas usando fases  
 55

- estacionarias quirales. Dichas formas estereoisoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoisoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal de que la reacción se produzca estereoselectivamente o estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por procedimientos de preparación estereoselectivos o estereoespecíficos. Estos procedimientos emplearán ventajosamente materiales de partida puros quirales.
- Los compuestos de la invención, opcionalmente en combinación con otros compuestos activos, pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones dérmicas, o trastornos de heridas cutáneas agudos o crónicos, en particular para el tratamiento de trastornos proliferativos e inflamatorios de la piel, psoriasis, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.
- Aparte de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales incluyendo mamíferos tales como caballos, ganado bovino, ovejas, cerdos, perros y gatos.
- Para su uso en terapia, los compuestos de la presente invención están normalmente en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, opcionalmente junto con uno o más compuestos terapéuticamente activos distintos, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el destinatario de la misma.
- Convenientemente, el principio activo comprende el 0,05-99,9 % en peso de la formulación.
- En forma de una unidad de dosificación, el compuesto puede administrarse una o más veces al día a intervalos apropiados, siempre dependiendo, no obstante, de la afección del paciente y de acuerdo con la prescripción realizada por el médico adjunto. Convenientemente, una unidad de dosificación de una formulación contiene entre 0,1 mg y 1000 mg, preferentemente entre 1 mg y 100 mg, tal como 5-50 mg de un compuesto de fórmula I.
- Una dosificación adecuada del compuesto de la invención dependerá, entre otros, de la edad y del estado del paciente, de la gravedad de la enfermedad a tratar y de otros factores bien conocidos para el médico adjunto. El compuesto puede administrarse por vía oral, parenteral o tópica de acuerdo con diferentes programas de dosificación, por ejemplo diariamente o con intervalos semanales. En general, una sola dosis estará en el intervalo de 0,01 a 400 mg/kg de peso corporal. El compuesto puede administrarse como un bolo (es decir, la dosis diaria completa se administra de una vez) o en dosis divididas dos o más veces al día.
- En el contexto de un tratamiento tópico puede ser más apropiado referirse a una "unidad de uso", que denota una sola dosis que puede administrarse a un paciente, y que puede manipularse y envasarse fácilmente, quedando como una dosis unitaria físicamente y químicamente estable que comprende el material activo como tal o una mezcla del mismo con diluyentes o vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos.
- La expresión "unidad de uso" en relación con un uso tópico significa una dosis unitaria, es decir, individual que puede administrarse tópicamente a un paciente en una aplicación por centímetro cuadrado del área infectada de 0,1 mg a 10 mg y, preferentemente, de 0,2 mg a 1 mg del principio activo en cuestión.
- También se prevé que en determinados regímenes de tratamiento, la administración con intervalos más prolongados, por ejemplo, un día sí y un día no, cada semana, o incluso con intervalos más prolongados pueda ser beneficiosa.
- Si el tratamiento implica la administración de otro compuesto terapéuticamente activo se recomienda consultar *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª Ed., J.G. Hardman and L.E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995, para dosificaciones útiles de dichos compuestos.
- La administración de un compuesto de la presente invención con uno o más compuestos activos distintos puede ser concomitantemente o de forma secuencial.
- Las formulaciones incluyen, por ejemplo, aquellas en una forma adecuada para la administración oral (incluyendo liberación sostenida o temporalizada), rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular e intravenosa), transdérmica, oftálmica, tópica, dérmica, nasal o bucal. La administración tópica de la formulación reivindicada es particularmente adecuada.
- Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma unitaria de dosificación y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia, por ejemplo, como se desvela en Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª ed., 2000. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos y, después, si es necesario, conformando el producto en la formulación

deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de unidades discretas como cápsulas, sobrecitos, comprimidos o grageas, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o de gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso, tal como etanol o glicerol; o en forma de una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. Dichos aceites pueden ser aceites comestibles tales como, por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas naturales o sintéticas tales como tragacanto, alginato, goma arábica, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómeros y polivinilpirrolidona. Los principios activos también pueden administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo del principio activo opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos obtenidos por compresión pueden prepararse por compresión, en una máquina adecuada, del principio o principios activos en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados mediante un aglutinante, tal como por ejemplo lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma arábica, goma tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares; un lubricante, tal como por ejemplo oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico o similares; un agente disgregante tal como, por ejemplo almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, crospovidona o similares, o un agente de dispersión, tal como polisorbato 80. Los comprimidos moldeados pueden prepararse por moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del principio activo en polvo y un vehículo adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte

Las formulaciones para administración rectal pueden estar en forma de supositorios, en los que el compuesto de la presente invención se mezcla con sólidos solubles o insolubles en agua de bajo punto de fusión tales como manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol o ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles, mientras que los elixires pueden prepararse usando palmitato de miristilo.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente un aceite estéril o una preparación acuosa de los principios activos, que es preferentemente isotónica con la sangre del destinatario, por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa isotónica o solución de tampón. La formulación puede esterilizarse convenientemente, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, adición de agente esterilizante a la formulación, irradiación de la formulación o calentamiento de la formulación. Formulaciones liposomales como se desvelan, por ejemplo, en la Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 9, 1994, también son adecuadas para su administración parenteral.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden presentarse como una preparación sólida estéril, por ejemplo, un polvo liofilizado, que se disuelve fácilmente en un disolvente estéril inmediatamente antes del uso.

Las formulaciones transdérmicas pueden estar en forma de un esparadrapo o un parche.

Las formulaciones adecuadas para administración oftálmica pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril de los principios activos, que pueden estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión microcristalina acuosa. También pueden usarse formulaciones liposomales o sistemas de polímeros biodegradables, por ejemplo, como se desvelan en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 2, 1989, para presentar el principio activo para su administración oftálmica.

Las formulaciones adecuadas para su administración tópica u oftálmica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicaciones, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite, tales como cremas, pomadas o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las composiciones para tratamiento oftálmico pueden contener además preferentemente una ciclodextrina.

Para la administración tópica, el compuesto de fórmula I puede estar normalmente presente en una cantidad del 0,01 al 20 % en peso de la composición, tal como del 0,1 % a aproximadamente el 10 %, pero también puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente el 50 % de la composición.

Las formulaciones adecuadas para administración nasal o bucal incluyen formulaciones en polvo, de autopropulsión y pulverización, tales como aerosoles y atomizadores. Dichas formulaciones se desvelan en mayor detalle, por ejemplo, en Modern Pharmaceutics, 2ª ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), páginas 427-432, Marcel Dekker, Nueva York; Modern Pharmaceutics, 3ª ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), páginas 618-619 y 718-721, Marcel Dekker, Nueva York y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 10, J. Swarbrick and J.C. Boylan (Eds), páginas 191-221, Marcel Dekker, Nueva York.

Además de los ingredientes mencionados anteriormente, las formulaciones de un compuesto de fórmula I pueden incluir uno o más ingredientes adicionales, tales como diluyentes, tampones, agentes saporíferos, colorantes, agentes tensioactivos, espesantes, conservantes, por ejemplo hidroxibenzoato de metilo (incluyendo antioxidantes),

agentes emulsionantes y similares.

Cuando el principio activo se administra en forma de sales con ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, las sales preferidas son, por ejemplo, fácilmente solubles en agua o ligeramente solubles en agua, para obtener un índice de absorción particular y apropiado.

- 5 La composición farmacéutica puede comprender además uno o más componentes activos distintos usados convencionalmente en el tratamiento de enfermedades o afecciones dérmicas, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en glucocorticoides, vitamina D y análogos de vitamina D, antihistamínicos, antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF), agentes anticolinérgicos, metilxantinas, agentes  $\beta$ -adrenérgicos, inhibidores de la COX-2, salicilatos, indometacina, flufenamato, naproxeno, timegadina, sales de oro, penicilamina, agentes de disminución del colesterol en suero, retinoides, sales de cinc, salicilazosulfapiridina e inhibidores de calcineurina.

10 La expresión "compuesto de fórmula I" como se usa en el presente documento pretende incluir compuestos de fórmula I.

### **Procedimientos de preparación**

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas de maneras bien conocidas para los expertos en materia de síntesis. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden prepararse usando las reacciones y técnicas indicadas a continuación junto con procedimientos conocidos en la técnica química orgánica sintética, o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la materia. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados, y adecuados para las transformaciones que se estén efectuando. También, en los procedimientos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamientos, se seleccionan para que sean condiciones convencionales para la reacción, que deberían reconocerse fácilmente por un experto en materia de síntesis orgánica. No todos los compuestos en una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los procedimientos descritos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la materia y pueden usarse procedimientos alternativos.

25 Los materiales de partida son conocidos, están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos sintéticos rutinarios bien conocidos para un experto en la materia.

### **Procedimientos generales, preparaciones y ejemplos**

- 30 Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  a 300 MHz y espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75,6 MHz o 151 MHz. Se citan valores de desplazamiento químico ( $\delta$ , en ppm) en el disolvente especificado en relación a patrones internos de tetrametilsilano ( $\delta = 0,00$ ), cloroformo ( $\delta = 7,25$ ) o deuteriocloroformo ( $\delta = 76,81$  para RMN de  $^{13}\text{C}$ ). El valor de un multiplete, tanto definido (doblete (d), triplete (t), cuadruplete (c)) como no (m) se da en el punto medio aproximado a menos que se cite un intervalo. (s a) indica singlete ancho. Los disolventes orgánicos usados fueron normalmente anhidros. Se realizó cromatografía sobre del de sílice 60 de Merck (0,040 - 0-063 mm). Las proporciones de disolvente indicadas se refieren a v:v a menos que se indique otra cosa.

Se usaron las siguientes abreviaturas de principio a fin:

DCM	diclorometano
DMF	N,N'-Dimetilformamida
40 DMSO	dimetilsulfóxido
Et	etilo
I	litro
LDA	litio diisopropilamida
LiHMDS	litio hexametildisilazida
45 m	mili
Me	metilo
RMN	resonancia magnética nuclear
THF	tetrahidrofurano
v	volumen

HPLC Preparativa/EM

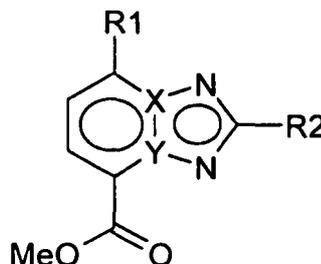
- 5 Se realizó HPLC preparativa/EM se realizó en un sistema APS de con dos bombas PP150 prep. de Shimadzu y un espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. Columna: Waters XTerra C-18, 150 mm x 19 mm, 5  $\mu$ m; sistema de disolventes: A = agua (ácido fórmico al 0,1 %) y B = acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %); caudal = 18 ml/min; procedimiento (10 min): Procedimiento de gradiente lineal yendo de B al 10 % a B al 100 % en 6 minutos y permaneciendo en B al 100 % durante 2 minutos más. Las fracciones se recogieron basadas en trazas iónicas de los iones pertinentes y señal de PDA (240-400 nm).

HPLC Analítica/EM

- 10 Se realizó HPLC analítica/EM en un sistema que consiste en un Waters 2795 HPLC, espectrómetro de masas Micromass ZQ, Waters 996 PDA. Columna: Waters XTerra C-18, 50 mm x 3,0 mm, 5  $\mu$ m; sistema de disolventes: A = agua:acetonitrilo 95:5 (ácido fórmico al 0,05 %) y B = acetonitrilo (ácido fórmico al 0,05 %); caudal = 1,0 ml/min; procedimiento (8 min): Procedimiento de gradiente lineal yendo de B al 10 % a B al 100 % en 6,0 minutos y permaneciendo en B al 100 % durante 1 minuto.

Procedimiento general de preparación:

- 15 Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los siguientes procedimientos generales:  
a) reacción de compuestos de la fórmula general II



II

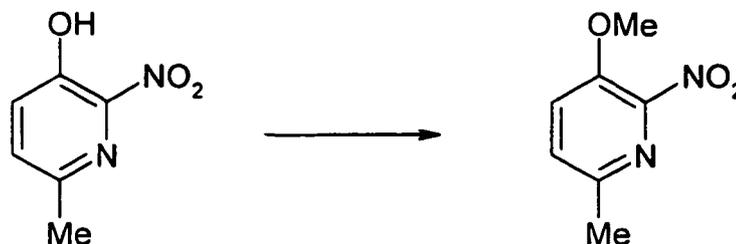
- 20 en la que R1, R2, X e Y se definen como se han descrito en el presente documento, con litio o carbaniones de magnesio generados a partir de A-Metilo, en el que A se define como se ha descrito en el presente documento, y una base adecuada, tal como LDA o LiHMDS, en un disolvente adecuado, tal como THF a temperaturas entre, por ejemplo, menos 78 °C a ta.

- 25 b) Reacción de compuestos de fórmula II con condiciones convencionales para hidrólisis de éster, tales como LiOH en una mezcla de THF y agua seguido de tratamiento del ácido carboxílico generado con (COCl)<sub>2</sub>, SOCl<sub>2</sub> o PCl<sub>5</sub>, en un disolvente adecuado, tal como DCM o tolueno, con o sin una cantidad catalítica de DMF a temperaturas entre 0 °C a 70 °C para proporcionar el cloruro de ácido correspondiente. Después de la evaporación del disolvente al vacío, se realiza condensación posterior del cloruro de ácido generado con aniones nitrógeno, generados por adición de una base adecuada, tal como NaH, LDA o LiHMDS, en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas de menos 78 °C a ta para dar A-NH<sub>2</sub>, en la que A se define como se ha descrito en el presente documento.

- 30 Se preparan materiales de partida de fórmula II de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos para un químico experto en materia de síntesis orgánica. Se preparan compuestos, en los que X es C e Y es N, por ejemplo mediante O-alkilación de 6-metil-2-nitro-piridin-3-ol disponible en el mercado con yoduros de alquilo, en presencia de una base adecuada, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Et<sub>3</sub>N, en un disolvente adecuado, tal como DMF, THF o DCM a temperaturas de ta a 100 °C, seguido de oxidación del grupo 6-metilo por un oxidante adecuado, tal como KMnO<sub>4</sub> en un disolvente adecuado, tal como agua a temperaturas de ta a 100 °C. El ácido carboxílico resultante se esterifica con MeI en presencia de una base adecuada, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Et<sub>3</sub>N, en un disolvente adecuado, tal como DMF, THF o DCM a temperaturas de ta a 100 °C (el total de las tres etapas está de acuerdo con procedimientos bibliográficos bien conocidos, por ejemplo Tet. Lett. (1995), 36, 5319-22). Después, el grupo nitro se reduce mediante un agente reductor adecuado, tal como SnCl<sub>2</sub> en DMF o Fe en condiciones ácidas en un disolvente adecuado, tal como AcOH a temperaturas de ta a 100 °C (J. Org. Chem. (2000), 65, 2847-50). Las 2-amino piridinas resultantes se amidan con N en el nitrógeno de piridina usando O--mesitilensulfonil hidroxilamina y después se tratan con aldehídos para formar los heterociclos de 1,2,4-trizolo-[1,5,a]-piridina deseados de acuerdo con procedimientos conocidos (Tet. Lett. (2003), 44, 1675-78).

**Ejemplos**Preparación 1 (compuesto 201)

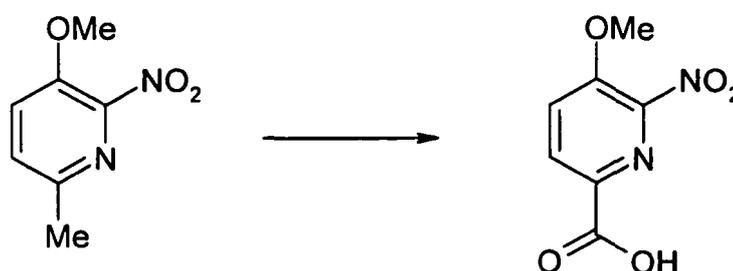
3-Metoxi-6-metil-2-nitro-piridina



- 5 Se trató 6-metil-2-nitro-piridin-3-ol disponible en el mercado (Aldrich) (5,09 g, 33 mmol) en acetona (50 ml) con  $K_2CO_3$  (5,47 g, 39,6 mmol) y MeI (3,09 ml, 49,5 mmol). La suspensión de color naranja se calentó a 50 °C durante 90 horas. Después de la evaporación del disolvente al vacío, la mezcla en bruto se trató con NaOH 1 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo 3-metoxi-6-metil-2-nitro-piridina en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7,42 (1H, d), 7,36 (1H, d), 3,94 (3H, s), 2,53 (3H, s).  
CL/EM: (m/z) 169,2 (MH $^+$ ); TR = 2,35 min; pureza (UV) = 100 %

Preparación 2 (compuesto 202)

Ácido metoxi-6-nitro-piridin-2-carboxílico



- 15 A  $KMnO_4$  (31,2 g, 62,2 mmol) disuelto en agua (400 ml) se le añadió 3-metoxi-6-metil-2-nitro-piridina obtenida en la preparación 1. La mezcla se calentó a 75 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de celite y el celite se lavó con más cantidad de agua (200 ml). La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y se trató en porciones con HCl 2 N (70 ml) y salmuera (100 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo ácido 5-metoxi-6-nitro-piridin-2-carboxílico en forma de un sólido de color ligeramente amarillo.
- 20

RMN  $^1H$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  = 8,37 (1H, d), 7,93 (1H, d), 4,06 (3H, s).CL/EM: (m/z) 199,1 (MH $^+$ ); TR = 1,80 min ; pureza (UV) = 100 %Preparación 3 (compuesto 203)

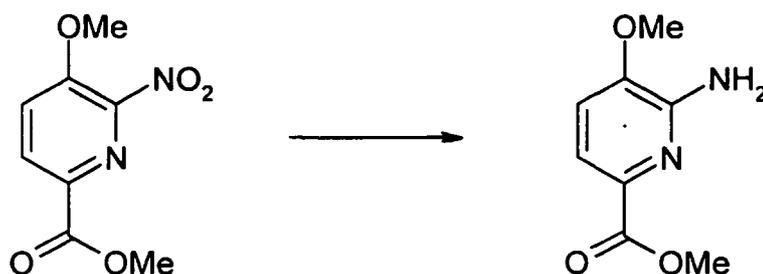
- 25 Éster metílico del ácido metoxi-6-nitro-piridin-2-carboxílico



- 5 Se trató ácido 5-metoxi-6-nitro-piridin-2-carboxílico obtenido en la preparación 2 (2,54 g, 12,8 mmol) en DMF (25 ml) con  $K_2CO_3$  (2,2 g, 15,9 mmol) y MeI (1,2 ml, 19,2 mmol). La suspensión de color naranja se calentó a 50 °C durante 48 horas. Después de la evaporación del disolvente al vacío, la mezcla en bruto se trató con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2,75 g de un producto en bruto. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando EtOAc en heptano como eluyente. Se obtuvo éster metílico del ácido 5-metoxi-6-nitropiridin-2-carboxílico en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8,36 (1H, d), 7,59 (1H, d), 4,05 (3H, s), 4,00 (3H, s).

Preparación 4 (compuesto 204)

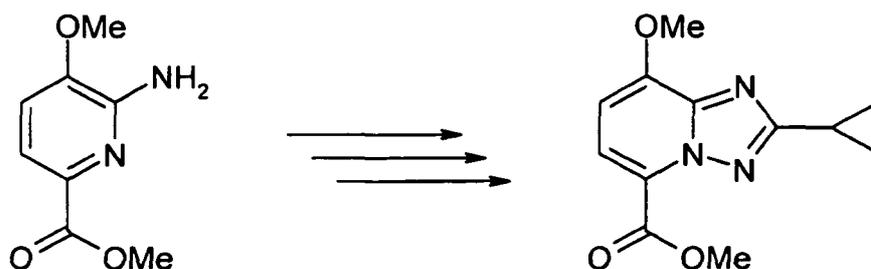
- 10 Éster metílico del ácido 6-amino-5-metoxi-piridin-2-carboxílico



- 15 Se mezclaron éster metílico del ácido 5-metoxi-6-nitro-piridin-2-carboxílico obtenido en la preparación 3 (1,11 g, 5,25 mmol) y Fe (1,76 g, 31,5 mmol) en ácido acético (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 min. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción de color amarillo a ta, el disolvente se retiró al vacío y después se añadió a  $NaHCO_3$  (sat., 100 ml). El producto se extrajo con EtOAc (5 x 60 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo éster metílico del ácido 6-amino-5-metoxi-piridin-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  = 7,33 (1H, d), 7,09 (1H, d), 6,07 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,77 (3H, s). RMN  $^{13}C$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  = 165,8, 150,8, 145,7, 136,6, 115,7, 114,6, 55,9, 51,9,

- 20 Preparación 5 (compuesto 205)

Éster metílico del ácido 2-ciclopropil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico

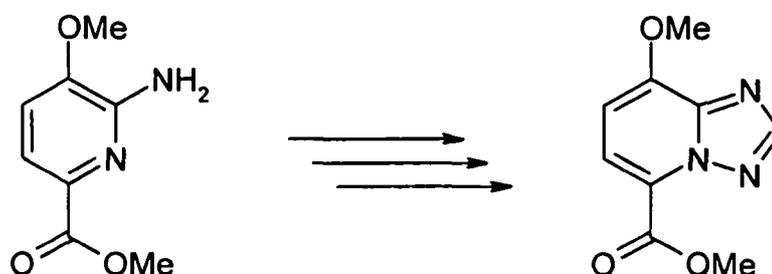


- 25 Se mezclaron O-mesitilsulfonilacetohidroxamato de etilo (180 mg, 0,63 mmol) y dioxano (120  $\mu$ l) en una atmósfera de argón. La suspensión se enfrió sobre hielo y se trató con  $HClO_4$  al 70 % (72  $\mu$ l). Después de 15 min a 0 °C, se añadió agua enfriada con hielo (2 ml) y el precipitado de color blanco se filtró y se lavó con más cantidad de agua enfriada con hielo. El precipitado se disolvió de nuevo en DCM (2 ml), véase J. Org. Chem. (1973), 38,1239. La solución se añadió a éster metílico del ácido 6-amino-5-metoxi-piridin-2-carboxílico obtenido en la preparación 4 (100 mg, 0,549 mmol) en DCM (1 ml). La solución de color ligeramente amarillo se agitó a ta durante 90 minutos y después se trató con terc-butil metil éter (1,5 ml). El precipitado de color blanco formado se filtró para proporcionar
- 30 151 mg de un sólido de color blanco, que se disolvió de nuevo en dioxano (5 ml) y se trató con ciclopropano carboxaldehído (36,9  $\mu$ l) y se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se trató con KOH 1 N (380  $\mu$ l) en MeOH (2 ml) y se dejó a ta durante 17 horas. El disolvente se evaporó al vacío y después se añadió a  $NaHCO_3$  (sat., 4 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando EtOAc en heptano como eluyente. Se obtuvo éster metílico del ácido 2-ciclopropil-8-metoxi-
- 35 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7,70 (1H, d), 6,75 (1H, d), 4,09 (3H, s), 4,02 (3H, s), 2,35 (1H, m), 1,22 (2H, m), 1,07 (2H, m). CL/EM: (m/z) 248,2 (MH+); TR = 2,12 min ; pureza (UV) = 100 %

El procedimiento descrito en la Preparación 5 se usó con otros carbaldeídos:

Preparación 6 (compuestos 206)

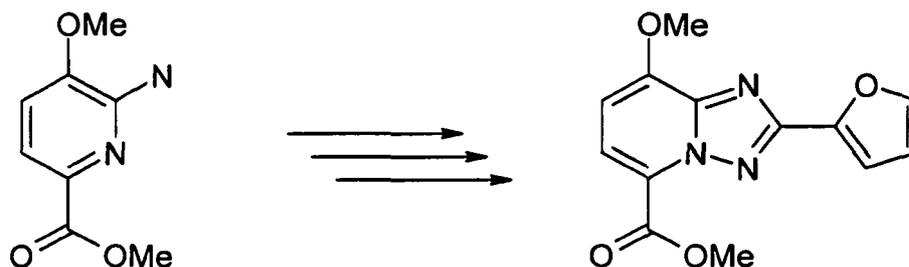
Éster metílico del ácido 8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico



- 5 CL/EM: (m/z) 208,2 (MH<sup>+</sup>); TR = 1,62 min; pureza (UV) = 100 %  
Aldehído: Paraformaldehído

Preparación 7 (compuesto 207)

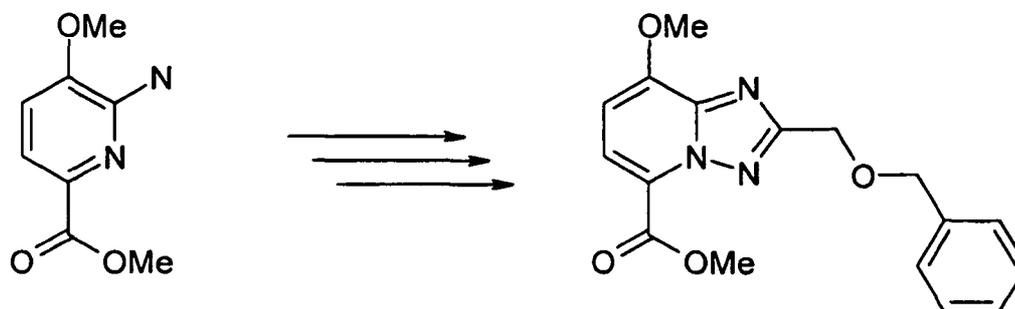
Éster metílico del ácido 2-furan-2-il-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico



- 10 CL/EM: (m/z) 274,2 (MH<sup>+</sup>); TR = 2,37 min ; pureza (UV) = 100 %  
Aldehído: Furan-2-ilcarbaldehído

Preparación 8 (compuesto 208)

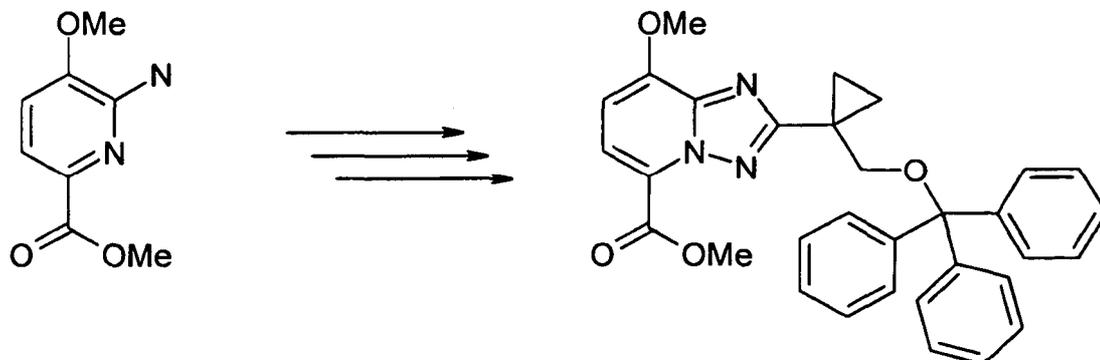
Éster metílico del ácido 2-benciloximetil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico



- 15 CL/EM: (m/z) 328,3 (MH<sup>+</sup>); TR = 2,96 min; pureza (UV) = 100 %  
Aldehído: Benciloxi-acetaldehído

Preparación 9 (compuesto 209)

Éster metílico del ácido 8-metoxi-2-(1-tritiloximetil-ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico

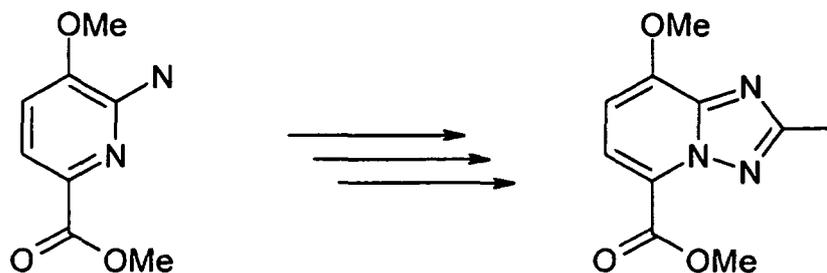


5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,70 (1H, d), 7,51 (6H, d), 7,26 (9H, m), 6,75 (1H, d), 4,09 (3H, s), 3,97 (3H, s), 3,67, (2H, s), 1,39 (2H, m), 1,05 (2H, m).

Aldehído: 1-Tritiloximetil-ciclopropanocarbaldehído obtenido en la preparación 13,

Preparación 10 (compuesto 210)

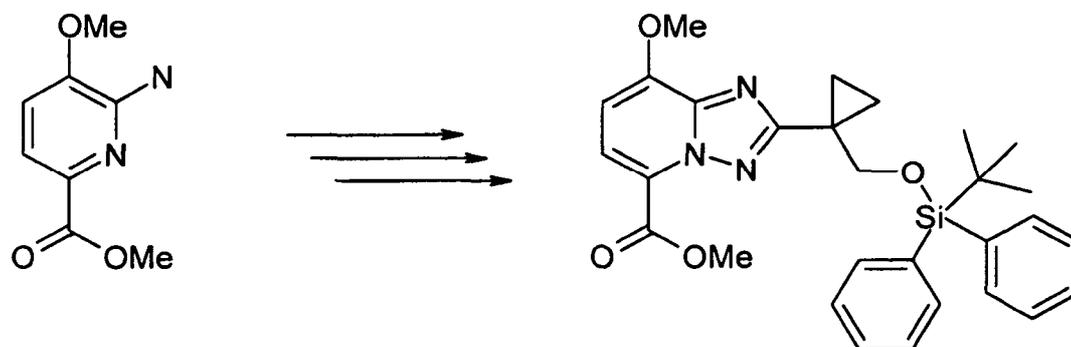
Éster metílico del ácido 8-metoxi-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico



10 CL/EM: (m/z) 222,3 (MH<sup>+</sup>); TR = 1,67 min; pureza (UV) = 100 %  
Aldehído: Acetaldehído

Preparación 11 (compuesto 211)

Éster metílico del ácido 2-[1-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-ciclopropil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico

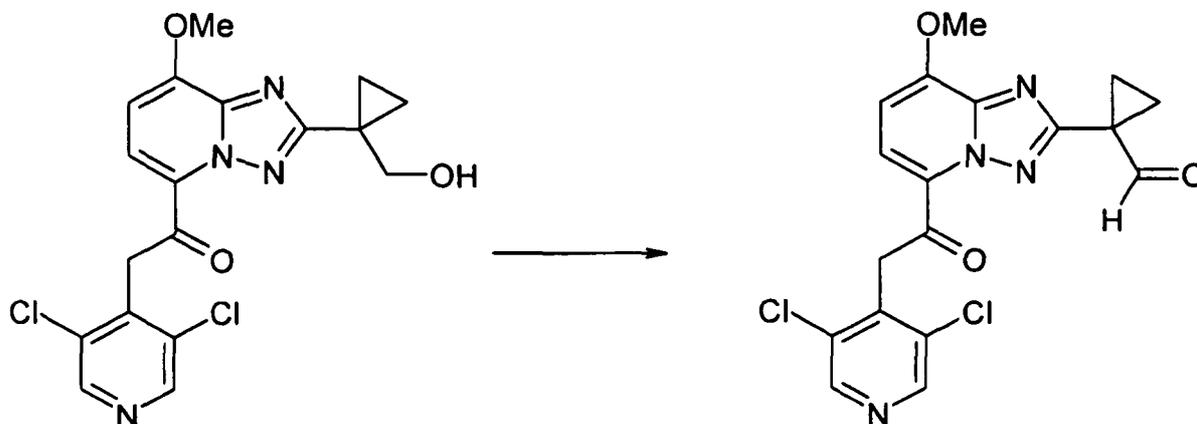


15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,68 (5H, m), 7,37 (6H, m), 6,73 (1H, d), 4,35, (2H, s), 4,07 (3H, s), 3,96 (3H, s), 1,36 (2H, m), 1,26 (2H, m), 1,02 (9H, s).  
CL/EM: (m/z) 516,5 (MH<sup>+</sup>); TR = 5,74 min; pureza (UV) = 100 %

Aldehído: 1-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-ciclopropanocarbaldehído obtenido en la preparación 14

Preparación 12 (compuesto 212)

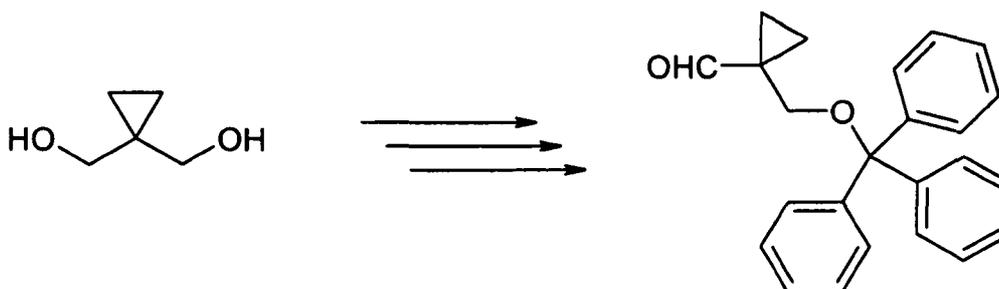
1-{5-[2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclopropanocarbaldehído



- 5 Se disolvió 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[2-(1-hidroximetil-ciclopropil)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-etanona obtenida en el ejemplo 6 (154 mg, 0,38 mmol) en DCM (5 ml) y se trató con NaHCO<sub>3</sub> (127 mg, 1,51 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (321 mg, 0,756 mmol). La suspensión se agitó durante 30 min a ta y después se trató con a 50 ml de una mezcla 1:1 de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (sat., ac.) y NaHCO<sub>3</sub> (sat., ac.). Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento 156 mg de un sólido de color ligeramente amarillo, que se usó sin purificación adicional.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ = 10,59 (1H, s), 8,54 (2H, s), 7,84 (1H, d), 6,94 (1H, d), 5,16 (2H, s), 4,17 (3H, s), 1,89 (4H, m).  
CL/EM: (m/z) 405,2 (MH<sup>+</sup>); TR = 3,52 min; pureza (UV) = 100 %

Preparación 13 (compuesto 213)

- 15 1-Tritiloximetil-ciclopropanocarbaldehído



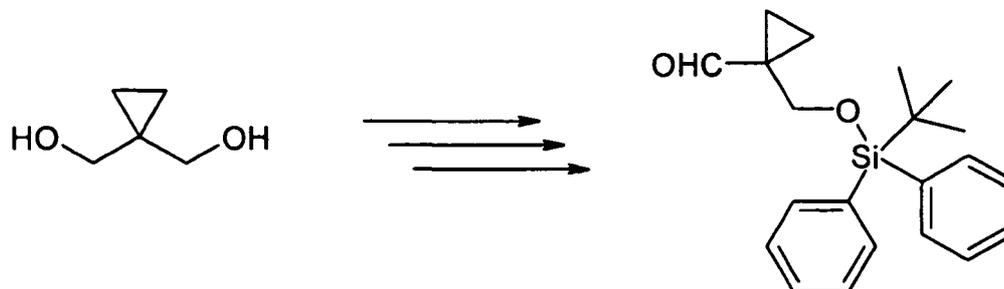
- 20 Se disolvió 1,1-bis(hidroximetil)ciclopropano (1,23 g, 12 mmol) en DCM (12 ml) y trietilamina (0,669 ml, 4,8 mmol). Se añadió cloruro de tritilo (1,12 g, 4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a ta durante 5 días. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua (50 ml) se añadió y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento 1,47 g de un aceite de color ligeramente amarillo, que se usó sin purificación adicional.

- 25 Se mezclaron dicromato de piridinio (1,5 g, 4 mmol) y DCM (6 ml) y se añadió una solución del material en bruto obtenido anteriormente (0,689 g, 2 mmol) disuelto en DCM (2 ml). La suspensión se dejó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió de nuevo en tolueno (10 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió de nuevo en tertbutilmetil éter (10 ml), se filtró a través de celite y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar 665 mg de un aceite de color amarillo. Se purificaron 440 mg de este aceite por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando EtOAc (8 %) en heptano como eluyente. Rendimiento 0,295 g de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ = 9,15 (1H, s), 7,45-7,23 (15H, m), 7,41 (6H, m), 3,38 (2H, s), 1,20 (2H, m), 1,04 (2H, m).

## Preparación 14 (compuesto 214)

1-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-ciclopropanocarbaldehído

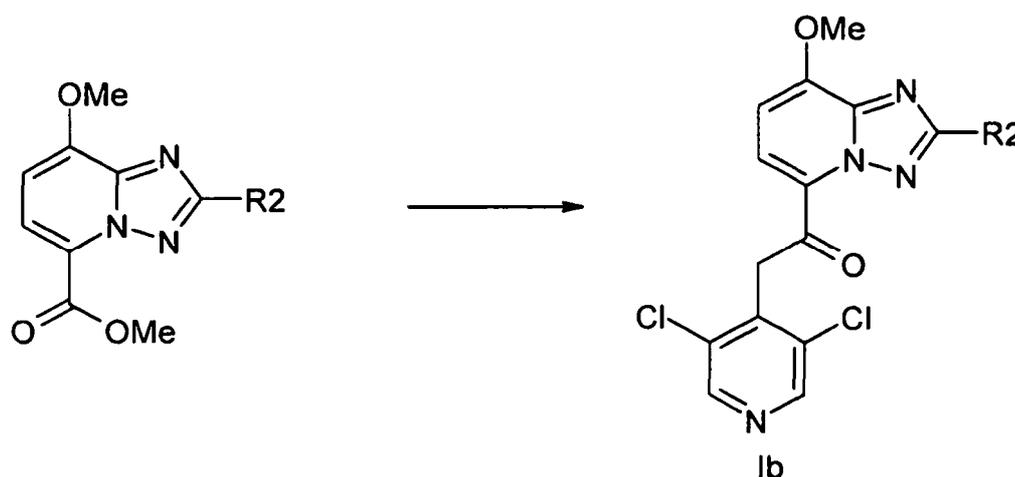


5 Se disolvió 1,1-Bis(hidroxiometil)ciclopropano (5,44 g, 53,3 mmol) en DCM (53 ml) y trietilamina (1,98 ml, 21,4 mmol). Se añadió cloruro de difeniltercbutilsililo (4,89 g, 17,8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a ta durante 2,5 horas. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió EtOAc (50 ml) y la mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento 6,62 g de un aceite de color ligeramente amarillo, que se usó sin purificación adicional.

10 Se enfriaron cloruro de oxalilo (2,04 g, 16,1 mmol) y DCM (36 ml) a -78 °C y se trataron con DMSO (2,29 ml) en DCM (3 ml). La solución incolora se agitó durante 10 min y después se trató gota a gota con una solución del producto en bruto obtenido anteriormente (4,75 g, 14 mmol) disuelto en DCM (10 ml). La suspensión de color blanco se dejó durante 30 minutos y después se trató gota a gota con trietilamina (7,47 ml, 53,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó durante 20 minutos más, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se llevó a ta y se agitó durante 20 minutos a ta. La suspensión se mezcló con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4,9 g de un aceite de color amarillo. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando EtOAc (0 a 4 %) en heptano como eluyente. Rendimiento 4,41 g de un aceite incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ = 9,11 (1H, s), 7,66 (4H, d), 7,41 (6H, m), 3,95 (2H, s), 1,14 (2H, m), 1,10 (2H, m), 1,04 (9H, s).

20 Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula Ib, en la que R2 es como se ha definido en el presente documento:



25 Un derivado de éster metílico del ácido 8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico de las preparaciones descritas anteriormente (0,137 mmol) se mezcló con 3,5-dicloro-4-metil-piridina (0,164 mmol) en THF seco (1 ml). La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y se trató gota a gota con bis(trimetilsilil)amida de litio (0,27 ml de una solución 1 M). Después de 30 min. el baño de refrigeración se retiró y la suspensión se dejó a ta durante 18 horas. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl (sat., 1 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 1 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando EtOAc en heptano como eluyente.

**Ejemplo 1 (compuesto 101)**

1-(2-Ciclopropil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-etanona

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,53(2H, s), 7,75 (1H, d), 6,85 (1H, d), 5,17 (2H, s), 4,12(3H, s), 2,33 (1H, m), 1,21 (2H, m), 1,14 (2H, m)

5 CL/EM: (m/z) 377,1 (MH<sup>+</sup>); TR = 3,65 min ; pureza (UV) = 100 %

Material de partida: Éster metílico del ácido 2-ciclopropil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico de la preparación 5

**Ejemplo 2 (compuesto 102)**

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,70 (2H, s), 8,69 (1H, s), 7,96 (1H, d), 7,27 (1H, d), 5,14 (2H, s), 4,12 (3H, s)

Material de partida: Éster metílico del ácido 8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico obtenido en la preparación 6

**Ejemplo 3 (compuestos 103)**

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(2-furan-2-il-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,70 (2H, s), 7,95 (2H, m), 7,28 (2H, m), 6,73 (1H, dd), 5,17 (2H, s), 4,13 (3H, s)

Material de partida: Éster metílico del ácido 2-furan-2-il-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico obtenido en la preparación 7

**Ejemplo 4 (compuesto 104)**

1-(2-Benciloximetil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-etanona

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,54 (2H, s), 7,86 (1H, d), 7,42 (2H, d), 7,33 (1H, t), 7,27 (2H, d), 6,92 (1H, d), 5,17 (2H, s), 4,92 (2H, s), 4,79 (2H, s), 4,16 (3H, s)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ = 186,4, 162,8, 152,6, 147,3, 146,2, 140,6, 137,6, 133,5, 129,6, 128,4, 128,0, 127,8, 119,9, 105,5, 73,2, 65,5, 56,9, 45,5,

25 Material de partida: Éster metílico del ácido 2-benciloximetil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico obtenido en la preparación 8

**Ejemplo 5 (compuesto 105)**

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(2-hidroximetil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,54 (2H, s), 7,87 (1H, d), 6,95 (1H, d), 5,14 (2H, s), 5,04 (2H, m), 4,17(3H, s), 2,56(1H, s a).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ = 186,2, 165,0, 152,4, 147,3, 146,2, 140,5, 133,4, 129,6, 119,9, 105,7, 58,9, 56,9, 45,4

30 Material de partida: Éster metílico del ácido 2-benciloximetil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico obtenido en la preparación 8

Comentario: Después usar el procedimiento general para generar el compuesto 104 obtenido en el ejemplo 104 el compuesto final se obtuvo por desbencilación usando yodotrimetilsilano (25 equiv.) en diclorometano (ta durante 16 h) seguido tratamiento convencional y purificación por columna de sílice usando EtOAc en heptano como eluyente.

**Ejemplo 6 (compuesto 106)**

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-[2-(1-hidroximetil-ciclopropil)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-etanona

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 186,6, 167,6, 151,4, 145,2, 140,8, 132,8, 128,4, 119,1, 106,3, 62,9, 56,7, 44,3, 21,8, 12,9

Material de partida: Éster metílico del ácido 8-metoxi-2-(1-tritiloximetil-ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico de la preparación 9

40 Comentario: Después usar el procedimiento general para generar el compuesto de tritilo protegido, el compuesto final se obtuvo por destritilación usando ácido trifluoroacético (45 equiv.) en diclorometano (ta durante 1 h) seguido de tratamiento convencional y purificación por columna de sílice usando EtOAc en heptano como eluyente.

**Ejemplo 7 (compuesto 107)**

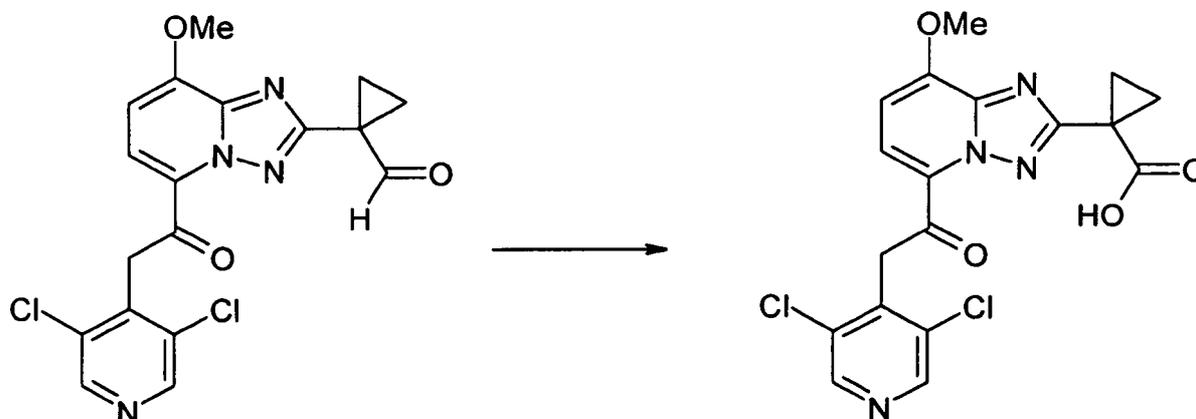
2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(8-metoxi-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,69 (2H, s), 7,88 (1H, d), 7,22 (1H, d), 5,10 (2H, s), 4,09 (3H, s), 2,56 (3H, s). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 186,3, 161,9, 151,6, 147,1, 145,4, 140,6, 132,7, 128,4, 119,5, 106,3, 56,9, 44,2, 14,2

Material de partida: Éster metílico del ácido 8-metoxi-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico obtenido en la preparación 10

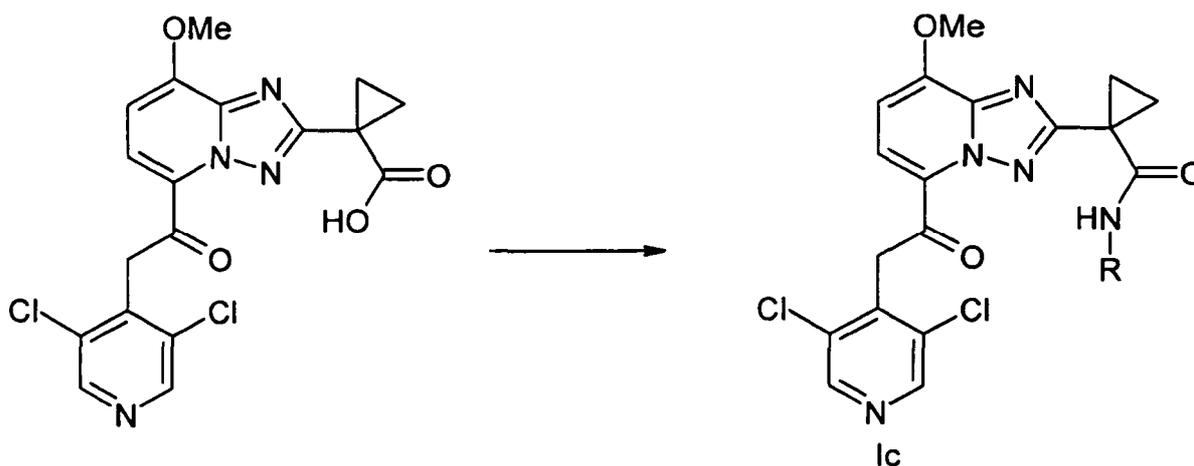
**Ejemplo 8 (compuesto 108)**

Ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico



- 5 Se mezcló 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclopropanocarbaldehído de la preparación 12 (130 mg, 0,32 mmol) con tBuOH (20 ml) y agua (4 ml). La mezcla de reacción se trató con dihidrogenofosfato sódico (119 mg, 0,99 mmol), 2-metil-2-buteno (0,187 ml, 1,77 mmol) y clorito sódico (tec. ~80 %, 65 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se dejó durante 2 h a ta y después se evaporó a ~5 ml. Se añadió salmuera (15 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 223 mg de un sólido de color amarillo. El producto en
- 10 bruto se trató con éter dietílico (2 ml) y se filtró para proporcionar 120 mg de un sólido de color ligeramente amarillo.  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 12,75 (1H, s a), 8,69 (2H, s), 7,91 (1H, d), 7,24 (1H, d), 5,10 (2H, s), 4,10(3H, s), 1,57 (2H, m), 1,50 (2H, m).  
 RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 186,2, 173,0, 163,8, 151,7, 147,1, 145,0, 140,6, 132,7, 128,4, 120,1, 106,4, 56,9, 44,1, 23,1, 15,9,  
 15 CL/EM: (m/z) 421,2 (MH<sup>+</sup>); TR = 3,08 min; pureza (UV) = 100 %

Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula Ic, en la que R es como se ha definido en el presente documento:



- 20 Se disolvió ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico (0,06 mmol) obtenido en el ejemplo 8 en DMF seca (0,3 ml). Se añadió trietilamina (0,18 mmol) y HATU (0,09 mmol) seguido de una amina primaria o secundaria (0,09 mmol). La mezcla de reacción se dejó a ta durante 16 horas. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 1 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1 ml) y salmuera (1 ml), y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Los compuestos puros se obtuvieron disolviendo de nuevo la mezcla de reacción
- 25 en DMSO seguido de purificación por HPLC preparativa convencional.

Usando este procedimiento se obtuvieron los siguientes compuestos:

**Ejemplo 9 (compuesto 109)**

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{8-metoxi-2-[1-(morfolin-4-carbonil)-ciclopropil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-etanona

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 186,3, 167,1, 165,0, 151,5, 147,2, 145,3, 140,4, 132,7, 128,5, 119,5, 106,8, 65,8, 56,8, 46,1, 44,2, 42,1, 24,4, 16,0

5 CL/EM: (m/z) 490,3 (MH+); TR = 2,83 min ; pureza (UV) = 100 %  
Amina: Morfolina

**Ejemplo 10 (compuesto 110)**

Bencilamida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico

10 CL/EM: (m/z) 510,3 (MH+); TR = 3,86 min ; pureza (UV) = 94 %  
Amina: Bencilamina

Bencilamida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico

**Ejemplo 11 (compuesto 111)**

15 Propilamida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 186,3, 169,0, 164,3, 151,6, 147,2, 144,9, 140,6, 132,7, 128,5, 119,9, 106,8, 56,9, 44,1, 40,9, 23,6, 22,3, 17,4, 11,2

20 CL/EM: (m/z) 462,3 (MH+); TR = 3,55 min ; pureza (UV) = 94 %  
Amina: 1-Propilamina

**Ejemplo 12 (compuesto 112)**

(Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico

25 CL/EM: (m/z) 511,3 (MH+); TR = 2,63 min; pureza (UV) = 100 %  
Amina: Piridin-2-il-metilamina

**Ejemplo 13 (compuesto 113)**

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico

30 CL/EM: (m/z) 511,3 (MH+); TR = 2,46 min ; pureza (UV) = 89 %  
Amina: Piridin-3-il-metilamina

**Ejemplo 14 (compuesto 114)**

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico

35 CL/EM: (m/z) 511,3 (MH+); TR = 2,35 min ; pureza (UV) = 100 %  
Amina: Piridin-4-il-metilamina

**Ejemplo 15 (compuesto 115)**

(2,2-Dimetil-propil)-amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico

40 CL/EM: (m/z) 490,4 (MH+); TR = 4,16 min ; pureza (UV) = 100 %  
Amina: 2,2-Dimetil-propilamina

**Ejemplo 16 (compuesto 116)**

Ciclopentilamida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico

45 RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 186,1, 168,3, 164,4, 151,6, 147,2, 144,7, 140,5, 132,7, 128,3, 119,9, 106,8, 57,0, 50,8, 44,1, 32,2, 23,6, 23,3, 18,1

CL/EM: (m/z) 488,3 (MH+); TR = 3,83 min; pureza (UV) = 100 %  
Amina: Ciclopentilamina

**Ejemplo 17 (compuesto 117)**

Isopropilamida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico

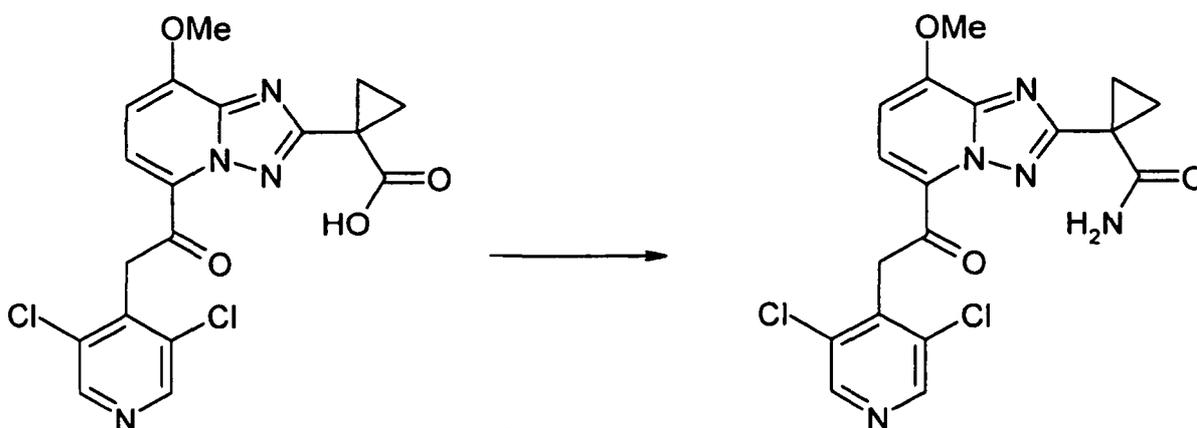
RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 186,2, 167,9, 164,3, 151,6, 147,2, 144,8, 140,5, 132,7, 128,4, 119,8, 106,8, 56,9, 44,2, 40,9, 23,6, 22,2, 17,8

CL/EM: (m/z) 460,3 (MH<sup>+</sup>); TR = 3,51 min ; pureza (UV) = 100 %

Amina: Isopropilamina

**Ejemplo 18 (compuesto 118)**

Amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico



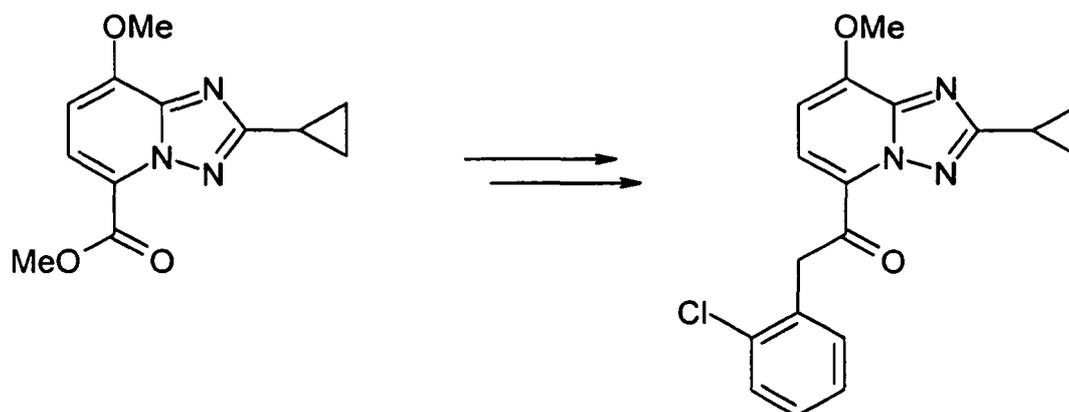
Se disolvió ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico (0,05 mmol) obtenido en el ejemplo 8 en DCM (0,2 ml) y una gota de DMF. Cloruro de oxalilo (0,0047 ml, 0,055 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a ta durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se disolvió de nuevo en 1,4-dioxano (0,2 ml) y se trató con amoniaco (conc., 0,05 ml). La mezcla de reacción se dejó a ta durante 4 horas y después se evaporó al vacío. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac. sat., 2 ml) y los productos orgánicos se extrajeron con DCM (3 x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 19,7 mg de compuesto en bruto. El compuesto puro se obtuvo por trituración del producto en bruto con EtOAc. Se obtuvieron 13,6 mg de producto puro en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 186,4, 171,4, 164,6, 151,7, 147,3, 145,1, 140,8, 132,9, 128,5, 120,2, 106,9, 57,1,43,9, 23,4, 17,9,

CL/EM: (m/z) 420,1 (MH<sup>+</sup>); TR = 2,90 min ; pureza (UV) = 100 %

**Ejemplo 27 (compuesto 127)**

2-(2-Cloro-fenil)-1-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona



25

Se disolvió éster metílico del ácido 2-ciclopropil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico (24,7 mg, 0,1 mmol) obtenido de la preparación 5 en THF seco (0,25 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a -10 °C y se trató gota a gota con cloruro de 2-clorobencilmagnesio (0,375 ml de una solución 0,25 M). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y después se llevó a temperatura ambiente y se dejó durante 1 hora y media. La

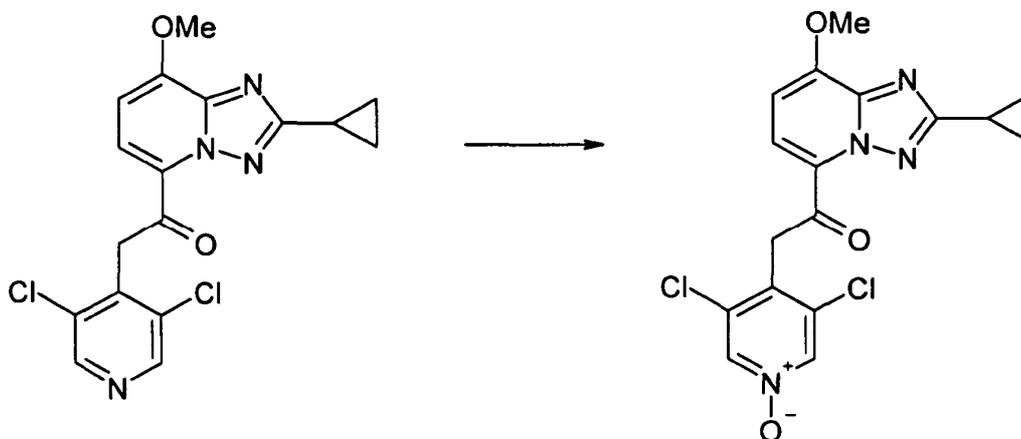
5 reacción se enfrió a -10 °C, se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl (sat., 0,2 ml) y agua (1 ml) y los productos orgánicos se extrajeron con DCM (3 x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando EtOAc (2 a 4 %) en heptano como eluyente para proporcionar 9,8 mg del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ = 190,0, 168,3, 151,3, 134,7, 133,1, 131,9, 130,1, 129,4, 128,6, 126,8, 118,1, 105,1, 56,6, 47,8, 9,5, 9,2

CL/EM: (m/z) 340,3 (MH<sup>+</sup>); TR = 4,03 min ; pureza (UV) = 100 %

### Ejemplo 28 (compuesto 128)

1-(2-Ciclopropil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etanona



15 Se disolvió 1-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-etanona (12,3 mg, 0,033 mmol) obtenida en el ejemplo 1 en DCM seco (0,25 ml). Se añadió metiltrioxorenio (4,1 mg, 0,016 mmol) seguido de peróxido de hidrógeno (0,002 ml, 0,066 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió MnO<sub>2</sub> (0,8 mg, 0,009 mmol). Después de 2 minutos, la mezcla de reacción se filtró y la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El producto en bruto se disolvió de nuevo en DMSO (0,4 ml). El producto puro se por purificación

20 HPLC preparativa convencional.  
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ = 186,4, 168,5, 152,0, 145,9, 137,5, 134,3, 131,5, 129,0, 118,9, 105,2, 56,8, 44,7, 9,5, 9,4

### Ejemplo 29

Ensayo de PDE4

25 La PDE4 recombinante humana (Nº acceso Gene bank NM\_006203) se incubó durante 1 hora con el compuesto de ensayo a concentraciones de hasta 10 μM, con AMPc (1 x 10<sup>-5</sup> M) y con una baja cantidad (0,021 MBq) de AMPc marcado radiactivamente. Al final de la incubación, la escisión del sustrato se evaluó por la unión del producto de AMP a perlas de SPA, que generan quimioluminiscencia cuando están unidas al indicador radiactivo. El producto de AMP inhibía la unión del indicador radiactivo a las perlas y se competía con la señal luminiscente. Los resultados se calcularon como las concentraciones molares que daban como resultado una inhibición del 50 % de la escisión de

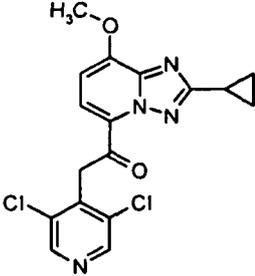
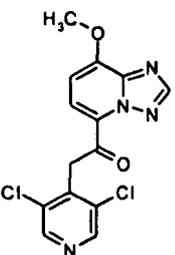
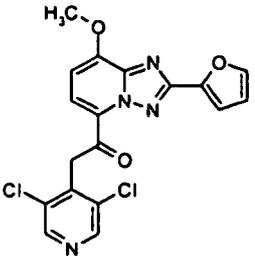
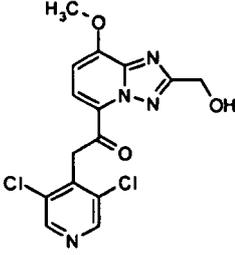
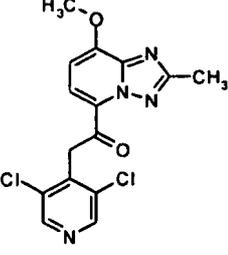
30 sustrato en comparación con muestras de control, y se expresan como CI<sub>50</sub> (nM) en la tabla a continuación.

### Ejemplo 30

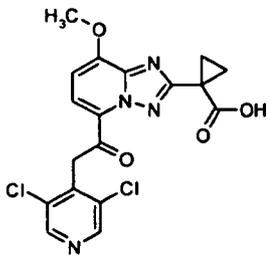
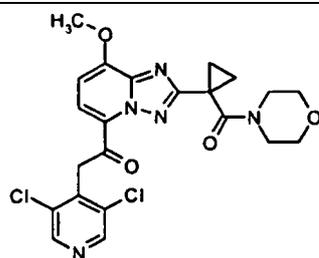
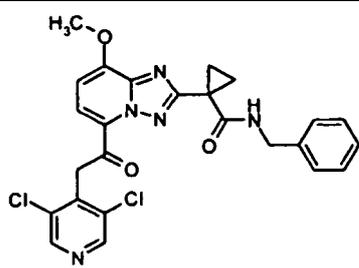
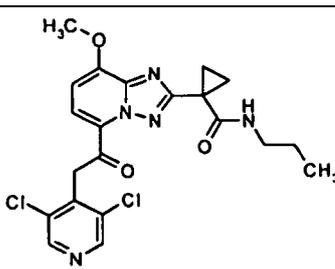
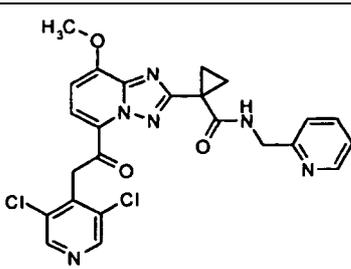
Liberación de TNFα

35 Se aislaron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) a partir de capas leucoplaquetarias. La sangre se mezcló con solución salina a una proporción de 1:1 y las PBMC se aislaron mediante el uso de tubos Lymphoprep TM (Nycomed, Noruega). Las PBMC se suspendieron en RPMI1640 con suero fetal de ternera al 2 % (FCS), pen/estrep y L-glutamina 2 mM a una concentración de 5 x 10<sup>5</sup> c/ml. Las células se preincubaron durante 30 minutos con los compuestos de ensayo en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos y se estimularon durante 18 horas con lipopolisacárido 1 mg/ml (Sigma). El nivel de TNFα se midió en el sobrenadante de cultivo mediante

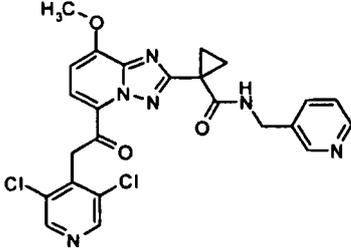
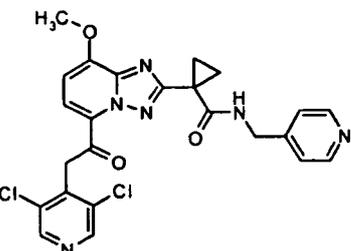
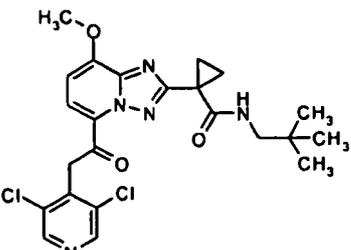
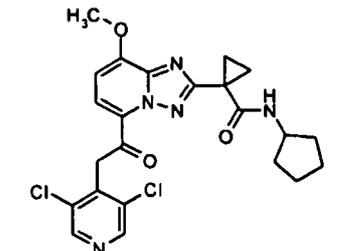
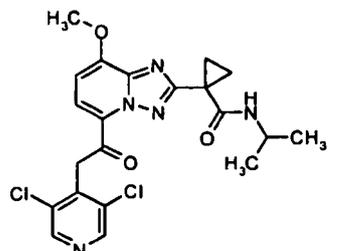
40 inmunosayos enzimáticos usando anticuerpos primarios y secundarios biotinilados de R&D systems. Los resultados mostrados en la tabla a continuación se expresan como valores de CI<sub>50</sub> calculados a partir de curvas de inhibición usando como controles positivos la secreción en pocillos estimulados con LPS y como controles negativos la secreción en células no estimuladas.

Ejemplo	Compuesto		IC50 de IPDE4 (Nm)	TNFa IC50 (Nm)
Ejemplo 1	101		2	3
Ejemplo 2	102		134	291
Ejemplo 3	103		7	27
Ejemplo 5	105		305	603
Ejemplo 7	107		45	117

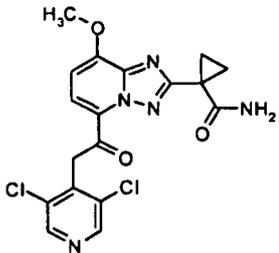
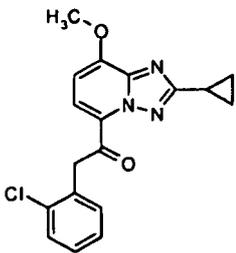
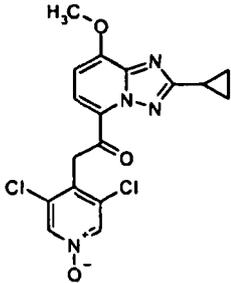
(Continuación)

Ejemplo	Compuesto		IC50 de IPDE4 (Nm)	TNFa IC50 (Nm)
Ejemplo 8	108		55	ND
Ejemplo 9	109		24	29
Ejemplo 10	110		0,5	0,7
Ejemplo 11	111		0,3	0,3
Ejemplo 12	112		1	0,6

(Continuación)

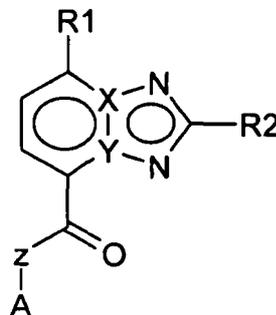
Ejemplo	Compuesto		IC50 de IPDE4 (Nm)	TNFa IC50 (Nm)
Ejemplo 13	113		0,7	0,5
Ejemplo 14	114		0,4	0,2
Ejemplo 15	115		0,2	0,2
Ejemplo 16	116		0,1	ND
Ejemplo 17	117		0,2	0,2

(Continuación)

Ejemplo	Compuesto		IC50 de IPDE4 (Nm)	TNFa IC50 (Nm)
Ejemplo 18	118		3	2
Ejemplo 27	127		46	105
Ejemplo 28	128		3	5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con fórmula I,



donde R es halógeno,

o R<sub>1</sub> es alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, alcoxicarbonilo, arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> es hidrógeno,

o R<sub>2</sub> es alquilo, cicloalquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, arilo, heteroarilo, oxo, halógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi o amino;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, halógeno, oxo, hidroxilo, carboxi, alquilo, alcoxi, amino, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> o -C(O)-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en los que cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sub>3</sub>,

o R<sub>4</sub> es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sub>5</sub>;

X e Y son ambos C y N o N y C, respectivamente;

Z es CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> o NH;

A es arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en R<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, oxo, alquilo o alcoxi;

y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, N-óxidos o solvatos de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es heteroarilo opcionalmente sustituido.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que A es piridilo opcionalmente sustituido.

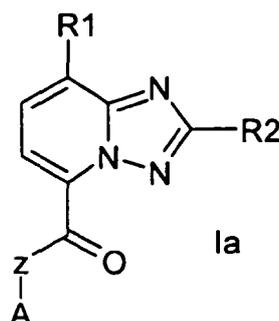
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre cloro, flúor o bromo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es 4-(3,5-dicloropiridilo).

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1-6</sub> o halógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>1</sub> es metoxi.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, de fórmula general Ia



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Z y A son como se han definido en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es CH<sub>2</sub>.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o cicloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido.

5 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>2</sub> es ciclopropilo.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>4</sub> es -C(O)-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son los dos hidrógeno, o uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno y el otro es hidroxilo, alquilo, alqueniilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo.

10 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 seleccionado entre el grupo que consiste en

1-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-etanona (compuesto 101),

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona (compuesto 102),

15 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(2-furan-2-il-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona (compuesto 103),

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(2-hidroximetil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona (compuesto 105),

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(8-metoxi-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona (compuesto 107),

Ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico (compuesto 108),

20 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{8-metoxi-2-[1-(morfolin-4-carbonil)-ciclopropil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-etanona (compuesto 109),

Bencilamida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico (compuesto 110),

Propilamida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico (compuesto 111),

25 (Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico (compuesto 112),

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico (compuesto 113),

30 (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico (compuesto 114),

(2,2-Dimetil-propil)-amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico (compuesto 115),

Ciclopentilamida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico (compuesto 116),

35 Isopropilamida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico (compuesto 117),

Amida del ácido 1-{5-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-acetil]-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-ciclopropanocarboxílico (compuesto 118),

40 2-(2-Clorofenil)-1-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-etanona (compuesto 127),

1-(2-Ciclopropil-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etanona (compuesto 128),

y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, N-óxidos o solvatos de los mismos.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en terapia.

45 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones dérmicas o trastornos de heridas cutáneas agudos o crónicos.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos e inflamatorios de la piel, psoriasis, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.

50 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable o un vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptable(s).

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende además uno o más compuestos terapéuticamente activos distintos.

55 19. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la fabricación de un medicamento para la profilaxis, el tratamiento o la mejora de enfermedades o afecciones dérmicas, o trastornos de

heridas cutáneas agudos o crónicos.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que la enfermedad o afección dérmica se selecciona del grupo que consiste en trastornos proliferativos e inflamatorios de la piel, psoriasis, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.
- 5