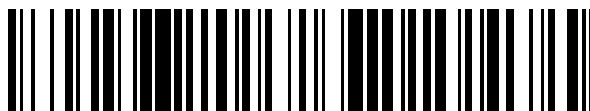


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 769**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2009 E 09795687 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2379548**

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

30 Prioridad:

19.12.2008 US 139445 P

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

20.05.2016

73 Titular/es:

**LEO PHARMA A/S (100.0%)
Industriparken 55
2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es:

**NIELSEN, SIMON FELDBÆK;
VIFIAN, THOMAS;
HORNEMAN, ANNE MARIE y
LAU, JESPER FÆRGEMANN**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 570 769 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 fosfodiesterasa para el tratamiento de enfermedades dérmicas.

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos con actividad inhibidora fosfodiesterasa, así como también con su uso como agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y afecciones inflamatorias.

10 Antecedentes de la invención

15 Las fosfodiesterasas son enzimas que catalizan la hidrólisis de AMP cíclico y/o GMP cíclico en células para 5-AMP y 5-GMP, respectivamente, y como tal son críticos para regulación celular de niveles cAMP o cGMP. De las 11 fosfodiesterasas identificadas hasta ahora, la fosfodiesterasa (PDE) 4, PDE7 y PDE8 son selectivas para cAMP. El PDE4 es el modulador más importante de cAMP expresado en células inflamatorias e inmunitarias tales como neutrófilos, macrófagos y linfocitos T (Z. Huang and J.A. Mancini, *Current Med. Chem.* 13, 2006, pp. 3253-3262). Cuando cAMP es un segundo mensajero clave en la modulación de respuestas inflamatorias, se ha encontrado que PDE4 regula las respuestas inflamatorias de células inflamatorias al modular las citoquinas proinflamatorias tal como TNF α , IL-2, IFN- γ , GM-CSF y LTB4. La inhibición de PDE4 por lo tanto se ha vuelto un objetivo atractivo para la 20 terapia de enfermedades inflamatorias tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), artritis reumatoide, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn etc. (M.D. Houslay et al., *Drug Discovery Today* 10 (22), 2005, pp. 1503-1519). Como los pacientes de dermatitis atópica (AD) han aumentado la actividad PDE, la inhibición PDE4 también parecería ser un tratamiento de AD viable (*Journal de Investigative Dermatology* (1986), 87(3), 372-6).

25 La familia del gen PDE4 consiste por lo menos de cuatro genes, A, B, C y D, que tienen un alto grado de homología (V. Boswell Smith and D. Spina, *Curr. Opin. Investig. Drugs* 6(11), 2006, pp. 1136-1141). Las cuatro isoformas PDE4 se expresan en forma diferencialmente en diferentes tejidos y tipos de células. De esta forma, el PDE4B se expresa predominantemente en monocitos y neutrófilos, pero no en la corteza y células epiteliales, mientras que el PDE4D se expresa en células de pulmón, corteza, cerebelo y células T (C. Kroegel and M. Foerster, *Exp. Opin. Investig. Drugs* 16(1), 2007, pp. 109-124). Se ha especulado que la inhibición de PDE4D en el cerebro se asocia con los efectos adversos encontrados cuando administrar inhibidores PDE4 clínicamente, principalmente náusea y vómito, mientras que la inhibición de PDE4B se asocia con efectos antiinflamatorios (B. Lipworth, *Lancet* 365, 2005, pp. 167-175). Sin embargo, hasta ahora no se considera que los inhibidores PDE desarrollados sean específicos para cualquiera de las 35 cuatro isoformas PDE4.

Se han estudiado numerosos inhibidores PDE4 para sus efectos terapéuticos en enfermedades inflamatorias, principalmente y asma y COPD.

40 El primero de estos, teofilina, es un inhibidor de fosfodiesterasa selectivo, débil utilizando en el tratamiento de enfermedades respiratorias tal como asma y COPD. El tratamiento con teofilina, sin embargo, puede surgir a efectos adversos severos y moderados, por ejemplo arritmia y convulsiones, que restringen la utilidad clínica de teofilina (Kroegel and Foerster, *supra*). Cuando la fosfodiesterasa ha permanecido un objetivo atractivo para terapia antiinflamatoria, varias otras, se han desarrollado inhibidores PDE4 más selectivos e investigado en un entorno clínico. El desarrollo clínico de muchos de estos inhibidores PDE4 de primera generación tal como rolipram se discontinua 45 debido efectos colaterales que limitan la dosis, principalmente náusea y vómito. Los inhibidores PDE4 de segunda generación con evidentemente efectos adversos menos pronunciados son actualmente en ensayos clínicos (Houslay, *supra*). Los inhibidores PDE-4 por ejemplo se describen en los ejemplos EP 0771794 y EP 0943613.

50 El documento WO 2008/125111 describe compuestos triazolopiridina con una actividad de inhibición PDE4 potente. Estos compuestos incluyen un ligador que incluye un grupo carbonilo entre un sistema de anillo heterocíclico, bicíclico y un sistema de anillo monocíclico. Si se ha mostrado para un compuesto relacionado, piclamilast, que el ligador es extremadamente importante para el posicionamiento del anillo monocíclico de tal forma que puede interactuar con la enzima PDE4 (Card G.L., England B.P., Suzuki Y., Fong D., Powell B., Lee B., Luu C., Tabrizizad M., Gillette S., Ibrahim P.N., Artis D.R., Bollag G., Milburn M.V., Kim S.H., Schlessinger J., Zhang K.Y., "Structural basis for the activity of drugs that inhibit phosphodiesterases", *Structure* 2004 Dec; 12(12); 2233-47) para dar el efecto inhibidor deseado. 55

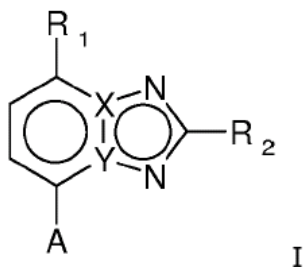
Resumen de la invención

60 Los inventores han encontrado sorprendentemente que los compuestos novedosos de la presente invención que son similares aquellos descritos en el documento WO 2008/125111, pero que no incluyen un ligador carbonilo entre los dos sistemas de anillo exhiben actividad inhibidor PDE4 incluso a través del ligador que está ausente. De esta forma, los compuestos pueden ser útiles como agentes terapéuticos para enfermedades alérgicas inflamatorias tales como asma bronquial, COPD, rinitis alérgica, y nefritis; enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, y lupus eritematoso sistémico; enfermedades del sistema nervioso central tales como 65

depresión, amnesia, y demencia; organopatía asociada con reflujo isquémico provocado por falla cardiaca, choque, y enfermedades cerebrovasculares, y similares; diabetes resistente a insulina; heridas; SIDA, y similares.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden ser beneficiosos en prevenir, tratar o mejorar una variedad de enfermedades, tales como enfermedades dérmicas o afecciones, tales como trastornos de piel inflamatorios o proliferativos y en particular soriasis, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia de piel, atrofia de piel inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, foto envejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis por contacto, urticaria, prurito, y eczema.

10 De acuerdo con lo anterior, la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula general I,



15 en donde R₁ es alcoxi C₁₋₆, tal como metoxi, mono-, di- o trifluormetoxi, halógeno, o hidroxio;

R₂ es alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, o cicloalquilo(C(O)NR₇R₈), cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R₄;

20 R₃ es hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, hidroxio, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, oxo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino o dialquilamino;

25 R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxio, oxo, ciano, carboxi, o trihalometilo, o R₄ es NR₅R₆, -C(O)NR₇R₈, -C(O)R₇, -COOR₇, -NR₅C(O)NR₇R₈, -OC(O)NR₇R₈, -OC(O)R₃, NC(O)R₇, -OR₇, -NC(O)OR₃, -NSO₂R₇, -SO₂NR₇R₈, o -SO₂R₇R₈, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquinilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquenilalquenilo, cicloalquenilalquinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquenilalquilo, heterocicloalquenilalquenilo, heterocicloalquenilalquinilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, cicloalquiltio, sulfamoilo, sulfinamoilo, alquilamino o cicloalquilamino, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R₉;

30 R₅ y R₆ cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -C(O)alquilo, -C(O)Oalquilo, -C(O)cicloalquilo, -C(O)N-alquilo, carboxialquilo, -C(O)alquil-C(O)OH, -C(O)alquil-C(O)N-alquilo, -C(O)N-arilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)alquilo, -S(O)₂arilo, -S(O)₂N-alquilo, -S(O)arilo, arilo, heteroaril alquilarilo o alquilheteroarilo, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con hidroxio o una o más halógenos, o R₅ y R₆ juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo;

35 R₇ y R₈ cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, carboxialquilo, carbamoilalquilo, alquiloxialquilo, alqueniloxialquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alquilheteroarilo, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxio, halógeno, oxo, ciano, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂N₁₁R₁₂, -NC(O)-alquilo, -C(O)N-alquilo, -NC(O)O-alquilo, -OC(O)N-alquilo, -NC(O)N₁₁R₁₂, -N₁₁SO₂alquilo, -S(O)-alquilo, o R₇ y R₈ juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo;

R₉ es hidrógeno, halógeno, hidroxio, alcoxi, carboxi o trihalometilo;

40 X y Y son C y N o N y C, respectivamente;

A es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de R₁₀;

55 R₁₀ es hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxio, u oxo, o R₁₀ es alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquinilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquenilalquenilo, cicloalquenilalquinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquenilalquilo, heterocicloalquenilalquenilo,

5 heterocicloalquenilalquino, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, alcoxi, cicloalquilo, alquilo, cicloalquilo, $-S(O)alquilo$, $-S(O)_2alquilo$, sulfamoilo, sulfinamoilo, $-C(O)OR_3$, $-C(O)R_3$, $-NR_5R_6$, $-alquilo(NR_5R_6)$, $-cicloalquilo(NR_5R_6)$, $-cicloalquiloalquilo(NR_5R_6)$, $-alquilocicloalquilo(NR_5R_6)$, $-C(O)NR_7R_8$, $-alquilo(C(O)NR_7R_8)$, $-cicloalquilo(C(O)NR_7R_8)$, $-cicloalquiloalquilo(C(O)NR_7R_8)$ o $-alquilocicloalquilo(C(O)NR_7R_8)$, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4 ;

R_{11} y R_{12} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo;

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

En otro aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula general I como se define aquí para uso en terapia, tal como para el uso en el tratamiento de enfermedades dérmicas o afecciones o trastornos de heridas cutáneas crónicas o agudas.

15 En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general I como se definió anteriormente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable o portadores farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

20 En todavía otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula general I como se definió anteriormente, y ésteres divisibles farmacéuticamente y fisiológicamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, óxidos N o solvatos de los mismos, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis, el tratamiento o alivio de enfermedades dérmicas o afecciones, o trastornos de heridas cutáneas crónicas o agudas.

25 Descripción detallada de la invención

En el presente contexto, el término "arilo", pretende indicar un radical de anillos carbocíclicos aromáticos que comprende 6–20 átomos de carbono, tal como 6–14 átomos de carbono, preferiblemente 6–10 átomos de carbono, en particular anillos de 5 o 6 miembros, anillos carbocíclicos opcionalmente fusionados con por lo menos un anillo aromático, tal como fenilo, naftilo, indenilo y indanilo.

30 El término "heteroarilo" pretende indicar radicales de anillos aromáticos heterocíclicos que comprenden 1–6 heteroátomos (seleccionados de O, S y N) y 1–20 átomos de carbono, tal como 1–5 heteroátomos y 1–10 átomos de carbono, tal como 1–5 heteroátomos y 1–6 átomos de carbono, tal como 1–5 heteroátomos y 1–3 átomos de carbono, en particular anillos de 5 o 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, o anillos bicíclicos opcionalmente fusionados con 1–4 heteroátomos, y en donde por lo menos un anillo es aromático, por ejemplo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, dihidroisoindolilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazinilo, piridazinilo, isotiazolilo, benzimidazolilo, benzopiridilo, benzofuranilo y isobenzofuranilo.

40 El término "alquilo", pretende indicar el radical obtenido cuando un átomo de hidrógeno se retira de un hidrocarburo. Dicho alquilo puede ser ramificado o recto y puede comprender 1–20, preferiblemente 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, *tert.*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.

45 El término "cicloalquilo" pretende indicar un radical cicloalcano saturado, que incluye radicales policíclicos, tales como radicales bicíclicos y tricíclicos, que comprenden 3–20 átomos de carbono, preferiblemente 3–10 átomos de carbono, en particular 3–8 átomos de carbono, tal como 3–6 átomos de carbono, tal como 4–5 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo [2.2.1] heptilo y adamantilo.

50 El término "cicloalqueno" pretende indicar radicales de hidrocarburo cíclicos no aromáticos mono-, di- tri- o tetra insaturados, que incluyen radicales policíclicos, que comprenden 3–20 átomos de carbono, normalmente que comprenden 3–10 átomos de carbono, tal como 3–6 átomos de carbono, tal como 4–5 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, biciclo [2.2.1] hepteno, o biciclo [4.1.0] hepteno.

55 El término "heterocicloalquilo" pretende indicar un radical cicloalcano como se definió anteriormente, que comprende 1–6 heteroátomos, preferiblemente 1, 2, o 3 heteroátomos, seleccionados de O, N, o S, por ejemplo piperidina, [1,3] dioxolano y [1,3] dioxol.

60 El término "heterocicloalqueno" pretende indicar un radical cicloalqueno como se definió anteriormente, que incluye radicales policíclicos, opcionalmente fusionados con anillos carbocíclicos, que comprenden 1–6 heteroátomos, preferiblemente 1–3 heteroátomos, seleccionados de 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, 1H-pirazolilo, o 4,5-dihidro-isoxazolilo.

El término “alquenilo” pretende indicar un radical de hidrocarburo mono-, di-, tri-, tetra- o pentainsaturado que comprende 2–10 átomos de carbono, en particular 2–6 átomos de carbono, tal como 2–4 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo.

5 El término “alquinilo” pretende indicar un radical de hidrocarburo que comprende 1–5 enlaces triples C–C y 2–20 átomos de carbono, la cadena alcano que comprende normalmente 2–10 átomos de carbono, en particular 2–6 átomos de carbono, tal como 2–4 átomos de carbono, por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo.

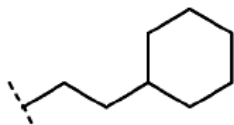
10 El término “halógeno”, pretende indicar un sustituyente del séptimo grupo principal de la Tabla Periódica, tal como flúor, cloro, bromo y yodo.

15 El término “alcoxi”, pretende indicar un radical de la fórmula–OR’, en donde R’ es alquilo como se indicó anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, N–propoxi, isopropoxi, butoxi, etc. El término “cicloalquilo”, pretende indicar un radical de la fórmula–O–Cyc, en donde Cyc es cicloalquilo como se definió anteriormente.

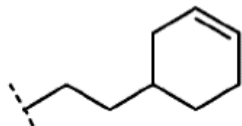
El término “amino”, pretende indicar un radical de la fórmula–N(R)₂, en donde cada R representa independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, o arilo como se indicó anteriormente, por ejemplo–NH₂, aminofenilo, metilamino, dietilamino, ciclohexilamino,–NH–fenilo, *tert*–butilamino o etilamino.

20 Cuando se utilizan dos o más de los términos definidos anteriormente en combinación, tal como arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y similares, se entiende que el primer radical mencionado es un sustituyente en el radical mencionado anteriormente, en donde el punto de unión a otra parte de la molécula, está en el último radical.

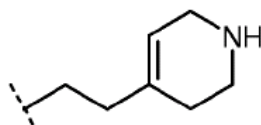
25 De esta forma, el término “cicloalquilalquilo” pretende indicar un radical de la fórmula–R’–cicloalquilo, en donde R’ es alquilo como se definió anteriormente tal como;



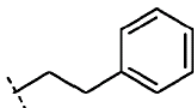
30 El término “cicloalquenilalquilo” pretende indicar un radical de la fórmula–R’–cicloalquenilo, en donde R’ es alquilo como se definió anteriormente tal como;



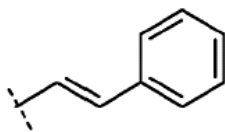
35 El término “heterocicloalquenilalquilo” pretende indicar un radical de la fórmula–R’–cicloalquenilo, en donde R’ es alquilo como se definió anteriormente tal como;



40 El término “arilalquilo”, pretende indicar un radical de la fórmula–R’–Ar, en donde R’ es alquilo como se definió anteriormente y Ar es arilo como se definió anteriormente tal como;

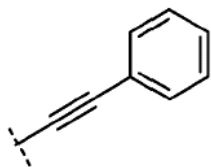


45 El término “arilalquenilo”, pretende indicar a radical de la fórmula–R’–Ar, en donde Ar es arilo como se definió anteriormente y R’ es alquenilo como se definió anteriormente tal como;



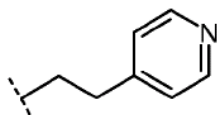
5

El término "arilalquínilo", pretende indicar un radical de la fórmula-R"-Ar, en donde Ar es arilo como se definió anteriormente y R'" es alquínilo como se definió anteriormente tal como;



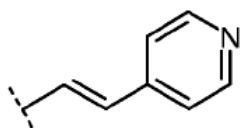
10

El término "heteroarilalquilo" pretende indicar un radical de la fórmula-R'-Het, en donde R' es alquilo como se definió anteriormente y Het es heteroarilo como se definió anteriormente tal como;



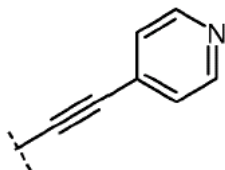
15

El término "heteroarilalquénilo" pretende indicar un radical de la fórmula-R"-Het, en donde R" es alquénilo como se definió anteriormente y Het es heteroarilo como se definió anteriormente tal como;



20

El término "heteroarilalquínilo" pretende indicar un radical de la fórmula-R'"-Het, en donde R'" es alquínilo como se definió anteriormente y Het es heteroarilo como se definió anteriormente tal como;



25

El término "alquiltio", pretende indicar un radical de la fórmula-SR', en donde R' es alquilo como se indicó anteriormente. El término "cicloalquiltio" pretende indicar un radical de la fórmula-S-Cyc, en donde Cyc es cicloalquilo como se definió anteriormente.

El término "sulfamoilo", pretende indicar un radical de la fórmula-S(O)₂NH₂. El término "sulfinamoilo", pretende indicar un radical de la fórmula-S(O)NH₂.

30

El término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar sales preparadas al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico, acético, 2,2-dicloroacético, adípico, ascórbico, L-aspártico, L-glutámico, galactárico, láctico, maleico, L-málico, eftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutárico, glucónico, D-glucurónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, malónico, tartárico, bencenosulfónico, etano-1,2-disulfónico, 2-hidroxi etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfámico o fumárico. También se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula I mediante reacción con una base adecuada tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de plata, amoniaco o similares, o aminas no tóxicas adecuadas, tal como alquilaminas inferiores, por ejemplo trietilamina, hidroxil- alquilaminas inferiores, por ejemplo 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina, cicloalquilaminas, por ejemplo dicitclohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo N,N'-dibenciletlenodiamina, y dibencilamina, o L-arginina o L-lisina. Las sales obtenidas mediante reacción con una base adecuada incluyen, pero no se limitan a sales de sodio, sales de colina, sales de 2-(dimetilamino)-etanol, sales de 4-(2-hidroxi- etil)-morfolino,

35

40

sales de L-lisina, sales de N-(2-hidroxietil)-pirrolidina, sales de etanolamina, sales de potasio, 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 de benzetonio, y sales de trietanolamina.

5

El término "solvatos" pretende indicar una especie formada por interacción entre un compuesto, por ejemplo un compuesto de la fórmula I, y un solvente, por ejemplo alcohol, glicerol o agua, en donde dichas especies están en una forma sólida. Cuando agua es el solvente, dicha especie se denomina como un hidrato.

10

Realizaciones de la presente invención

15

En una realización de la presente invención, A se puede sustituir opcionalmente con R₁₀, en donde R₁₀ es diferente de hidrógeno. Por ejemplo, A puede ser arilo opcionalmente sustituido tal como fenilo opcionalmente sustituido o indanilo opcionalmente sustituido. Cuando A es fenilo, se puede sustituir de forma adecuada con ciano, halógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, sulfamoilo, -C(O)R₃, -C(O)OR₃ o -NR₅R₆, en donde R₃, R₅ y R₆ son como se definió anteriormente.

20

En una realización alternativa, A es heteroarilo opcionalmente sustituido tal como piridilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, 3H-isobenzofuran-1- oN-ilo opcionalmente sustituido o 2,3-dihidroisoindol-1- oN-ilo opcionalmente sustituido.

25

Cuando A es piridilo, benzofuranilo, 3H-isobenzofuran-1- oN-il o 2,3-dihidro-isoindol-1- oN-ilo, se puede sustituir de forma adecuada con uno o más sustituyentes seleccionados de cloro, flúor, o bromo.

30

En una realización de la invención A es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido tal como piperidinilo opcionalmente sustituido o es piridazinilo opcionalmente sustituido.

35

En una realización de la invención R₁₀ es hidrógeno, ciano, halógeno, oxo, alquilo, alcoxi, cicloalquiloxi, -S(O)alquilo, -S(O)₂-alquilo, -C(O)R₃, -C(O)OR₃, -C(O)NR₇R₈, en donde R₃, R₇ y R₈ son como se definió anteriormente.

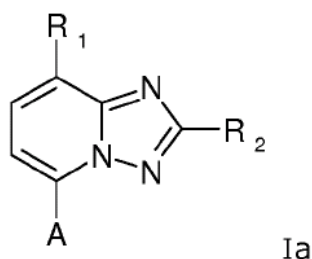
40

En una realización de la invención R₁₀ es ciano, halógeno, oxo, alquilo, alcoxi, o-C(O)R₃, en donde R₃ es como se definió anteriormente.

45

En una realización de la invención, R₁ puede ser alcoxi C₁₋₆, tal como metoxi, mono-, di- o trifluorometoxi, halógeno, o hidroxil.

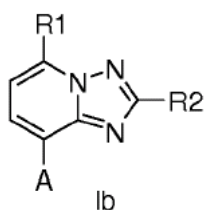
En una realización de la presente invención el compuesto de la fórmula general I es un compuesto de la fórmula general Ia



40

en donde R₁, R₂ y A son como se definió anteriormente.

En otra realización de la invención el compuesto de la fórmula general I es un compuesto de la fórmula general Ib



45

en donde R₁, R₂ y A son como se definió anteriormente.

En una realización de la invención R₂ es alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, o cicloalquilo(C(O)NR₇R₈), cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R₄, en donde R₄ es como se definió anteriormente.

5 En una realización de la invención R₂ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, tal como es ciclopropilo opcionalmente sustituido.

En una realización de la invención R₃ es halógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, u oxo.

10 En una realización de la invención R₃ es alquilo o heterocicloalquilo.

En una realización de la invención R₄ es halógeno, hidroxilo, o ciano, o R₄ es NR₅R₆, -C(O)NR₇R₈, -COOR₇, -NR₅C(O)NR₇R₈, -OC(O)NR₇R₈, -OC(O)R₃, -NC(O)R₇, -OR₇, -NC(O)OR₃, -NSO₂R₇, -SO₂NR₇R₈, -SO₂R₇R₈, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R₉; en donde R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, y R₉ son como se definió anteriormente.

En una realización de la invención R₄ es hidroxilo o ciano, o R₄ es -C(O)NR₇R₈, -COOR₇, -NR₅C(O)NR₇R₈, -OC(O)NR₇R₈, -NC(O)R₇, -OR₇, -NC(O)OR₃, alquilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R₉; en donde R₉ es hidrógeno, halógeno, o hidroxilo, y en donde R₃, R₇ y R₈ son como se definió anteriormente.

En una realización de la invención R₅ y R₆ cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, o R₅ y R₆ juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo.

En una realización de la invención R₇ y R₈ cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o alquenoalquilo, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halógeno, oxo, ciano, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-N₁₁R₁₂, -NC(O)-alquilo, -C(O)N-alquilo, -NC(O)O-alquilo, -OC(O)N-alquilo, -N₁₁SO₂-alquilo, -S(O)-alquilo, o R₇ y R₈ juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo; en donde R₁₁ y R₁₂ son hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

En una realización de la invención R₇ y R₈ cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoalquilo, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, oxo, ciano, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-N₁₁R₁₂, -NC(O)-alquilo, -N₁₁SO₂-alquilo, o R₇ y R₈ juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo; en donde R₁₁ y R₁₂ son hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Ejemplos de compuestos de la fórmula I se pueden seleccionar del grupo que consiste de

2-ciclopropil-8- metoxi-5-(3-acetil-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina, 2-ciclopropil-8- metoxi-5- fenil-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,

2-ciclopropil-8- metoxi-5-(4-metoxi- fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina, 2-ciclopropil-8- metoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,

2-ciclopropil-5-(3, 4-dimetoxi-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,

2-ciclopropil-8- metoxi-5- tiofeN-2- il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,

N-[3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-acetamida,

2-ciclopropil-8- metoxi-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,

2-ciclopropil-8- metoxi-5-(3-metoxi- fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,

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

2-ciclopropil-8- metoxi-5- pirimidin-5- il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,

2-ciclopropil-5-(3- metanosulfonil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,

N-[3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-metanosulfonamida,

3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N-metil-benzamida,
 2-ciclopropil-8- metoxi-5-(4-acetil-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 5 N-[4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-acetamida,
 metil éster de ácido 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzoico,
 10 2-ciclopropil-8- metoxi-5- piridin-3-il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 metil éster de ácido 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzoico,
 2-ciclopropil-5-(4-metanosulfonil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 15 2-ciclopropil-5-(2-fluoro- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-8- metoxi-5-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 20 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzamida
 5-(3-Butoxi-fenil)-2- ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-5-(3-fluoro-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 25 2-ciclopropil-8- metoxi-5- piridin-4- il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-5-(2,4-dicloro-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 30 2-ciclopropil-8- metoxi-5-[4-(morfolino-4- sulfonil)-fenil]-[1, 2, 4] triazolo-[1, 5-a] piridina,
 N-[4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-bencil]-acetamida,
 N-[4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-bencil]-metanosulfonamida,
 35 2-ciclopropil-5-(4-fluoro- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzonitrilo,
 40 metil éster de ácido 3-[4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-propiónico,
 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N-(2-hidroxi- etil)-benzenesulfonamida,
 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzonitrilo,
 45 ácido 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzoico,
 [3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-metanol,
 50 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N,N-dimetil-benzamida,
 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzamida,
 ácido 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzoico,
 55 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N,N-dimetil-benzamida,
 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N-metil-benzamida,
 60 2-ciclopropil-8- metoxi-5- piperidin-1- il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 1-[3-(2-ciclopropil-8- hidroxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-etanona,
 2-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-isonicotinonitrilo,
 65 etil éster de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,

- ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 5 amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- isopropilamida de ácido 1-[5-(5-ciano- piridin-3-il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 10 3-[2-(1-Hidroximetil-ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-benzoniitrilo,
- 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo-[1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido pirrolidina-1-carboxílico,
- 15 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido isopropil-carbámico,
- 3-[2-(1-Benciloximetil- ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-benzoniitrilo,
- 20 N-(1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil)-isobutiramida,
- ciclopentil éster de ácido {1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil}-carbámico,
- 25 {1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil}-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico,
- 6-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-5- metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona,
- 30 5-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-nicotinoniitrilo,
- 5-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-indan-1- ona,
- 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-2- metil-benzoniitrilo,
- 35 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-indan-1- ona,
- 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-5- fluoro-benzoniitrilo,
- 40 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-2- fluoro-benzoniitrilo,
- 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-2- metoxi-benzoniitrilo,
- 5-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-3H- isobenzofuran-1- ona,
- 45 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-5- hidroximetil-benzoniitrilo,
- 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-5- metoxi-benzoniitrilo,
- 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-3H- isobenzofuran-1- ona,
- 50 5-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-2,3-dihidro-isoindol-1- ona,
- bencilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo- indan-4- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 55 bencilamida de ácido 1-[5-(5-ciano- piridin-3-il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- ciclohexilmetil- amida de ácido 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 60 isopropilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 65 ciclohexilmetilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo- indan-4- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,

- (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 5 bencilamida de ácido 1-[5-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- bencilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 10 isopropilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-indan-4-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- isopropilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 15 bencilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfoniletil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-indan-4-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfoniletil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 25 Ciclohexilmetilamida de ácido 1-[5-(5-ciano-piridin-3-il)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-(5-ciano-piridin-3-il)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 30 (2-dimetilsulfamoil-etil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 35 etil éster de ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- etil éster de ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- etil éster de ácido 1-[5-(3-Acetil-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 40 ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 45 ácido 1-[5-(3-Acetil-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- isopropilamida de ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 50 3-{8-Metoxi-2-[1-(morfolino-4-carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo-[1, 5-a] piridin-5-il}-benzocarbonitrilo,
- bencilamida de ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 55 (2-sulfamoiletil)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfoniletil)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 60 3-{8-Metoxi-2-[1-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il}-benzocarbonitrilo,
- 2-((1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarbonil)-amino)-etil éster de ácido 2-metil-acrílico,
- 65

- (2-metoxietil)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 5 (piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 4-{8-Metoxi-2-[1-(4-metil-piperazina-1- carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il}-benzocitrilo,
- 4-{8-Metoxi-2-[1-(morfolino-4- carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il}-benzocitrilo,
- 10 bencilamina de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-sulfamoiletal)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 15 (2-metanosulfoniletal)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- isopropilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 20 metilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- etilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 25 propilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- ciclopropilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 30 isobutil-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- cianometil-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 35 (2-acetilaminoetil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfonilamino- etil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 40 (3-morfolin-4- il-3- oxo-propil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-dimetilsulfamoiletal)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 45 [2-(metanosulfonilmetil- amino)-etil]-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 50 (piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 1-[5-(3-Acetil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 1-(3-{8-Metoxi-2-[1-(4-metil-piperazina-1- carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il}-fenil)-etanona,
- 55 1-(3-{8-Metoxi-2-[1-(morfolino-4- carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il}-fenil)-etanona,
- bencilamida de ácido 1-[5-(3-Acetil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 60 (2-sulfamoiletal)-amida de ácido 1-[5-(3-Acetil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfoniletal)-amida de ácido 1-[5-(3-Acetil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 65

- 2-({1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarbonil)-amino)-etil éster de 2-
metil-acrílico,
- 5 (2-hidroxietyl)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-
ciclopropanocarboxílico,
- 1-[5-(5-ciano- piridin-3-il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido ciclohexil-
carbámico,
- 10 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido propil-
carbámico,
- 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4]-triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dimetil-
carbámico,
- 15 1-[5-(5-ciano- piridin-3-il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo-[1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de isopropil
carbámico,
- 20 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-4- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido propil-
carbámico,
- 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido
pirrolidina-1- carboxílico,
- 25 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4]-triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido
isopropil-carbámico,
- 1-[5-(5-ciano- piridin-3-il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido propil-
carbámico,
- 30 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido propil-
carbámico,
- 35 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-5- il)-[1, 2, 4] triazolo-[1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido pirilodina-1-
carboxílico,
- 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido isopropil-
carbámico,
- 40 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-4- il)-[1, 2, 4] triazolo-[1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido ciclohexil-
carbámico,
- 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-1, 2,4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido
ciclohexil-carbámico,
- 45 1-[5-(5-ciano- piridin-3-il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido pirrolidina-
1- carboxílico,
- 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dimetil-
carbámico,
- 50 1-[5-(5-ciano- piridin-3-il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dimetil-
carbámico,
- 55 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dietil-
carbámico,
- 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-4- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dietil-
carbámico,
- 60 1-[5-(5-ciano- piridin-3-il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo-[1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dietil-
carbámico,
- 5-[2-(1-Hidroximetil-ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-nicotinonitrilo,
- 65 4-(2-ciclopropil-5- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8- il)-2- metoxi-benzonitrilo,

- 4-(2-ciclopropil-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8-il)-2-metil-benzonitrilo,
- 5 3-(2-ciclopropil-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8-il)-benzonitrilo,
- 5-(2-ciclopropil-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8-il)-indan-1-ona,
- 4-(2-ciclopropil-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8-il)-indan-1-ona,
- 10 isopropilamida de ácido 1-[8-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- isopropilamida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 15 isopropilamida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- isopropilamida de ácido 1-[5-Hidroxi-8-(1-oxo-indan-4-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 20 (2-metanosulfoniletil)-amida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-indan-4-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 25 (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[8-(5-ciano-piridin-3-il)-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- isopropilamida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 30 isobutil-amida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- isopropilamida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 35 isopropilamida de ácido 1-[8-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 40 (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[8-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfoniletil)-amida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 45 (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- Isobutilamida de ácido 1-[8-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 50 isopropilamida de ácido 1-[5-Hidroxi-8-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 55 (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- ciclohexilmetil-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 60 (2-dimetilsulfamóil-etil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 1-[8-metoxi-5-(1-oxo-indan-4-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropilmetil éster de ácido dietil-carbámico,
- 65

- 1–[8–metoxi–5–(1–oxo–1,3– dihidro–isobenzofuran–5– il)–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–2– il]–ciclopropilmetil éster de ácido dimetil–carbámico,
- 5 1–[5–(5–ciano– piridin–3–il)–8– metoxi–[1, 2, 4] triazolo–[1, 5–a] piridin–2– il]–ciclopropilmetil éster de ácido dietil–carbámico,
- 1–[5–(4–ciano– 3–metoxi– fenil)–8– metoxi–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–2– il]–ciclopropilmetil éster de ácido dietil–carbámico,
- 10 1–[8–metoxi–5–(1–oxo–1,3– dihidro–isobenzofuran–5– il)–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–2– il]–ciclopropilmetil éster de ácido ciclohexil–carbámico,
- 4–[2–(1–Hidroximetil–ciclopropil)–8– metoxi–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–5– il]–2– metoxi–benzoniitrilo,
- 15 4–[2–(1–Isobutoximetil–ciclopropil)–8– metoxi–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–5– il]–2– metoxi–benzoniitrilo,
- isobutil–amida de ácido 1–[5–(3–ciano– fenil)–8– metoxi–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–2– il]–ciclopropanocarboxílico,
- (2–metanosulfonilamino– etil)–amida de ácido 1–[5–(3–ciano– fenil)–8– metoxi–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–2– il]–ciclopropanocarboxílico,
- 20 ciclopropilamida de ácido 1–[5–(3–ciano– fenil)–8– metoxi–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–2– il]–ciclopropanocarboxílico,
- 25 ciclohexilmetilamida de ácido 1–[5–(3–ciano– fenil)–8– metoxi–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–2– il]–ciclopropanocarboxílico,
- 5–[2–(1–Isobutoximetil–ciclopropil)–8– metoxi–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–5– il]–nicotinonitrilo,
- 30 5–[2–ciclopropil–5– metoxi–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–8– il]–nicotinonitrilo,
- (2–dimetilsulfamoiletil)–amida de ácido 1–[5–(4–ciano– fenil)–8– metoxi–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–2– il]–ciclopropanocarboxílico,
- 35 [2–(metanosulfonilmetil– amino)–etil]–amida de ácido 1–[5–(4–ciano– fenil)–8– metoxi–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–2– il]–ciclopropanocarboxílico,
- (2–dimetilsulfamoil– etil)–amida de ácido 1–[5–(4–ciano– 3–metoxi– fenil)–8– metoxi–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–2– il]–ciclopropanocarboxílico,
- 40 (2–dimetilsulfamoil– etil)–amida de ácido 1–[5–(5–ciano– piridin–3–il)–8– metoxi–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–2– il]–ciclopropanocarboxílico,
- 45 (2–dimetilsulfamoiletil)–amida de ácido 1–[8–Metoxi–5–(1–oxo– indan–5– il)–[1, 2, 4] triazolo [1, 5–a] piridin–2– il]–ciclopropanocarboxílico,

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

50 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.

55 En una o más realizaciones de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se definió anteriormente son útiles en terapia, tal como para el uso en el tratamiento de enfermedades dérmicas o afecciones o trastornos de heridas cutáneas crónicas o agudas.

60 En una o más realizaciones de la presente invención, la enfermedad o afección dérmica se selecciona del grupo que consiste de trastornos de piel inflamatorios o proliferativos, soriasis, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia de piel, atrofia de piel inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, foto envejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis por contacto, urticaria, prurito, y eczema.

65 Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener en forma cristalina ya sea directamente mediante concentración de un solvente orgánico o mediante cristalización o recristalización a partir de un solvente orgánico o mezcla de dicho solvente y un cosolvente que puede ser orgánico o inorgánico, tal como agua. Los cristales se pueden aislar en forma de solvente esencialmente libre o como un solvato, tal como un hidrato. La invención cubre todas las modificaciones cristalinas y formas y también mezclas de los mismos.

5 Los compuestos de la fórmula I pueden o no pueden comprender átomos de carbono asimétricamente sustituidos (quiral) que pueden dar lugar a la existencia de formas isoméricas, por ejemplo enantiómeros y posiblemente diastereómeros. La presente invención se relaciona con todos dichos isómeros, en forma pura o como mezclas de los mismos (por ejemplo racematos). Las formas estereoisoméricamente puras de los compuestos y los intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Las diversas formas isoméricas se pueden separar mediante métodos de separación física tal como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo cromatografía líquida utilizando fases estacionarias quirales. Los enantiómeros se pueden separar uno del otro mediante cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con aminas ópticamente activas, tal como 1–efedrina. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoisoméricas puras también se pueden derivar de las formas estereoisoméricas puras correspondientes de los material de partida apropiadas, dado que la reacción ocurre estereoselectivamente o estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoselectivo o estereoespecífico. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida quirales puros.

20 Los compuestos de la invención, opcionalmente en combinación con otros compuestos activos, pueden ser útiles el tratamiento de enfermedades dérmicas o afecciones, o trastornos de heridas cutáneas crónicas o agudas, en particular para el tratamiento de trastornos de piel inflamatorios o proliferativos, soriasis, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia de piel, atrofia de piel inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, foto envejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis por contacto, urticaria, prurito, y eczema.

25 Además de ser útiles para tratamiento humano, los compuestos de la presente invención para tratamiento veterinario de animales que incluyen mamíferos tal como caballos, ganado, ovejas, cerdos, perros, y gatos.

30 Para uso en terapia, los compuestos de la presente invención están normalmente en la forma de una composición farmacéutica. La invención por lo tanto se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, opcionalmente junto con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos, juntos 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 receptor del mismo.

De forma conveniente, el ingrediente activo comprende de 0.05–99.9 % en peso de la formulación.

35 En la forma de una unidad de dosificación, el compuesto se puede administrar una o más veces al día a intervalos apropiados, siempre dependiendo, sin embargo, en la afección del paciente, y de acuerdo con la prescripción hecha por el prácticamente médico. De forma conveniente, una unidad de dosificación de una formulación contiene entre 0.1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 1 mg y 100 mg, tal como 5–50 mg de un compuesto de la fórmula I. Una dosificación adecuada del compuesto de la invención dependerá, inter alia, en la edad y afección del paciente, la severidad de la enfermedad que se va a tratar y otros factores bien conocidos por el médico practicante. El compuesto se puede administrar ya sea oralmente, parenteralmente o tópicamente de acuerdo con diferentes esquemas de dosificación, por ejemplo diariamente o con intervalos semanales. En general una única dosis estará en el rango de 0.01 a 400 mg/kg de peso corporal. El compuesto se puede administrar como un bolo (es decir la dosis diaria completa se administra una vez) o en dosis divididas de dos o más veces al día.

45 En el contexto del tratamiento tópico puede ser más apropiado se refiere a una “unidad de uso”, que denota una única dosis que es capaz de ser administrada a un paciente, y que se pueden manipular y empacar fácilmente, que permanece como una dosis unitaria físicamente y químicamente estable que comprende el material activo como tal o una mezcla con diluyentes o portadores farmacéuticos sólidos o líquidos.

50 El término “unidad de uso” en relación con uso tópico que significa una dosis unitaria, es decir una única dosis que se administre tópicamente a un paciente en una aplicación por centímetro cuadrado del área infectada de 0.1 mg a 10 mg y preferiblemente de 0.2 mg a 1 mg del ingrediente activo en cuestión.

55 También se prevé que en determinados regímenes de tratamiento, puede ser beneficiosa la administración con mayores intervalos, por ejemplo cada otro día, cada semana, o incluso con intervalos mayores.

60 Si el tratamiento implica la administración de otro compuesto terapéuticamente efectivo se recomienda para consultar Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basins of Therapeutics, 9th 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 otros compuestos activos puede ser concomitantemente o secuencialmente.

65 Las formulaciones incluyen por ejemplo aquellas en una forma adecuada para administración oral (que incluye liberación sostenida o con el tiempo), rectal, parenteral (que incluye subcutánea, intraperitoneal, intramuscular,

intraarticular y intravenosa), transdérmica, oftálmica, tópica, dérmica, nasal o bucal. La administración tópica de la formulación reivindicada es particularmente adecuada.

Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia, por ejemplo como se describe en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., 2000. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el portador, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan al poner uniforme e íntimamente el ingrediente activo en asociación con un portador líquido o portador sólido finamente dividido o ambos, y luego, si es necesario, formar el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden estar en la forma de unidades discretas como cápsulas, bolsitas, comprimidos o pastillas, cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en la forma de un polvo o gránulos; en la forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso, tal como etanol o glicerol; o en la forma de una emulsión aceite en agua o agua en aceite. Dichos aceites pueden ser aceites comestibles, tal como por ejemplo aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní. Los agentes de suspensión o dispersantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales tales como tragacanto, alginato, acacia, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómeros y povidona. Los ingredientes activos también se pueden administrar en la forma de un bolo, electuario o pasta.

Se puede hacer un comprimido al comprimir o moldear el ingrediente activo opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Se pueden preparar comprimidos al comprimir, en una máquina adecuada, los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado mediante un aglutinante, tal como por ejemplo lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma acacia, goma tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares; un lubricante tal como por ejemplo oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio o similares; un agente desintegrante tal como por ejemplo almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, croscarmelosa de sodio, glucolato de almidón de sodio, crospovidona o similares o un agente de dispersión, tal como polisorbato 80. Se pueden hacer comprimidos moldeados al moldear, en una máquina adecuada, una mezcla del ingrediente activo en polvo y portador adecuado humectado con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones para administración rectal pueden estar en la forma de supositorios en los que el compuesto de la presente invención se mezcla con agua soluble de baja fusión o sólidos insolubles tales como manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol o ésteres de polietilenglicoles de ácidos grasos, aunque se pueden preparar elixires utilizando palmitato de miristilo.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral comprenden de forma conveniente una preparación acuosa o aceitosa estéril de los ingredientes activos, que es preferiblemente isotónica con la sangre del receptor, por ejemplo solución salina isotónica, solución de glucosa isotónica o solución reguladora. La formulación se puede esterilizar convenientemente mediante por ejemplo filtración a través de un filtro que retiene bacterias, adición de agente esterilizante a la formulación, irradiación de la formulación o calentamiento de la formulación. Las formulaciones liposómicas como se describe en por ejemplo Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.9, 1994, también son adecuadas para administración parenteral.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes como una preparación estéril, sólida, por ejemplo un polvo secado por congelamiento, que se disuelve fácilmente en un solvente estéril inmediatamente antes de uso.

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

Las formulaciones adecuadas para administración oftálmica pueden estar en la forma de una preparación acuosa estéril de los ingredientes activos, que pueden estar en forma microcristalina, por ejemplo, en la forma de una suspensión microcristalina acuosa. Las formulaciones liposómicas o sistemas de polímero biodegradables por ejemplo como se describe en Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.2, 1989, también se pueden utilizar para presentar el ingrediente activo para administración oftálmica. Las formulaciones adecuadas para administración tópica u oftálmica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicaciones, emulsiones aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, ungüentos o pastes; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las composiciones para tratamiento oftálmico pueden contener preferiblemente adicionalmente una ciclodextrina.

Para administración tópica, el compuesto de la fórmula I puede estar presente normalmente en una cantidad de 0.01 a 20 % en peso de la composición, tal como 0.1% a aproximadamente 10%, pero también puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 50% de la composición.

Las formulaciones adecuadas para administración nasal o bucal incluyen formulaciones en polvo, autopropulsora y rociado, tal como aerosoles y atomizadores. Dichas formulaciones se describen en mayor detalle en por ejemplo Modern Pharmaceutics, 2nd ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), página 427-432, Marcel Dekker, New York;

Modern Pharmaceuticals, 3th ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), página 618–619 y 718–721, Marcel Dekker, New York y Enciclopedia de Pharmaceutical Technology, vol. 10, J. Swarbrick and J.C. Boylan (Eds), página 191–221, Marcel Dekker, New York.

5 Adicionalmente a los ingredientes mencionados anteriormente, las formulaciones de un compuesto de la fórmula I pueden incluir uno o más ingredientes adicionales tales como diluyentes, reguladores, agentes saborizantes, colorantes, agentes activos de superficie, espesantes, conservantes, por ejemplo metil hidroxibenzoato (que incluye anti-oxidantes), agentes emulsificantes y similares.

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

15 La composición farmacéutica adicionalmente puede comprender uno o más de otros componentes activos convencionalmente utilizados en el tratamiento de enfermedades o afecciones dérmicas, por ejemplo seleccionadas del grupo que consiste de glucocorticoides, análogos de vitamina D y vitamina D, antihistaminas, antagonistas del factor de activación derivado de plaqueta (PAF), agentes anticolinérgicos, metilxantinas, agentes β -adrenérgicos, inhibidores COX-2, salicilatos, indometacina, flufenamato, naproxeno, timegadina, oro, sales de penicilamina, agentes que reducen el colesterol en suero, retinoides, zinc, sales de salicilazosulfapiridina e inhibidores calcineurina.

20 El término "compuesto de la fórmula I" como se utiliza aquí pretende incluir compuestos de la fórmula Ia.

Métodos de preparación

25 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una serie de formas bien conocidas por aquellos expertos en la técnica de síntesis. Los compuestos de la fórmula I por ejemplo se pueden preparar utilizando las reacciones y técnicas destacadas adelante junto con métodos conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o variaciones de la misma como se apreciará por aquellos expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos adelante. Las reacciones se llevan a cabo en solventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se van a afectar. También, en los métodos sintéticos descritos adelante, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen la elección de solvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se seleccionan para ser afecciones estándar para reacción, que se debe reconocer fácilmente por un experto en la técnica de síntesis orgánica. No todos los compuestos que caen una clase dada pueden ser compatibles con algunas condiciones de reacción requeridas en algunos de los métodos descritos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y se pueden utilizar métodos alternativos

40 Los materiales de partida se conocen o los compuestos comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante métodos sintéticos de rutina bien conocidos para un experto en la técnica.

Procedimientos generales, preparaciones y ejemplos

45 Se registran los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H (RMN) a 300 MHz y los espectros ^{13}C RMN a 75.6 MHz o 151 MHz. Los valores de cambio químico (δ , en ppm) son citados en el solvente especificado con relación a los estándares internos de tetrametilsilano ($\delta = 0.00$) o cloroformo ($\delta = 7.25$) o deuteriocloroformo ($\delta = 76.81$ para ^{13}C RMN). El valor de un multiplete, ya sea definido (doblete (d), triplete (t), cuartete (q)) o no (m) en el punto medio aproximado se da a menos que se cite un rango. (bs) indica un singulete amplio. Los solventes orgánicos utilizados son usualmente anhídros. La cromatografía se realiza sobre gel de sílice de Merck 60 (0.040–0–063 mm). Las relaciones del solvente indicados se refieren a v:v a menos que se observe de otra forma.

50 Se han utilizado las siguientes abreviaturas:

55	DCM	diclorometano
	DMF	<i>N,N'</i> -Dimetilformamida
	DMSO	dimetil sulfóxido
60	Et	etilo
	L	litro
	LDA	diisopropilamida de litio
65	LiHMDS	hexametildisilazida de litio

	m	mili
5	Me	metilo
	NMP	N-metilpiperidinona
	RMN	resonancia magnética nuclear magnetic resonance
10	Rt	tiempo de retención
	THF	tetrahidrofurano
15	v	volumen

HPLC/MS Preparativo

Se realiza HPLC/MS preparativo en un sistema Dionex APS con dos bombas prep. Shimadzu PP150 y un espectrómetro de masa Thermo MSQ Plus. Columna: Waters XTerra C-18, 150 mm x 19 mm, 5 μ m; sistema de solvente: A = agua (0.1% de ácido fórmico) y B = acetonitrilo (0.1% de ácido fórmico); índice de flujo = 18 mL/min; método (10 min): El método de gradiente lineal va de 10% de B a 100% de B en 6 minutos y permanece a 100% de B durante otros 2 minutos. Las fracciones se recolectan con base en trazas de iones de iones relevantes y señal PDA (240–400 nm).

HPLC/MS Analítico (A)

Se realiza HPLC/MS analítico en un sistema que consiste de un espectrómetro de masa Waters 2795 HPLC, Micromass ZQ, Waters 996 PDA. Columna: Waters XTerra C-18, 50 mm x 3.0 mm, 5 μ m; sistema de solvente: A = agua (0.1% de ácido fórmico) y B = acetonitrilo (0.05% de ácido fórmico); índice de flujo = 1.0 mL/min; método (8 min): El método de gradiente lineal va de 10% de B a 100% de B en 6.0 minutos y permanece a 100% de B durante 1 minuto.

HPLC/MS Analítico (B)

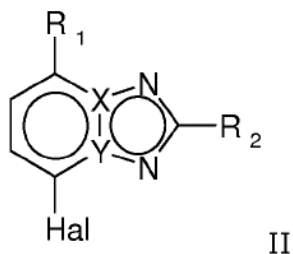
Se realiza HPLC/MS analítico en un sistema Dionex APS con una bomba analítica P680A y un espectrómetro de masa Thermo MSQ Plus. Columna: Waters XTerra C-18, 150 mm x 4.6 mm, 5 μ m; sistema de solvente: A = agua (0.1% de ácido fórmico) y B = acetonitrilo (0.1% de ácido fórmico); índice de flujo = 1.0 mL/min; método (10 min): El método de gradiente lineal va de 10% de B a 100% en 6.6 minutos y permanece a 100 % de B durante otros 1.5 minutos.

Procedimiento general de preparación:

Los compuestos de la invención por ejemplo se pueden preparar mediante los siguientes métodos generales:

a) Reacción de los compuestos de la fórmula general II

45



en donde Hal es un halógeno; R₁, R₂, X y Y se define como se describe aquí, con ácidos borónicos (A–B(OH)₂) o ésteres de ácidos borónicos (A–B(OR)₂) bajo condiciones Suzuki en donde A se define como se describe aquí bajo condiciones Suzuki utilizando un catalizador adecuado (por ejemplo tetrakis(trifenilfosfinopaldio), y una base adecuada, tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, trietilamina, K₃PO₄ en un solvente adecuado tal como pero no se limita a DMF, NMP, 1,2-dimetoxietano, THF, 1,4-dioxano, agua o una mezcla de dos o más de estos, a temperaturas de por ejemplo menos 78°C hasta reflujo.

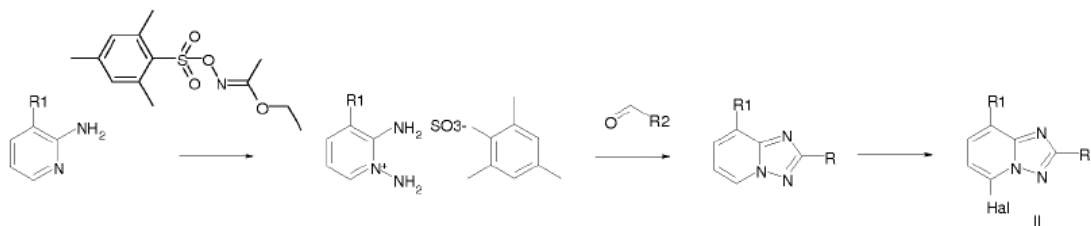
b) Reacción de los compuestos de la fórmula general II

55

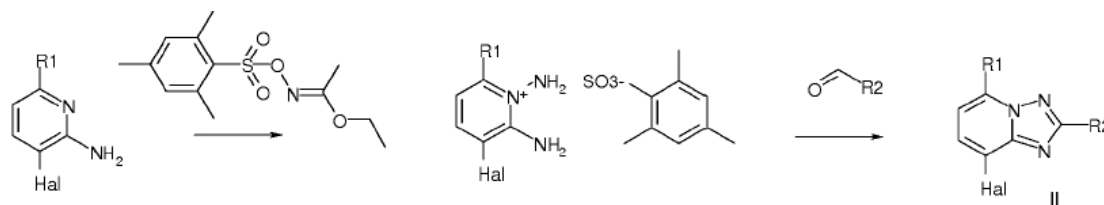
en donde Hal es un halógeno; R₁, R₂, X y Y se define como se describe aquí, con sistemas de heterocicloalquilo nucleófilo (por ejemplo piperidina; A–H) potencialmente en la ausencia o presencia de un catalizador adecuado (por

ejemplo tetrakis(trifenilfosfinop)paladio, y una base adecuada, tal como trietilamina en la presencia o ausencia de un solvente adecuado tal como 2-propanol, etilenglicol, DMF, NMP, 1,2-dimetoxietano, THF, 1,4-dioxano o una mezcla de dos o más de estos a temperaturas de por ejemplo menos 78°C hasta reflujo.

5 Los materiales de partida de la fórmula II se preparan de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por un químico experto en la técnica de síntesis orgánica. Las 2-amino piridinas son N-aminadas en el nitrógeno de piridina utilizando O-mesitilensulfonil hidroxilamina y luego se tratan con aldehídos para formar los heterociclos 1, 2, 4-triazolo-
10 [1, 5, a]-piridina deseados de acuerdo con procedimientos conocidos como se describe en el Esquema 1 y Esquema 2 (Tet. Lett. (2003), 44, 1675-78).



Esquema 1

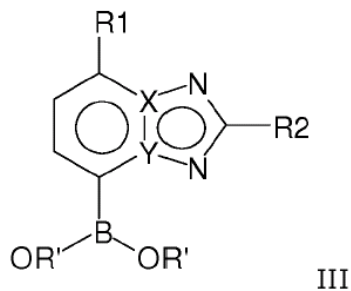


15

Esquema 2

c) Reacción de compuestos de la fórmula general III

20

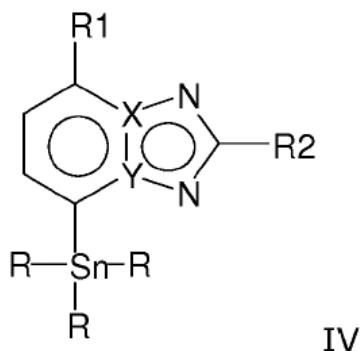


25

en donde R' es hidrógeno o alquilo; R1, R2, X y Y se define como se describe aquí, con haluros (A-Hal) en donde A se define como se describe aquí bajo condiciones Suzuki utilizando un catalizador adecuado (por ejemplo tetrakis(trifenilfosfinop)paladio), y una base adecuada, tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, trietilamina, K₃PO₄ en un solvente adecuado tal como pero que no se limita a DMF, NMP, 1,2-dimetoxietano, THF, 1,4-dioxano, agua o una mezcla dos o más de estos, a temperaturas de por ejemplo menos 78° C hasta reflujo.

30

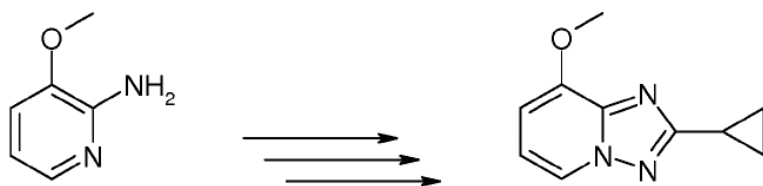
d) Reacción de los compuestos de la fórmula general IV



en donde R es alquilo; R1, R2, X y Y se define como se describe aquí, con haluros (A-Hal) en donde A se define como se describe aquí bajo condiciones Stille utilizando un catalizador adecuado (por ejemplo tetrakis(trifenilfosfinop)paladio o Pd₂(dba)₃ y P(furil)₃), en un solvente adecuado tal como pero que no se limita a tolueno, benceno, 1,2-dimetoxietano, THF, 1,4-dioxano, acetonitrilo, DMF o una mezcla dos o más de estos, a temperaturas de por ejemplo menos 78°C hasta reflujo.

Preparación 1 (compuesto 301)

2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina

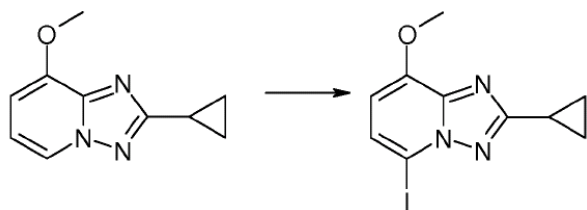


Se mezclan etil O-mesitilsulfonilacetohidroxamato (22.7g, 77.1 mmol, 97% pure) y dioxano (14.8 mL) bajo argón. La suspensión se enfría en hielo y se trata con 70% de HClO₄ (8.68 mL). Después de 10 minutos a 0°C se agrega agua enfriada con hielo (130 mL) y el precipitado blanco se filtra y se lava con agua adicional enfriada con hielo. El precipitado se vuelve a disolver en DCM (140 mL). El exceso de agua se decanta y el DCM se seca con Na₂SO₄. Después de filtración la solución de DCM se utiliza directamente en la siguiente etapa. La solución se agrega lentamente (20 min) a una solución fría (5°C) de 2-amino-3- metoxi- piridina (7.97g, 64.2 mmol) en DCM (100 mL). La suspensión marrón-amarilla se agita a temperatura ambiente durante 120 minutos y luego se trata con tert-butil metil éter (120 mL). El precipitado blanco formado se filtra y se lava con DCM:tert-butil metil éter (1:1) para proporcionar 19.2 g de un sólido casi blanco. Se vuelve a disolver 12.2 g del producto en dioxano (120 mL), bajo argón, y se trata con ciclopropano carboxaldehído (3.34 mL) y se calienta a 90° C durante 2.5 horas. Se agrega ciclopropano carboxaldehído adicional (1.11 mL). Se continúa el calentamiento durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se trata con KOH 1 N en MeOH (36 mL) y se deja a temperatura ambiente durante 17 horas. El solvente se evapora *in vacuo* y se agrega una solución de NaCl al producto. El producto se extrae con DCM y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM-EtOAc como eluyente. Se obtiene 2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina como un sólido amarillo claro (5.15 g, 76 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (dd, 1 H), 6.81 (bt, 1 H), 6.71 (bd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.22 (m, 1 H), 1.18 (m, 2 H), 1.04 (m, 2 H) LC/MS (Sistema A): (m/z) 190.3 (MH⁺); Rt = 2.01 min; pureza (UV) = 100 %

Preparación 2 (compuesto 302)

2-ciclopropil-5- yodo-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina

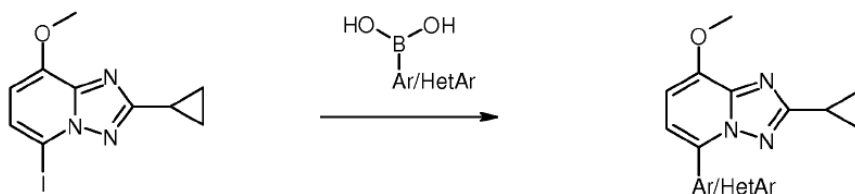


5 Se agrega el compuesto 301 (5.54g, 29.3 mmol) y N-yodosuccinimida (6.94 g, 29.3 mmol) $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (14.9 ml, 234 mmol) con enfriamiento (0°C) bajo argón. La suspensión se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y se agrega N-yodosuccinimida adicional (3.48 g, 17.4 mmol). Después de 30 horas adicionales la suspensión se agrega lentamente a una mezcla de NaHCO_3 saturado (400 mL) y DCM (250 mL). La fase orgánica se lava con una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y la fase acuosa se extrae con DCM (2 x 250mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM-EtOAc como eluyente. Se obtiene 2-ciclopropil-5-yodo-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina como un sólido amarillo-verde (7.75 g, 84%).

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.29 (m, 1 H), 1.22 (m, 2 H), 1.04 (m, 2 H) LC/MS (sistema A): (m/z) 316.4 (MH⁺); Rt = 2.87 min; pureza (UV) ~80 %

15 Ejemplo 1

Procedimiento para la síntesis paralela de los compuestos 101-142

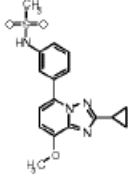
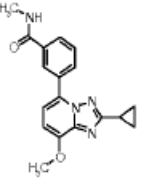
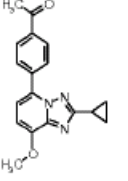
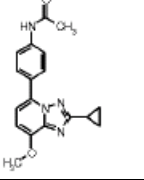
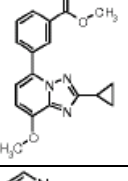
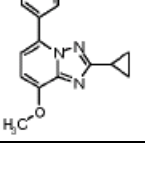


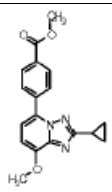
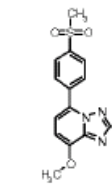
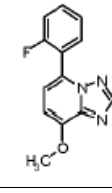
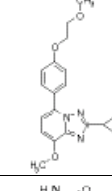
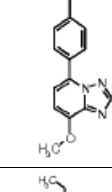
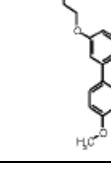
20 A una solución de 2-ciclopropil-5-yodo-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina (15.8 m g, 0.05 mmol) en 300 μL de 1,2-dimetoxietano bajo argón se agrega K_2CO_3 (100 μL , 1 N en H_2O , 0.1 mmol o alternativamente 150 μL en casos en donde el elemento fundamental de ácido borónico contiene un protón ácido). La mezcla se agrega el ácido borónico (0.0625 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (2.9 m g, 0.0025 mmol) y se calienta a 80°C en un recipiente de reacción cerrado durante 3 días. Se agrega solución salina (2 mL) a la mezcla de reacción. Se agregan HCl 4 N (75 μL) a las reacciones en donde se utilizan 150 μL de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se extrae con 3 mL de diclorometano y las fases se separan utilizando un cartucho de separación de fase (Chromabond, PTS). La fase orgánica se concentra *in vacuo* y el residuo se disuelve en 350 μL de N,N-dimetilformamida y se purifica mediante HPLC/MS preparativo.

ES 2 570 769 T3

Compuesto	Nombre	estructura	HPLC-MS (M+1)	HPLC-MS Rt [min]	Sistema HPLC-MS
101	2-ciclopropil-8- metoxi-5-(3-acetil-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		308.3	3.2	A
102	2-ciclopropil-8- metoxi-5- fenil-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		266.2	5.7	B
103	2-ciclopropil-8- metoxi-5-(4-metoxi-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		296.1	5.7	B
104	2-ciclopropil-8- metoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		334.1	6.2	B
105	2-ciclopropil-5-(3, 4-dimetoxi-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		326.1	5.3	B
106	2-ciclopropil-8- metoxi-5- tiofeN-2-il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		272.1	6	B

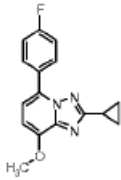
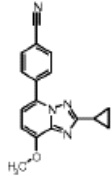
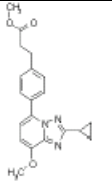
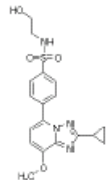
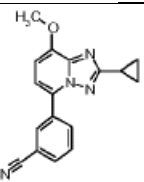
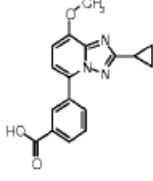
Compuesto	Nombre	estructura	HPLC-MS (M+1)	HPLC-MS Rt [min]	Sistema HPLC-MS
107	N-[3-(2-ciclopropil-8-metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il)-fenil]-acetamida		323.1	4.8	B
108	2-ciclopropil-8-metoxi-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		350.0	6.2	B
109	2-ciclopropil-8-metoxi-5-(3-metoxi-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		296.1	5.7	B
110	1-[5-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il)-tiofen-2-il]-etanona		314.1	5.6	B
111	2-ciclopropil-8-metoxi-5-pirimidin-5-il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		268.2	4.4	B
112	2-ciclopropil-5-(3-metanosulfonil-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		344.1	5	B

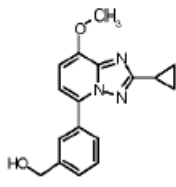
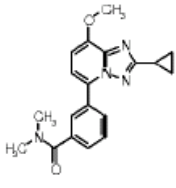
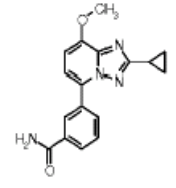
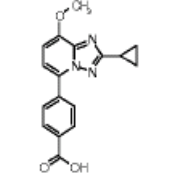
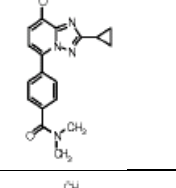
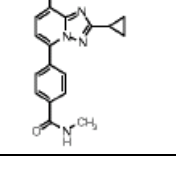
Compuesto	Nombre	estructura	HPLC-MS (M+1)	HPLC-MS Rt [min]	Sistema HPLC-MS
113	N-[3-(2-ciclopropil-8-metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-metanosulfonamida		359.0	5	B
114	3-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N-metil-benzamida		323.0	4.7	B
115	2-ciclopropil-8-metoxi-5-(4-acetil-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		308.1	5.4	B
116	N-[4-(2-ciclopropil-8-metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-acetamida		323.1	4.8	B
117	metil éster de ácido 3-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzoico		324.1	5.7	B
118	2-ciclopropil-8-metoxi-5- piridin-3- il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		267.2	4	B

Compuesto	Nombre	estructura	HPLC-MS (M+1)	HPLC-MS Rt [min]	Sistema HPLC-MS
119	metil éster de ácido 4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzoico		324.1	5.7	B
120	2-ciclopropil-5-(4-metanosulfonil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		344.1	5	B
121	2-ciclopropil-5-(2-fluorofenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		284.1	5.5	B
122	2-ciclopropil-8- metoxi-5-[4-(2-metoxi- etoxi)-fenil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		340.1	5.5	B
123	4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzamida		309.1	4.4	B
124	5-(3-Butoxi-fenil)-2- ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		338.1	6.5	B

ES 2 570 769 T3

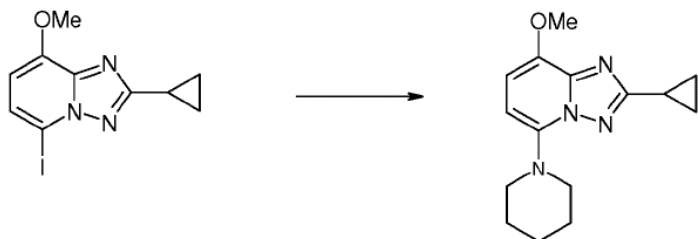
Compuesto	Nombre	estructura	HPLC-MS (M+1)	HPLC-MS Rt [min]	Sistema HPLC-MS
125	2-ciclopropil-5-(3-fluoro-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		284.1	5.8	B
126	2-ciclopropil-8- metoxi-5- piridin-4- il- [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		267.2	3.6	B
127	2-ciclopropil-5-(2,4-dicloro-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		334.0	6.1	B
128	2-ciclopropil-8- metoxi-5-[4-(morfolino-4- sulfonil)-fenil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		415.0	5.4	B
129	N-[4-(2-ciclopropil-8- metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-bencil]-acetamida		337.1	4.6	B
130	N-[4-(2-ciclopropil-8- metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-bencil]-metanosulfonamida		373.1	4.9	B

Compuesto	Nombre	estructura	HPLC-MS (M+1)	HPLC-MS Rt [min]	Sistema HPLC-MS
131	2-ciclopropil-5-(4-fluoro-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina		284.1	5.8	B
132	4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzonitrilo		291.1	5.5	B
133	metil éster de ácido 3-[4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-propiónico		352.3	3.8	A
134	4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N-(2-hidroxi- etil)-bencenosulfonamida		389.3	2.6	A
135	3-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzonitrilo		291.4	3.4	A
136	Ácido 3-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzoico		310.5	2.9	A

Compuesto	Nombre	estructura	HPLC-MS (M+1)	HPLC-MS Rt [min]	Sistema HPLC-MS
137	[3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-metanol		296.3	2.7	A
138	3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N,N-dimetil-benzamida		337.4	2.7	A
139	3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzamida		309.4	2.4	A
140	Ácido 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzoico		310.5	2.8	A
141	4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N,N-dimetil-benzamida		337.5	2.7	A
142	4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N-metil-benzamida		323.5	2.5	A

Ejemplo 2

2-ciclopropil-8-metoxi-5-piperidin-1-il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina (Compuesto 143)



5

10

Se agrega yoduro de cobre (1.0 mg, 0.005 mmol) y fosfato de potasio (42.5 mg, 0.200 mmol), que se mantiene bajo argón, 2-propanol (200 μ L), etilenglicol (12.4 mg, 0.200 mmol), piperidina (10.1 mg, 0.12 mmol) y 2-ciclopropil-5-yodo-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina (31.5 mg, 0.100 mmol). La suspensión resultante se calienta a 80°C durante 4 días. La mezcla se deja alcanzar temperatura ambiente antes que se extraiga con diclorometano (3 mL). La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se filtra antes que se contraiga *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna flash (SiO_2 , 20 % de EtOAc en tolueno a 40% de EtOAc en tolueno) para dar 2-ciclopropil-8-metoxi-5-piperidin-1-il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina (2.2 mg).

15

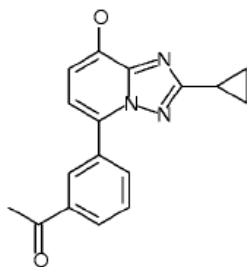
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (d, 1 H), 6.32 (d, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.18 (m, 4 H), 2.16 (m, 1 H), 1.75–1.55 (m, 6 H), 1.05–0.90 (m, 4 H)

LC/MS (Sistema A): (m/z) 273.5 (MH⁺); Rt = 3.59 min.

20

Ejemplo 3

1-[3-(2-ciclopropil-8-hidroxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il)-fenil]-etanona (Compuesto 144)



25

30

En un recipiente con tapa de rosca el Compuesto 101 (30.7mg, 0.10 mmol) se disuelve en DMF (0.70 mL) bajo argón. Se agregan tert-dodecilo mercaptan (0.41 g, 2.0 mmol) y K_2CO_3 (0.138 g, 1.0 mmol). La suspensión se agita a 140°C durante 16 h y la suspensión se vierte en H_2O . El pH se ajusta a 6 con HCl 2 N y la mezcla se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash, CH_2Cl_2 : MeOH 99.5 : 0.5 \rightarrow 97.5 : 2.5. Esto proporciona el compuesto del título como un sólido ligeramente con color.

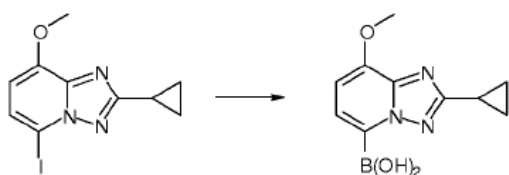
35

^1H RMN (600 MHz, DMSO-SPE) δ 8.51 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.20–8.17 (m, 1 H), 8.10–8.06 (m, 1 H), 7.69 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.22–7.19 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.49 (s, 2 H), 3.41–3.36 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.20 (s, 2 H), 2.07 (s, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.47 (dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 2 H), 1.39 (dd, J = 7.1, 4.1 Hz, 2 H).

Preparación 3

40

ácido (2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il) borónico (Compuesto 303)



5

10

En un matraz de dos cuellos bajo argón el compuesto 302 (0.16 g, 0.50 mmol) se disuelve en THF seco (2 mL). La solución se enfría a -78°C . Se agrega en forma de gotas $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.0M en THF, 0.5 mL, 0.5 mmol) durante 5 min. Se agita durante 20 min a -70°C . Se agrega trimetilborato (0.070 mL, 0.63 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1h. Se agrega HCl 4 N en dioxina (0.5 mL). La suspensión se concentra, se suspende en tolueno y se concentra de nuevo. El producto crudo se disuelve en NaOH 2 N (10 mL) y se lava con EtOAc. Se agrega HCl 4 N (6 mL) a la fase acuosa a pH 1. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 + 5 % EtOH (x 3), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. El compuesto 303 se proporciona como un sólido.

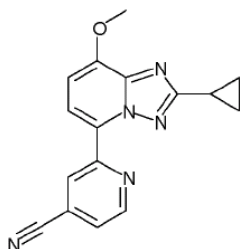
Ejemplo 4

2-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-isonicotinonitrilo (Compuesto 145)

15

20

25



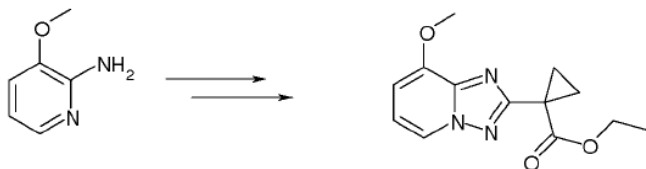
En un frasco con tapa de roscado se disuelve ácido (2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il) borónico, compuesto 303, (26 mg, 0.1 mmol) en DME (0.6 mL) y K_2CO_3 1 M (0.2 mL) bajo argón. Se agregan 2-Bromo-isonicotinonitrilo (18mg, 0.1 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6mg, 0.005 mmol). La suspensión se agita a 80°C durante 17 h después de lo cual se agrega solución salina, y la fase acuosa se extrae con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash, eluyente TBME : heptano 4:1 \rightarrow 9:1. Esto proporciona el compuesto del título como un sólido.

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.23–9.09 (m, 1 H), 9.00 (dd, $J = 4.9, 0.8$ Hz, 1 H), 7.95 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.29 (tt, $J = 8.1, 5.0$ Hz, 1 H), 1.18–0.87 (m, 4 H).

Preparación 4

30

etil éster de ácido 1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 304)



35

40

Bajo una atmósfera de argón etil éster de ácido 1-Hidroximetil-ciclopropanocarboxílico (5.0 g, 34.7 mmol) se disuelve en DCM (200 mL). Se agregan NaHCO_3 (11.7 g, 139 mmol) y peryodinano Dess Martin (29.4 g, 69.4 mmol). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución 1:1 de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado y NaHCO_3 saturado (200 mL) se agrega mientras se mantiene la temperatura a 20°C . La mezcla se agita durante 20 min seguido por extracción con DCM (x2). Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran para proporcionar un producto crudo de etil éster de ácido 1-formilciclopropanocarboxílico (5.1g) que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

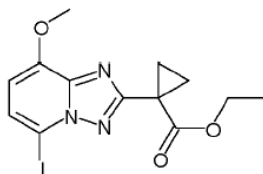
Se mezclan bajo argón etil O-mesitilsulfonilacetohidroxamato (22.7 g, 77.1 mmol, 97% puro) y dioxano (14.8 mL). La suspensión se enfría en hielo y se trata con 70% de HClO_4 (8.68 mL). Después de 10 min. a 0°C se agrega agua enfriada con hielo (130 mL) y el precipitado blanco se filtra y se lava con agua adicional enfriada con hielo. El precipitado se vuelve a disolver en DCM (140 mL). El exceso de agua se decanta y el DCM se seca con Na_2SO_4 . Después de

filtración la solución de DCM se utiliza directamente en la siguiente etapa. La solución se agrega lentamente (20 min) a una solución fría (5°C) de 2-amino-3-metoxipiridina (7.97 g, 64.2 mmol) en DCM (100 mL). La suspensión marrón-amarilla se agita a temperatura ambiente durante 120 minutos y luego se trata con tert-butil metil éter (120 mL). El precipitado blanco formado se filtra y se lava con DCM: tert-butil metil éter (1:1) para proporcionar 19.2 g de un sólido casi blanco (2, 4, 6-Trimetil-bencenosulfonato-1,2-diamino-3-metoxipiridinio). Se vuelve a disolver 6.11 g (18 mmol) del producto en dioxano (60 mL), bajo argón, y se trata con etil éster de ácido 1-formil-ciclopropanocarboxílico (5.1 g, 27 mmol) y se calienta a 90°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se trata con KOH 1 N en MeOH (18 mL) y se deja a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evapora *in vacuo* y se agrega una solución de NaCl al producto. El producto se extrae con DCM y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM-EtOAc como eluyente. El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo claro (4.15g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (dd, J = 6.8, 0.8 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 7.8, 6.8 Hz, 1 H), 6.79–6.70 (m, 1 H), 4.18 (q, J = 7.1, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 1.72 (dt, J = 6.7, 3.5 Hz, 2 H), 1.62–1.52 (m, 2 H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

Preparación 5

etil éster de ácido 1-(5-yodo-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 305)

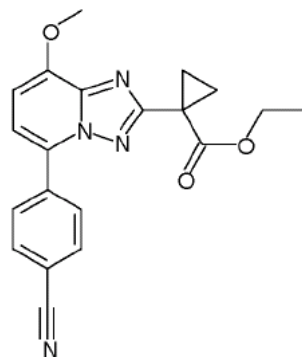


Bajo una atmósfera de argón se mezcla etil éster de ácido 1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico (4.1 g, 13.7 mmol) con N-yodosuccinimida (4.9 g, 21.9 mmol). Se agrega BF₃·2H₂O (7.0 mL, 110 mmol) a 20°C. La suspensión oscura se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregan NIS (2.5 g) y BF₃·2H₂O (2.0 mL) y la suspensión se agita durante 24 h. Se agregan NIS (2.5 g) y BF₃·2H₂O (2.0 mL) y la suspensión se agita durante otras 24 h después de lo cual se vierte en una solución 1:1 de Na₂S₂O₃ saturado y NaHCO₃ saturado (300 mL). La fase acuosa se extrae con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM-EtOAc como eluyente. El compuesto del título se obtiene como un sólido con poco color (4.1 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 1.73 (dd, J = 7.5, 4.3 Hz, 2 H), 1.63–1.54 (m, 2 H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

Ejemplo 5

etil éster de ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 146)

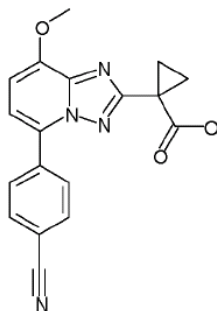


Bajo una atmósfera de argón se disuelve etil éster de ácido 1-(5-yodo-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico (0.50 g, 1.3 mmol) en DME (7.8 mL). Se agrega K₂CO₃ 1 M en H₂O (2.6 mL), seguido por la adición de ácido 4-CN-fenil borónico (0.38 g, 2.6 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (75.1 mg, 0.065 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 17h y se enfría a temperatura ambiente. La suspensión se vierte en solución salina y la fase acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM:EtOAc 20:1→ 10:1 como eluyente. El compuesto del título se obtiene como un sólido ligeramente con color.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12–8.05 (m, 2 H), 7.82–7.75 (m, 2 H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.89 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 1.72 (dt, J = 6.8, 3.6 Hz, 2 H), 1.62–1.54 (m, 2 H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

5 Ejemplo 6

ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 147)



10

Se suspende etil éster de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (0.39 g, 1.08 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y LiOH acuoso (68mg, 1.6 mmol en 1.6 mL de H_2O) y se agita a temperatura ambiente durante 17h. La mezcla se concentra *in vacuo*. El producto crudo se suspende en H_2O (3 mL) y se agrega HCl 4 N (0.6 mL). La fase acuosa se extrae con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran *in vacuo*. Esto proporciona el compuesto del título como un sólido ligeramente con color.

15

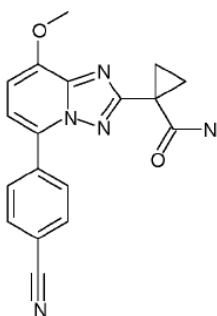
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02–7.92 (m, 2 H), 7.87–7.77 (m, 2 H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 1.99 (dd, J = 7.8, 3.5 Hz, 2 H), 1.78 (dd, J = 7.6, 3.8 Hz, 2 H).

20

Ejemplo 7

amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 148)

25



Se disuelve ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (27mg, 0.08 mmol) en DCM (0.3 mL). Se agrega cloruro de oxalilo (0.008 mL, 0.09 mmol) y una gota de DMF. Se agita durante 5 min. Se agrega cloruro de oxalilo (0.003 mL). Después de 20 min la suspensión se concentra y se vuelve a suspender en dioxano (0.3 mL). Se agrega NH_3 acuoso (25%, 0.1 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 2h después de lo cual se concentra *in vacuo*. El producto crudo se mezcla con Na_2CO_3 acuoso y la fase acuosa se extrae con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran *in vacuo*. El compuesto del título se obtiene como un sólido ligeramente con color.

30

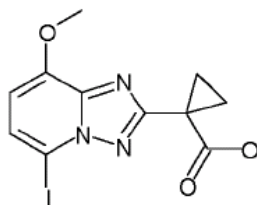
35

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.21–8.12 (m, 2 H), 8.04–7.98 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 1.50 (dd, J = 6.9, 3.5 Hz, 2 H), 1.37 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 2 H).

40

Preparación 6

ácido 1-(5-yodo-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 306)

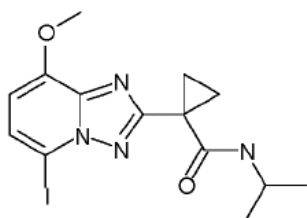


5 Se suspende etil éster de ácido 1-(5-yodo-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropanocarboxílico (compuesto 305) (0.06 g, 0.16 mmol) en 1,4-dioxano (1.4 mL) y se agrega LiOH (0.01 g, 0.23 mmol) en H₂O (0.23 mL). La suspensión se agita durante 15 h. La mezcla se concentra in vacuo. Se agrega H₂O y HCl 4 N (0.085 mL). Se agrega solución salina y la fase acuosa se extrae con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El compuesto del título se obtiene como un sólido ligeramente con color.

Preparación 7

10

isopropilamida de ácido 1-(5-yodo-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropanocarboxi (Compuesto 307)



15

Bajo una atmósfera de argón ácido 1-(5-yodo-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropanocarboxílico (compuesto 306) (0.05 g, 0.14 mmol) se disuelve DMF (0.5 mL) Et₃N ant (0.058 mL, 0.42 mmol). Se agregan HATU (0.082 g, 0.21 mmol) e isopropil amina (0.018 mL, 0.21 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se agrega H₂O y la fase acuosa se extrae con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O y solución salina y se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM:EtOAc 9:1→ 3:1 como eluyente. El compuesto del título se obtiene como un sólido.

20

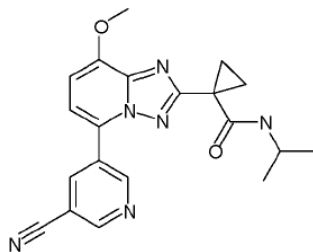
25

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (bs, 1 H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.25–4.10 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 1.88–1.81 (m, 2 H), 1.71–1.64 (m, 2 H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).

Ejemplo 8

30

isopropilamida de ácido 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 149)



35

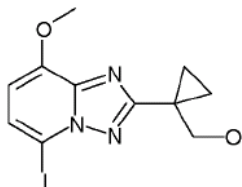
Bajo una atmósfera de argón se disuelve isopropilamida de ácido 1-(5-yodo-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropanocarboxílico (compuesto 307) (0.022 g, 0.055 mmol) en DME (0.33 mL) y K₂CO₃ 1 M (0.11 mL). Se agrega ácido 5-CN-3-piridinil borónico (0.016 g, 0.11 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (0.003 g, 0.003 mmol). La mezcla se agita a 80°C durante 20 h. Se agrega solución salina y la fase acuosa se extrae con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM:EtOAc 3 : 7→ 15 : 85 como eluyente. El compuesto del título se obtiene como un sólido.

40

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.14 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.90 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.54–7.48 (m, 1 H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.96 (td, J = 13.2, 6.5 Hz, 1 H), 1.52 (dd, J = 6.9, 3.5 Hz, 2 H), 1.41 (dd, J = 7.0, 3.4 Hz, 2 H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

5 Preparación 8

[1-(5-yodo-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il)-ciclopropil]-metanol (Compuesto 308)



10

A una solución de 1-(tert-Butil-difenil-silanyloximetil)-ciclopropanocarbaldéhidó (7.0 g, 20.71 mmol) en dioxano (175 ml) se agrega 2, 4, 6-Trimetil-bencenosulfonatol,2-diamino-3-metoxi-piridinio (6.9 g, 20.71 mmol, preparado como se describe en la preparación de compuesto 304) bajo atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se calienta hasta reflujo. Después de 24 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y después de retirar la atmósfera de N_2 , se agrega lentamente KOH 1 M (20.71 mmol, 20 ml). La mezcla de reacción se agita adicionalmente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en EtOAc. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 anhídrido y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna para proporcionar 2-(1-((tert-butildifenilsililoxi) metil) ciclopropil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina (4.5 g, 47%) como un sólido.

15

20

A una solución de 2-(1-((tert-butildifenilsililoxi)metil) ciclopropil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina (4.5 g, 9.84 mmol) en THF seco (40 ml) se agrega TBAF (38.38 mmol, 1M en THF) a temperatura ambiente y la mezcla se agita adicionalmente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 anhídrido y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna para proporcionar (1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il) ciclopropil) metanol (1.7 g, 79%) como un sólido.

25

30

Una mezcla de (1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il) ciclopropil)-metanol (1.7 g, 7.76 mmol) y N-yodosuccinimida (1.7 g, 7.76 mmol) se trata con $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8.5 g, 77.6mmol, 5.3ml) a temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla 1:1 de las soluciones acuosas de NaHCO_3 (1 M) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 M) y se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se lava con H_2O sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna para proporcionar (1-(5-yodo-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il) ciclopropil) metanol (1.4 g, 52 %) como un sólido.

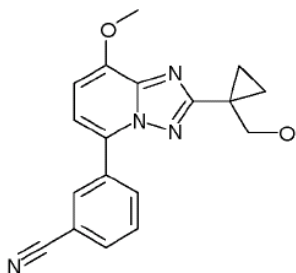
35

^1H RMN (300 MHz, dmso) δ 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.63 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.90 (m, 2 H), 1.09 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 1.03 (t, J = 5.0 Hz, 2 H).

Ejemplo 9

40

3-[2-(1-Hidroximetil-ciclopropil)-8-metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il]-benzonitrilo (Compuesto 150)



45

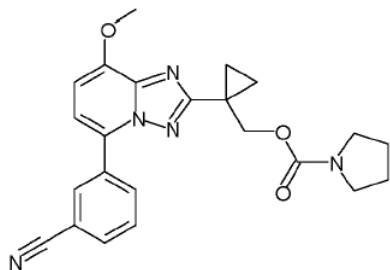
Se disuelve [1-(5-yodo-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il)-ciclopropil]-metanol (compuesto 308) (0.24 g, 0.07 mmol) en DME (4.5 mL) y K_2CO_3 1 M (1.4 mL). Se agrega ácido 5-CN-3-piridinil borónico (0.21 g, 1.4 mmol) seguido por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.04 g, 0.035 mmol). La mezcla se agita a 80°C durante 18 h. Se agrega solución salina y la fase acuosa se extrae con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM:MeOH 99:1

como eluyente. El producto impuro se suspende en 2-propanol y se filtra para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.45 (t, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.38–8.31 (m, 1 H), 7.95 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.61 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.89 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 1.10 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2 H), 1.03 (dd, J = 6.3, 3.8 Hz, 2 H).

Ejemplo 10

10 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido pirrolidina-1- carboxílico (Compuesto 151)

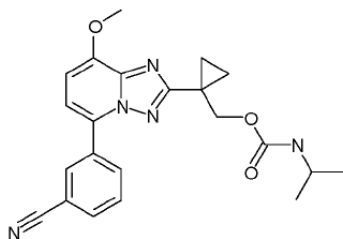


15 Bajo una atmósfera de argón se disuelve 3-[2-(1-Hidroximetil-ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-benzonitrilo (compuesto 150) (0.03 g, 0.08 mmol) en DMF (0.5 mL). Se agrega NaH (0.02 g, 0.48 mmol) y la suspensión se calienta a 65°C durante 1 h después de lo cual se agrega cloruro de 1-pirrolidina carbonilo (0.088 mL, 0.8 mmol). Se realiza la agitación a 65° C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría y se agrega NaHCO₃ acuoso y H₂O. La fase acuosa se extrae con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM:MeOH 99:1 como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.73 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.19 (d, J = 18.8 Hz, 4 H), 1.72 (t, J = 6.5 Hz, 4 H), 1.26 (dd, J = 6.4, 4.1 Hz, 2 H), 1.15 (dd, J = 6.5, 4.1 Hz, 2 H).

Ejemplo 11

30 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido isopropil- carbámico (Compuesto 152)

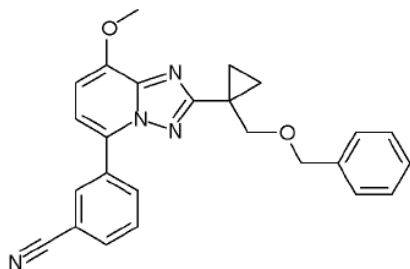


35 Bajo una atmósfera de argón se disuelve 3-[2-(1-Hidroximetil-ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-benzonitrilo (compuesto 150) (0.03 g, 0.08 mmol) en CH₃CN (1 mL). Se agregan Et₃N (0.005 mL) e isocianato de isopropilo (0.04 mL) y la mezcla de reacción se agita a 65°C durante 20 h. Se agregan de nuevo Et₃N (0.005 mL) e isocianato de isopropilo (0.04 mL) y la mezcla de reacción se agita a 65°C durante otras 24 h. El solvente se evapora y el producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM:MeOH 99:1 como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

40 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.65–3.48 (m, 1 H), 1.25 (dd, J = 6.3, 4.1 Hz, 2 H), 1.12 (dd, J = 6.4, 4.0 Hz, 2 H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 6 H).

Ejemplo 12

3-[2-(1-Benciloximetil- ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-benzonitrilo (Compuesto 153)

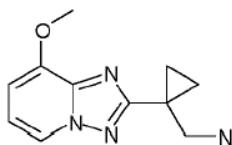


5 Bajo una atmósfera de argón se disuelve [1-(5-yodo-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il)-ciclopropil]-metanol (compuesto 150) (0.033 g, 0.06 mmol) en DMF (0.5 mL). Se agrega NaH (0.014 g, 0.36 mmol) y la suspensión se calienta a 65°C durante 1 h después de lo cual se agrega bromuro de bencilo (0.071 mL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agita a 65°C durante 30 min después de lo cual se enfría a temperatura de ambiente. Se agrega NaHCO₃ acuoso y H₂O. La fase acuosa se extrae con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM:MeOH 99:1 como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.47 (t, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.37–8.28 (m, 1 H), 8.00–7.90 (m, 1 H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.29–7.22 (m, 5 H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.97–3.80 (m, 2 H), 1.27–1.15 (m, 2 H), 1.07 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2 H).

Preparación 9

C-[1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il)-ciclopropil]-metiamina (Compuesto 309)



20 Bajo una atmósfera de argón se disuelve ácido 1-(tert-Butoxicarbonilamino-metil)-ciclopropanocarboxílico (3.23 g, 15.0 mmol) en THF (50 mL) y se enfría a -70°C. Se agrega complejo de tetrahidrofurano de borano (1 M en THF, 22.5 mL, 22.5 mmol) a -70°C. La mezcla luego se agita a 0°C durante 2,5 h después de lo cual se agrega complejo de tetrahidrofurano de borano (1 M en THF, 7.5 mL, 7.5 mmol) a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se agrega NH₄Cl acuoso (50 mL) a 20°C y la fase acuosa se extrae con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo* para proporcionar tert-butil éster de ácido (1-Hidroximetil-ciclopropilmetil)-carbámico (2.6 g) como un aceite.

30 Bajo una atmósfera de argón se disuelve cloruro de oxalilo (1.17 mL, 13.8 mmol) en DCM (30 mL) y se enfría a -70°C. Se agrega DMSO (1.95 mL, 27.6 mmol) en DCM (2.5 mL) durante 5 min y se agita durante 10 min. Se agrega tert-butil éster de ácido (1-Hidroximetilciclopropilmetil)-carbámico (2.6 g, 12 mmol) en DCM (8.5 mL) a -70°C durante 5 min y la mezcla se agita durante 30 min. Se agrega Et₃N (6.4 mL, 45.6 mmol) durante 5 min y la temperatura se deja alcanzar temperatura ambiente durante 1 h. Se agrega H₂O y la fase acuosa se extrae con DCM (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando heptano:EtOAc 1:15 como eluyente para proporcionar tert-butil éster de ácido (1-Formil-ciclopropilmetil)-carbámico (0.65 g) como un aceite.

40 Bajo una atmósfera de argón se disuelve tert-butil éster de ácido (1-Formil-ciclopropilmetil)-carbámico (0.63 g, 3.19 mmol) en dioxano (8.2 mL) y 2, 4, 6-Trimetil-bencenosulfonato, se agrega 2-diamino-3-metoxi-piridinio (0.73 g, 2.13 mmol, preparación como se describe para el compuesto 304). La suspensión se calienta a 90°C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se trata con KOH 1 N en MeOH (2.13 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evapora *in vacuo* y una solución de NaCl se agrega al producto. El producto se extrae con DCM y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando Tolueno:EtOAc 85:15 → 70:30 como eluyente para proporcionar tert-butil éster de ácido [1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il)-ciclopropilmetil]-carbámico (0.37 g) como un sólido.

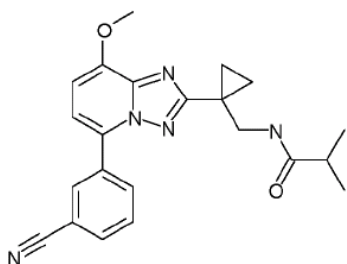
50 Bajo una atmósfera de argón se mezcla tert-butil éster de ácido [1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il)-ciclopropilmetil]-carbámico (0.37 g, 1.16 mmol) con N-yodosuccinimida (0.42 g, 1.9 mmol). Se agrega BF₃·2H₂O (0.6 mL, 9.3 mmol) a 20°C. La suspensión oscura se agita a temperatura ambiente durante 24 h después de lo cual se vierte

en una solución 1:1 de Na₂S₂O₃ saturado y NaHCO₃ saturado (30 mL). La fase acuosa se extrae con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM:MeOH:NH₃ 95:5:0.5 como el eluyente para proporcionar el compuesto boc desprotegido C-[1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropil]-metilamina.

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.47–8.36 (m, 1 H), 7.04–6.93 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.96 (s, 2 H), 1.11 (dd, J = 6.4, 3.8 Hz, 2 H), 0.98 (dd, J = 6.4, 3.8 Hz, 2 H). EP 2 379 548 B1 36 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55

Ejemplo 13

N-[1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil]-isobutiramida (Compuesto 154)



Bajo una atmósfera de argón se disuelve C-[1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropil]-metilamina (0.05 g, 0.23 mmol) en THF (1 mL) y Et₃N (0.048 mL, 0.35 mmol). Se agrega cloruro isobutirilo (0.03 mL, 0.29 mmol). Se agita durante 30 min. Se agrega NaHCO₃ acuoso y H₂O. La fase acuosa se extrae con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo* para proporcionar N-[1-(8- Metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropilmetil]-isobutiramida como un sólido.

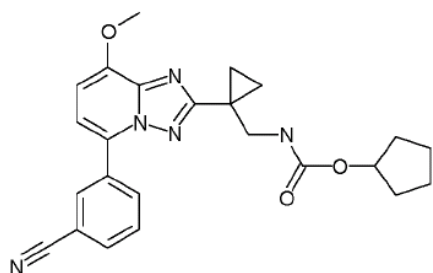
Bajo una atmósfera de argón se mezcla N-[1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropilmetil]-isobutiramida (0.063 g, 0.22 mmol) con N-yodosuccinimida (0.15 g, 0.65 mmol). Se agrega BF₃·2H₂O (0.47 mL, 7.4 mmol) a 0°C. La suspensión oscura se agita a temperatura ambiente durante 3 h después de lo cual se vierte en una solución 1:1 de Na₂S₂O₃ saturado y NaHCO₃ saturado (20 mL). La fase acuosa se extrae con DCM (x2) y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando EtOAc:Tolueno 3:1→ 7:1 como el eluyente para proporcionar N-[1-(5-yodo-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropilmetil]-isobutiramida como un sólido.

En un frasco con tapa de roscado se disuelve N-[1-(5-yodo-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropilmetil]-isobutiramida (0.03 g, 0.07 mmol) en DME (0.45 mL) y K₂CO₃ 1 M (0.14 mL) bajo argón. Se agregan ácido 3-cianofenil borónico (0.021 g, 0.15 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (4m g, 0.004 mmol). La suspensión se agita a 80°C durante 17 h después de lo cual se agrega solución salina, y la fase acuosa se extrae con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash, eluyente tolueno:EtOAc 1:7→ 0:100. Esto proporciona el compuesto del título como un aceite.

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.45 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.37 (ddd, J = 8.0, 1.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.98–7.91 (m, 1 H), 7.74 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.67–7.60 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.66 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.43–2.32 (m, 1 H), 1.12 (t, J = 3.0 Hz, 2 H), 0.99 (dd, J = 6.7, 4.2 Hz, 2 H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 6 H).

Ejemplo 14

ciclopentil éster de ácido {1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropilmetil]-carbámico (Compuesto 155)



5 Bajo una atmósfera de argón se disuelve C-[1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropil]-metilamina (0.063 g, 0.29 mmol) en THF (1 mL) y Et₃N (0.06 mL, 0.43 mmol). Se agrega ciclopentil cloroformiato (0.053 g, 0.36 mmol). Se realiza la agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se agrega NaHCO₃ acuoso y H₂O. La fase acuosa se extrae con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando tolueno:EtOAc 2:1→ 1:1 como el eluyente para proporcionar ciclopentil éster de ácido [1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropilmetil]-carbámico.

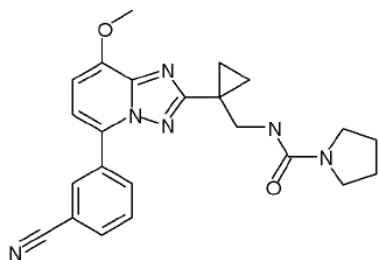
10 Bajo una atmósfera de argón se mezcla ciclopentil éster de ácido [1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropilmetil]-carbámico con N-yodosuccinimida. Se agrega BF₃·2H₂O a 0°C. La suspensión oscura se agita a temperatura ambiente durante 3 h después de lo cual se vierte en una solución 1:1 de Na₂S₂O₃ saturado y NaHCO₃ saturado (20 mL). La fase acuosa se extrae con DCM (x 2) y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice para proporcionar ciclopentil éster de ácido [1-(5-yodo-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropilmetil]-carbámico.

20 En un frasco con tapa de roscado se disuelve ciclopentil éster de ácido [1-(5-yodo-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropilmetil]-carbámico en DME (0.45 mL) y K₂CO₃ 1 M (0.14 mL) bajo argón. Se agregan ácido 3-cianofenil borónico (0.021 g, 0.15 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (4m g, 0.004 mmol). La suspensión se agita a 80°C durante 17 h después de lo cual se agrega solución salina, y la fase acuosa se extrae con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando EtOAc :tolueno 1 : 1→ 2 : 1 como el eluyente para proporcionar el compuesto del título como un aceite.

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.36–8.27 (m, 1 H), 8.01–7.90 (m, 1 H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.92 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.61 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.21–3.08 (m, 4 H), 1.76 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 4 H), 1.15–0.97 (m, 4 H).

30 Ejemplo 15

{1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropilmetil] -amida de ácido pirrolidina-1- carboxílico (Compuesto 156)



35 Bajo una atmósfera de argón se disuelve C-[1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropil]-metilamina (0.050 g, 0.23 mmol) en THF (1 mL) y Et₃N (0.048 mL, 0.35 mmol). Se agrega cloruro de 1- pirrolidinacarbonilo (0.032 mL, 0.29 mmol). Se realiza la agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se agrega NaHCO₃ acuoso y H₂O. La fase acuosa se extrae con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar [1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropilmetil]-amida de ácido Pirrolidina-1- carboxílico como un producto crudo.

45 Bajo una atmósfera de argón se mezcla [1-(8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropilmetil]-amida de ácido Pirrolidina-1- carboxílico (0.085 g, 0.23 mmol) con N-yodosuccinimida (0.16 g, 0.69 mmol). Se agrega BF₃·2H₂O (0.5 mL, 7.8 mmol) a 0°C. La suspensión oscura se agita a temperatura ambiente durante 4 h después de lo cual se agregan N-yodosuccinimida (0.08g) y BF₃·2H₂O (0.25 mL). La suspensión se agita durante 24 h después de lo cual se vierte en una solución 1:1 de Na₂S₂O₃ saturado y NaHCO₃ saturado (30 mL). La fase acuosa se extrae con DCM (x2) y

las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM : MeOH 97 : 3 como el eluyente para proporcionar [1-(5-yodo-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il)-ciclopropilmetil]-amida de ácido Pirrolidina-1-carboxílico.

5

En un frasco con tapa de roscado se disuelve [1-(5-yodo-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il)-ciclopropilmetil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico en DME (0.45 mL) y K_2CO_3 1 M (0.14 mL) bajo argón. Se agregan ácido 3-cianofenil borónico (0.021 g, 0.15 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 mg, 0.004 mmol). La suspensión se agita a 80°C durante 17 h después de lo cual se agrega solución salina, y la fase acuosa se extrae con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando DCM : MeOH 97 : 3 como el eluyente para proporcionar el compuesto del título amorfo.

10

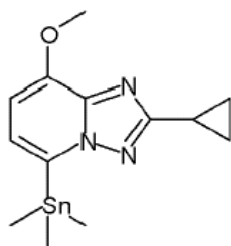
^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.41 (t, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.32 (ddd, J = 8.0, 1.7, 1.2 Hz, 1 H), 8.00–7.92 (m, 1 H), 7.74 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.91 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.61 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.20–3.10 (m, 4 H), 1.79–1.71 (m, 4 H), 1.14–0.99 (m, 4 H).

15

Preparación 10

2-ciclopropil-8-metoxi-5-trimetilestananil-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina (Compuesto 310)

20



25

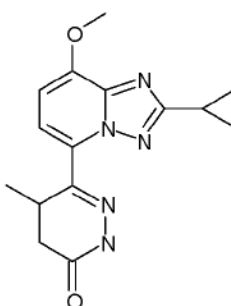
Bajo una atmósfera de argón se disuelve hexametil diestano (0.63 g, 1.9 mmol) en tolueno (9 mL). Se agrega 2-Ciclopropil-5-yodo-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina (0.49 g, 1.5 mmol) seguido por la adición de $(\text{PPh}_3)_2\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.041 g, 0.055 mmol). La suspensión oscura se agita a 100°C durante 1 h. Se agrega KF (10% en H_2O , 4.2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 2h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de Hyflo y se lava con tolueno. El filtrado se extrae con tolueno (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando tolueno: EtOAc 10 : 1 como eluyente. El compuesto del título se obtiene como un aceite.

30

Ejemplo 17

6-(2-ciclopropil-8-metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (Compuesto 158)

35



40

Bajo una atmósfera de argón se disuelve 2-ciclopropil-8-metoxi-5-trimetilestananil-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina (compuesto 310) (1.33 g, 3.8 mmol) en tolueno (20 mL). Se agregan cloruro de propionilo (0.39 g, 4.2 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.087 g, 0.095 mmol). La solución se calienta a 70°C durante 2.5 h después de lo cual se agrega NaHCO_3 acuoso. La fase acuosa se extrae con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando tolueno : EtOAc 8 : 2 \rightarrow 7:3 como el eluyente para proporcionar 1-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il)-propa N-1-ona como un sólido.

45

Bajo una atmósfera de argón se disuelve 1-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il)-propa N-1-ona (0.42 g, 1.7 mmol) en THF (5.0 mL). La solución se enfría a -70°C y se agrega Litio-bis(trimetilsilil) amida (1M en

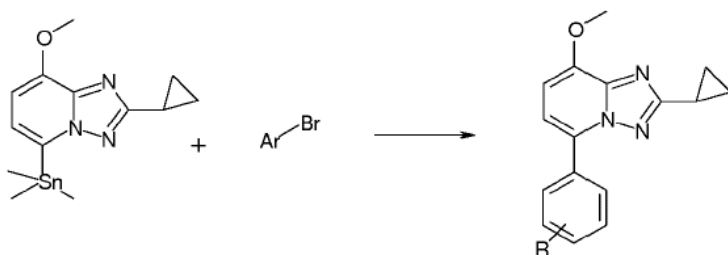
THF, 1.96 mL, 1.96 mmol) durante 3 min. El baño frío se retira y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 40 min. La suspensión se enfría a -70°C y se agrega t-Butilbromoacetato (0.29 mL, 1.96 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante 22 h y se agrega NH_4Cl acuoso. La fase acuosa se extrae con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando tolueno : EtOAc 85 : 15 como el eluyente para proporcionar tert-butil éster de ácido 4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-3- metil-4-oxo- butírico.

Bajo una atmósfera de argón se disuelve tert-butil éster de ácido 4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-3- metil-4- oxo- butírico (0.29g) en ácido trifluoroacético (0.6 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h después de lo cual la mezcla se concentra *in vacuo*. El producto crudo se suspende en NaOH 1 N (5 mL) y se lava con Et_2O (x 2). La fase acuosa se ajusta a pH 1 con HCl 4 N (1.5 mL) La fase acuosa se extrae con DCM (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran *in vacuo* para proporcionar ácido 4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-3- metil-4- oxo- butírico como un producto crudo.

Bajo una atmósfera de argón se disuelve ácido 4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-3- metil-4- oxo- butírico (0.1 g, ca. 0.33 mmol) en EtOH (1.5 mL). Se agregan AcOH (0.11 mL, 1.98 mmol) y $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.048 mL, 0.99 mmol). La solución se calienta hasta reflujo durante 17 h después de lo cual se concentra *in vacuo* y se vuelve a concentrar con tolueno. Se agrega NaHCO_3 acuoso y la fase acuosa se extrae con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando EtOAc como el eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11.17 (s, 1 H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.66–3.50 (m, 1 H), 2.72 (dd, J = 16.7, 6.7 Hz, 1 H), 2.34 (dd, J = 16.8, 5.1 Hz, 1 H), 2.22–2.10 (m, 1 H), 1.10–1.00 (m, 5 H), 0.99–0.92 (m, 2 H).

Procedimiento General 1

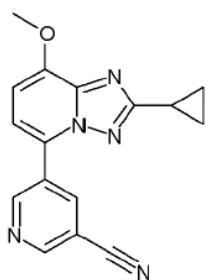


Bajo una atmósfera de argón el compuesto 310 (25 m g, 0.07 mmol) se disuelve en tolueno (0.8 mL). Se agrega aril bromuro o heteroaril bromuro (0.085 mmol) seguido por la adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 m g, 0.003 mmol). La mezcla se agita a 100°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfría y se filtra a través de decalita y el filtro se lava con 0.5 mL de tolueno. El filtrado se purifica mediante HPLC/MS preparativo para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 18:

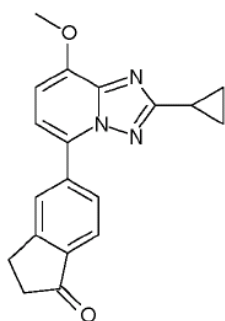
Los Compuestos 159–171 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 1.

5-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-nicotinonitrilo (Compuesto 159)



^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.41 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.11 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.89 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.29–2.10 (m, 1 H), 1.12–0.89 (m, 4 H).

5-(2-ciclopropil-8-metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il)-indan-1-ona (Compuesto 160)

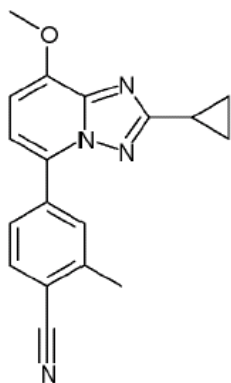


5

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.25–3.10 (m, 2 H), 2.78–2.62 (m, 2 H), 2.16 (tt, J = 8.1, 5.0 Hz, 1 H), 1.11–0.88 (m, 4 H).

10

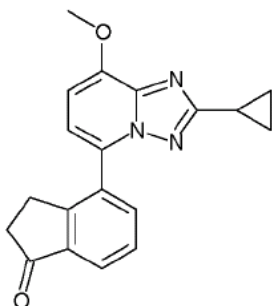
4-(2-ciclopropil-8-metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il)-2-metil-benzonitrilo (Compuesto 161)



15

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 1 H), 8.01–7.96 (m, 1 H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.19–7.09 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 4.4 Hz, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.16 (tt, J = 8.1, 5.0 Hz, 1 H), 1.09–0.91 (m, 4 H).

4-(2-ciclopropil-8-metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il)-indan-1-ona (Compuesto 162)

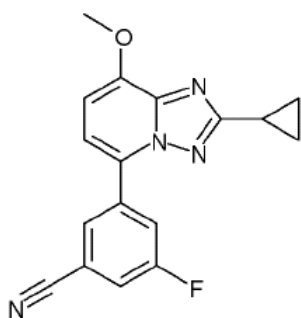


20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.84 (s, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 3.08–2.98 (m, 2 H), 2.76–2.65 (m, 2 H), 2.19 (tt, J = 8.4, 4.9 Hz, 1 H), 1.22–1.13 (m, 2 H), 1.05–0.98 (m, 2 H).

25

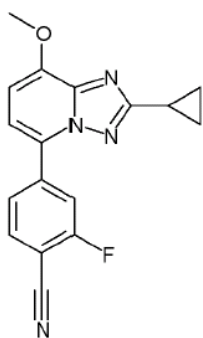
3-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il)-5-fluoro-benzonitrilo (Compuesto 164)



5

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.32 (t, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 8.27 (ddd, $J = 10.2, 2.3, 1.6$ Hz, 1 H), 7.98 (ddd, $J = 8.4, 2.5, 1.3$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.20 (tt, $J = 8.2, 4.9$ Hz, 1 H), 1.10–0.90 (m, 4 H).

4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-2- fluoro- benzonitrilo (Compuesto 165)

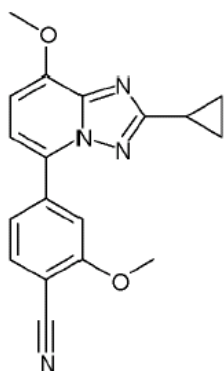


10

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.26–8.17 (m, 1 H), 8.13–8.06 (m, 2 H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.24–2.14 (tt, $J = 8.1, 5.0$ Hz, 1 H), 1.11–0.90 (m, 4 H).

4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-2- metoxi- benzonitrilo (Compuesto 166)

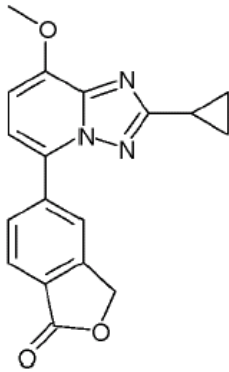
15



20

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.73–7.68 (m, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.01 (d, $J = 0.9$ Hz, 6 H), 2.18 (tt, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 1 H), 1.09–0.91 (m, 4 H).

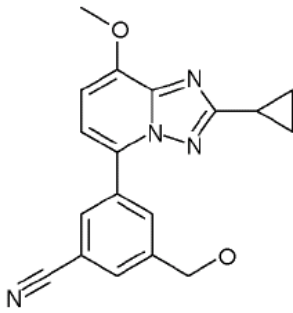
5-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-3H- isobenzofuran-1- ona (Compuesto 167)



¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1 H), 8.15–8.09 (m, 1 H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.26–2.05 (m, 1 H), 1.14–0.85 (m, 4 H).

5

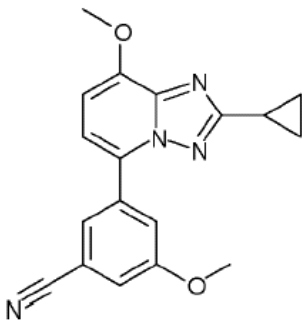
3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-5- hidroxi-metil-benzonitrilo (Compuesto 168)



10

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.25–2.10 (m, 1 H), 1.07–0.93 (m, 4 H).

3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-5- metoxi-benzonitrilo (Compuesto 169)

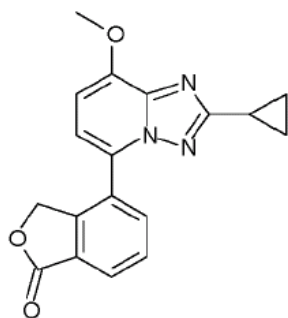


15

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.97 (t, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 2.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 2.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 2.18 (dq, J = 8.2, 4.9 Hz, 1 H), 1.02 (dt, J = 7.7, 2.5 Hz, 2 H), 0.99–0.95 (m, 2 H).

20

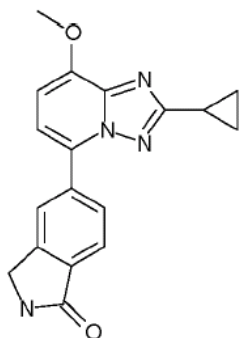
4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-3H- isobenzofuran-1- ona (Compuesto 170)



Purificación: Durante la reacción se precipita un sólido. El sólido se filtra y el sólido se purifica mediante HPLC/MS preparativo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.12 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.25–2.10 (m, 1 H), 1.08–0.85 (m, 4 H).

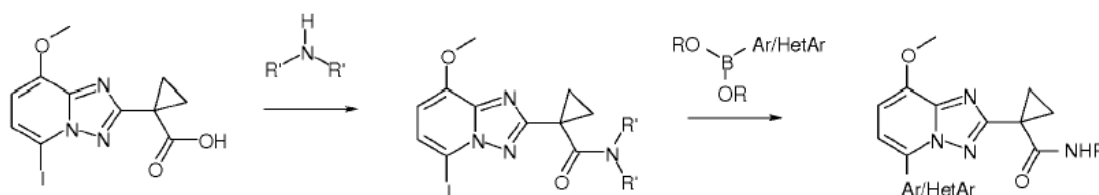
5-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-2,3-dihidro-isoindol-1- ona (Compuesto 171)



Purificación: Durante la reacción se precipita un sólido. El sólido se filtra y el sólido se purifica mediante HPLC/MS preparativo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.05–7.97 (m, 1 H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.22–2.09 (m, 1 H), 1.08–0.89 (m, 4 H).

Procedimiento General 2



Bajo una atmósfera de argón se disuelve ácido 1-(5-yodo-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropanocarboxílico, compuesto 306, (0.075 g, 0.20 mmol) en DMF (0.7 mL). Se agregan Et_3N (0.086 mL, 0.6 mmol) y HATU (0.12 g, 0.3 mmol). Se agrega la amina (0.3 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2H. El solvente se concentra in vacuo y se agrega NaHCO_3 qq. (1 mL). La fase acuosa se agita con DCM (1.5 mL) y las fases se separan utilizando un cartucho de separación de fase (Chromabond, PTS). La fase orgánica se concentra y el producto crudo se utiliza directamente en la siguiente etapa.

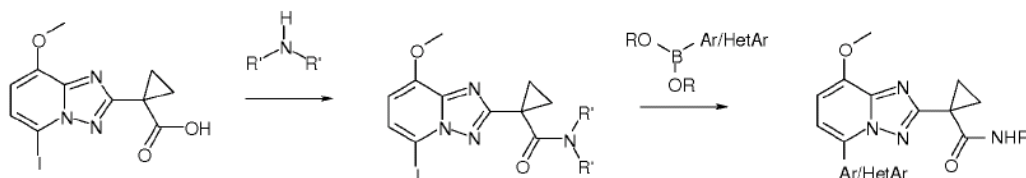
Bajo una atmósfera de argón el producto se disuelve yoduro crudo (ca. 0.03 mmol) del anterior en 1,4-dioxano (0.5 mL) y H_2O (0.25 mL). Se purga argón a través de la mezcla. Se agregan ácido borónico o éster de ácido borónico (3 eq) y K_3PO_4 (3.5 eq), seguido por la adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.01 eq) y PCy_3 (0.02 eq). La mezcla se calienta en un horno microondas a 100°C durante 5 min. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se purifica mediante HPLC/MS preparativo.

Ejemplo 19:

Los Compuestos 172–178 y 180–186 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 2.

5

Procedimiento General 3



10

Bajo una atmósfera de argón se disuelve ácido 1-(5-yodo-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropanocarboxílico, compuesto 306, (0.075 g, 0.20 mmol) en DMF (0.7 mL). Se agregan Et₃N (0.086 mL, 0.6 mmol) y HATU (0.12 g, 0.3 mmol). Se agrega la amina (0.3 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2H. El solvente se concentra *in vacuo* y se agrega NaHCO₃ qq. (1 mL). La fase acuosa se agita con DCM (1.5 mL) y las fases se separan utilizando un cartucho de separación de fase (Chromabond, PTS). La fase orgánica se concentra y el producto crudo se utiliza directamente en la siguiente etapa.

15

Bajo atmósfera de argón el producto crudo yoduro (ca. 0.03 mmol) del anterior se disuelve en DME (0.8 mL) y K₂CO₃ acuoso (1M, 0.1 mL, 0.1 mmol). Se purga argón a través de la mezcla. Se agrega ácido borónico o éster de ácido borónico (3 eq) seguido por la adición de Pd(PPh₃)₄ (0.002 g, 0.002 mmol). La mezcla se calienta a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se purifica mediante HPLC/MS preparativo.

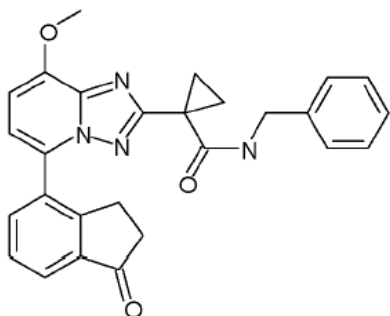
20

Ejemplo 20:

Los Compuestos 179 y 187 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 3.

25

bencilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-indan-4- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 172)

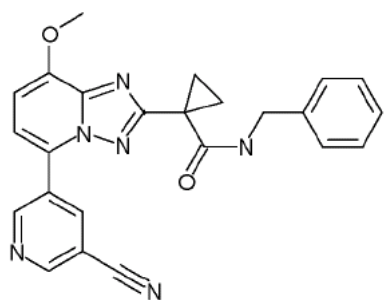


30

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.27–7.15 (m, 6 H), 4.32 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.05–2.95 (s, 2 H), 2.61–2.54 (m, 2 H), 1.50 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 2 H), 1.36 (dd, J = 7.1, 3.6 Hz, 2 H).

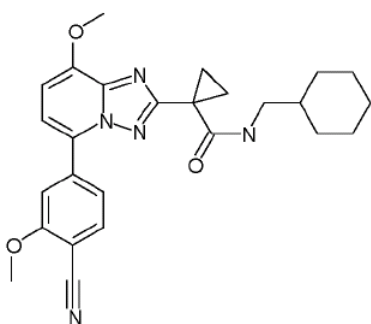
35

bencilamida de ácido 1-[5-(5-ciano-piridin-3- il)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 173)



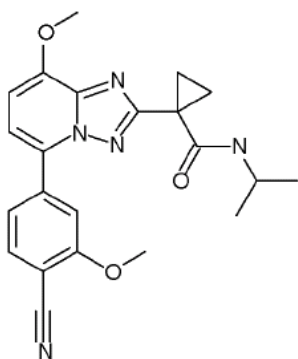
5 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.12 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.90 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.67 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.38–7.14 (m, 6 H), 4.36 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 1.53 (dd, J = 6.9, 3.5 Hz, 2 H), 1.40 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 2 H).

ciclohexilmetil- amida de ácido 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 174)



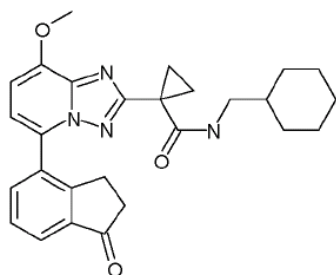
10 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 3.01 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.9–0.7 (m, 15 H).

15 isopropilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- metoxi-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 175)



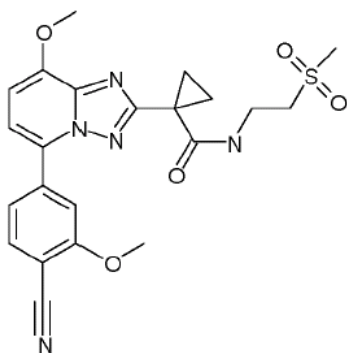
20 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.49 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.79–7.66 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.00–3.85 (m, 1 H), 1.52 (d, J = 3.5 Hz, 2 H), 1.41 (d, J = 3.6 Hz, 2 H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

25 Ciclohexilmetilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo- indan-4- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 176)



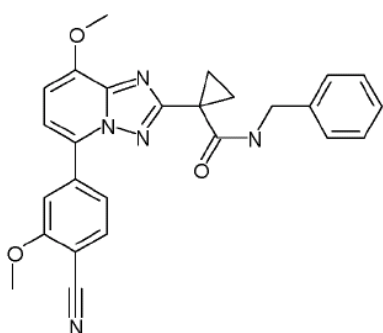
5 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.57 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.25 (s, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 2.96 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 4 H), 2.69–2.60 (m, 2 H), 1.52 (d, J = 19.2 Hz, 8H), 1.38 (d, J = 3.6 Hz, 2 H), 1.26 (s, 1 H), 1.13–0.92 (m, 4 H), 0.75 (d, J = 10.9 Hz, 2 H).

(2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-8-metoxi-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 177)



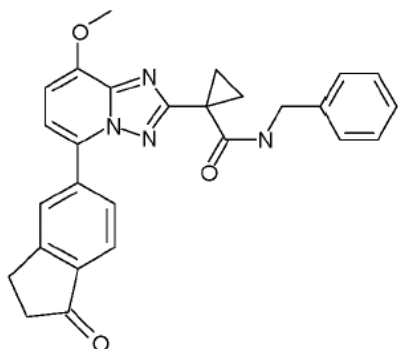
10 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.41 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 3.56 (q, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.31–3.23 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.52 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 2 H), 1.38 (dd, J = 7.1, 3.6 Hz, 2 H).

15 bencilamida de ácido 1-[5-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-8-metoxi-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 178)



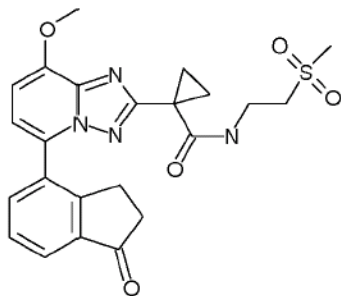
20 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.79 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.32–7.19 (m, 6 H), 4.37 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 1.55 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 2 H), 1.42 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 2 H).

25 bencilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 179)



5 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.80 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.30–7.13 (m, 6 H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.04 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 3.14–3.00 (m, 2 H), 2.67 (dd, J = 6.7, 4.9 Hz, 2 H), 1.55 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 2 H), 1.42 (dd, J = 6.9, 3.5 Hz, 2 H).

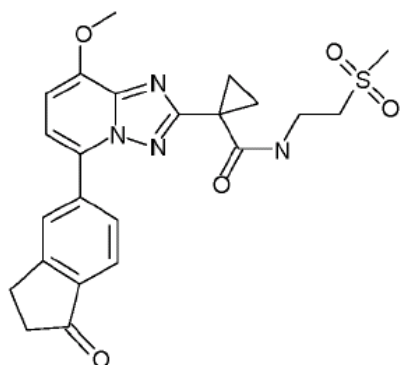
(2-metanosulfoniletil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo- indan-4- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 183)



10

15 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.33 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.59–3.47 (m, 2 H), 3.21 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.07–2.96 (m, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.66 (dd, J = 6.6, 4.7 Hz, 2 H), 1.47 (dd, J = 6.9, 3.6 Hz, 2 H), 1.32 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 2 H).

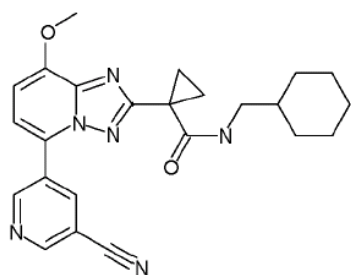
(2-metanosulfoniletil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo- indan-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 184)



20

25 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.40 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.62–3.51 (m, 2 H), 3.40–3.25 (m, 2 H), 3.26–3.18 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 2.76–2.68 (m, 2 H), 1.51 (dd, J = 6.9, 3.6 Hz, 2 H), 1.38 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 2 H).

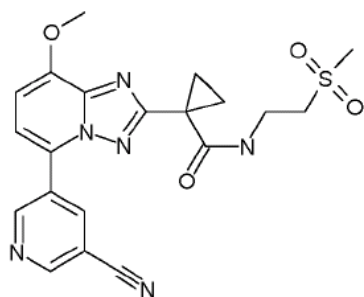
Ciclohexilmetilamida de ácido 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 185)



5

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.14 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.90 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.01 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.72–1.34 (m, 10H), 1.12 (t, J = 10.2 Hz, 3 H), 0.86 (t, J = 10.8 Hz, 2 H).

(2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 186)

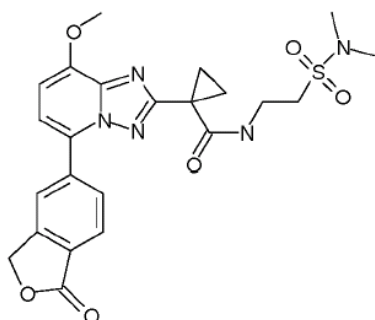


10

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.44 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.12 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.91 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.34 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.63–3.49 (m, 2 H), 3.29–3.22 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.55–1.48 (m, 2 H), 1.43–1.34 (m, 2 H).

15

(2-dimetilsulfamoil- etil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo- 1,3-dihidro-isobenzofuran-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 187)



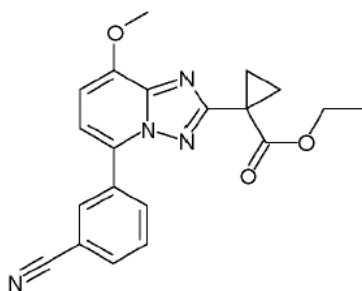
20

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.42 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.53 (dd, J = 12.9, 6.8 Hz, 2 H), 3.17 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.77–2.70 (m, 7H), 1.52 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 2 H), 1.40 (dd, J = 7.1, 3.6 Hz, 2 H).

25

Ejemplo 21

etil éster de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 188)

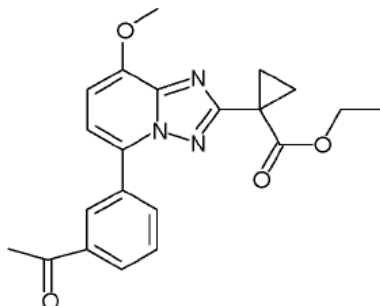


5 Bajo una atmósfera de argón se disuelve etil éster de ácido 1-(5-yodo-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropanocarboxílico (compuesto 305) (0.5 g, 1.3 mmol) en 1,4-dioxano (2.8 mL) y H₂O (1.4 mL). Se purga argón a través de la mezcla. Se agregan ácido 3-CN-fenil borónico (0.19 g, 1.3 mmol) y K₃PO₄ (0.96 g, 4.5 mmol), seguido por la adición de Pd₂(dba)₃ (12m g, 0.013 mmol) y PCy₃ (9mg, 0.03 mmol). La mezcla se calienta en un horno microondas a 145°C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía flash utilizando P. éter : EtOAc 2:1→ 1:5 como el eluyente. Esto proporciona el compuesto del título como un sólido.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (t, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.21–8.15 (m, 1 H), 7.74 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 1.72 (dd, J = 7.4, 4.3 Hz, 2 H), 1.60–1.56 (m, 2 H), 1.27–1.19 (m, 3 H).

15 Ejemplo 22

etil éster de ácido 1-[5-(3-acetil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 190)

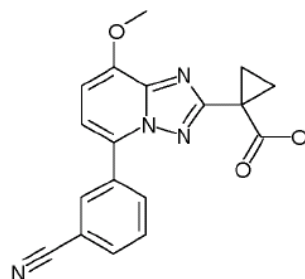


20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito para el compuesto 188.

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.24–8.12 (m, 1 H), 8.10–8.00 (m, 1 H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.22–4.13 (m, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 1.71 (dd, J = 7.4, 4.2 Hz, 2 H), 1.62–1.56 (m, 2 H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

30 Ejemplo 23

ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 191)



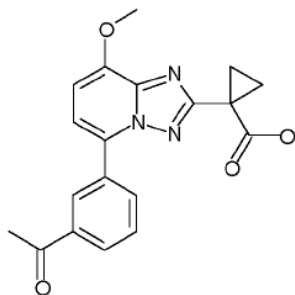
35 Se disuelve etil éster de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (compuesto 188) (0.32 g, 0.88 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) mediante calentamiento. Se agrega LiOH (0.06 g, 1.4 mmol) en H₂O (2.5 mL) a temperatura ambiente. La suspensión se agita a temperatura

ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y se agrega H₂O. La fase acuosa se lava con EtOAc y se acidifica con HCl 4 N a pH 1. La fase acuosa se extrae con DCM (x 2) y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra in vacuo. Esto proporciona el compuesto del título como un sólido.

5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14–8.05 (m, 2 H), 7.78 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.70–7.59 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.05–6.96 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 1.99 (dd, J = 7.9, 3.6 Hz, 2 H), 1.78 (dd, J = 7.9, 3.6 Hz, 2 H).

Ejemplo 24

10 ácido 1-[5-(3-Acetil-fenil)-8- metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 193)

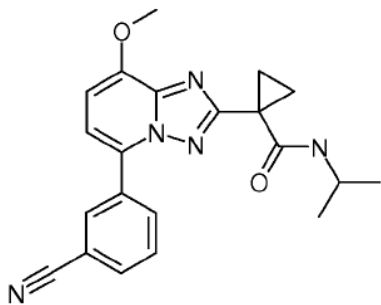


15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito para el compuesto 191.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 13.93 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.06 (ddd, J = 9.1, 8.4, 1.2 Hz, 2 H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 1.98 (dd, J = 7.8, 3.5 Hz, 2 H), 1.80 (dd, J = 7.6, 3.8 Hz, 2 H).

20 Ejemplo 25

isopropilamida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 194)

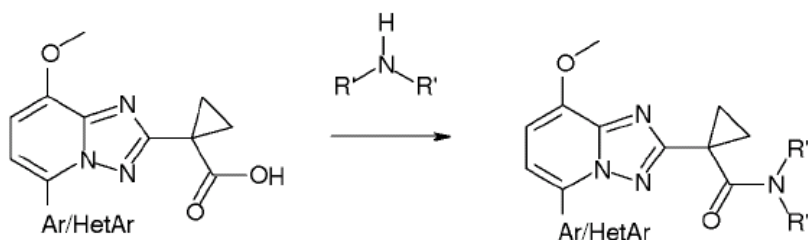


25

30 Bajo una atmósfera de argón se disuelve ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (compuesto 191) (0.026 g, 0.08 mmol) en DMF (0.25 mL). Se agregan Et₃N (0.23 mL, 0.6 mmol) y HATU (0.043 g, 0.11 mmol). Se agrega isopropil amina (0.01 mL, 0.11 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega H₂O y la fase acuosa se extrae con EtOAc (x 3), las fases orgánicas se lavan con solución salina, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía flash, MeOH : DCM 2 : 98 → 4 : 96, proporciona el compuesto del título como un sólido.

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.79 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.20–4.04 (m, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 1.83 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 2 H), 1.69–1.63 (m, 2 H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 6 H).

Procedimiento General 4

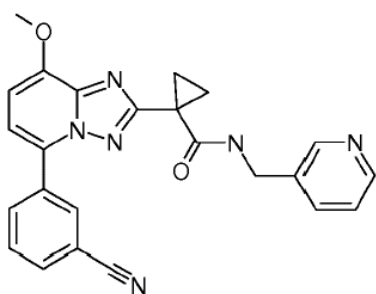


5 Bajo una atmósfera de argón se disuelve ácido carboxílico (0.04 mmol) en DMF (0.25 mL). Se agregan Et₃N (0.016 mL, 0.12 mmol o 0.025 mL, 0.18 mmol de la amina es una sal HCl) y HATU (0.022 g, 0.06 mmol). Se agrega la amina (0.06 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtra sobre una placa de micro filtro y se lava con DMF (0.05 mL) y se purifica mediante HPLC.

Ejemplo 26:

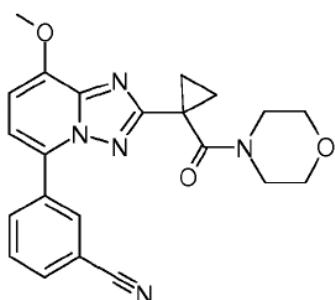
10 Los Compuestos 195–199 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 4 utilizando el compuesto 191 ácido (1-[5-(3-Cianofenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico) como material de partida.

15 (piridin-3- ilmetil)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 195)



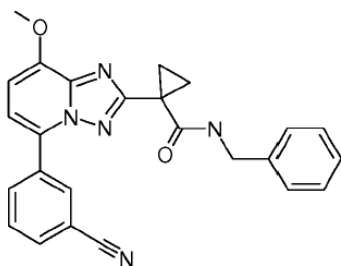
20 ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.69 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.45 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.41 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.31 (ddd, J = 8.0, 1.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.97–7.93 (m, 1 H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.65 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.30 (ddd, J = 7.7, 4.8, 0.5 Hz, 1 H), 7.26–7.22 (m, 1 H), 4.39 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 1.52 (dd, J = 7.1, 3.5 Hz, 2 H), 1.40 (dd, J = 7.2, 3.5 Hz, 2 H).

25 3-{8-Metoxi-2-[1-(morfolino-4- carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo-[1, 5-a] piridin-5- il]-benzonitrilo (Compuesto 196)



30 ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.45 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.27 (ddd, J = 8.0, 1.6, 1.2 Hz, 1 H), 8.02–7.95 (m, 1 H), 7.76 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.27–7.12 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.55 (d, J = 10.6 Hz, 4 H), 3.42 (s, 4 H), 1.49–1.46 (m, 2 H), 1.45–1.41 (m, 2 H).

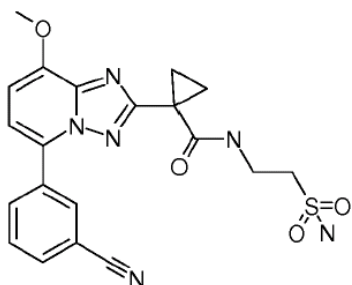
Bencilamida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 197)



5

^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.73 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.41 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.30 (ddd, J = 8.0, 1.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.98–7.92 (m, 1 H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.32–7.17 (m, 6 H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 1.53 (dd, J = 7.1, 3.4 Hz, 2 H), 1.41 (dd, J = 7.2, 3.4 Hz, 2 H).

(2-sulfamoyl-ethyl)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 198)

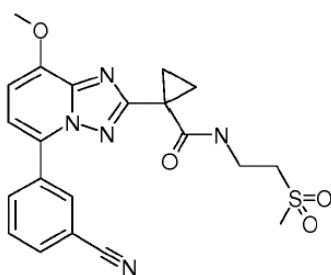


10

^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.43–8.33 (m, 2 H), 8.28 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.97 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.31–7.17 (m, 1 H), 6.89 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.59–3.45 (m, 2 H), 3.13 (dd, J = 8.0, 6.5 Hz, 2 H), 1.57–1.44 (m, 2 H), 1.42–1.26 (m, 2 H).

15

(2-metanosulfoniletil)-amida de ácido 1-[3-ciano- fenil)-8- metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 199)



20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (s, 1 H), 8.20–8.11 (m, 2 H), 7.78 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.84 (dd, J = 12.3, 6.0 Hz, 2 H), 3.32 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 1.83 (dd, J = 7.3, 3.6 Hz, 2 H), 1.68 (dd, J = 7.4, 3.7 Hz, 2 H). EP 2 379 548 B1 56 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55

25

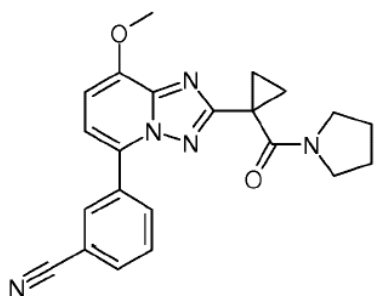
Ejemplo 27:

Los Compuestos 200–202 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 4 utilizando el compuesto 191 ácido (1-[5-(3-Cianofenil)-8-metoxi-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico) como material de partida. Las mezclas de reacción se elaboran al agregar H_2O (4 mL) a la mezcla de reacción la fase acuosa se extrae con DCM. La fase orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra y se purifica mediante cromatografía flash.

30

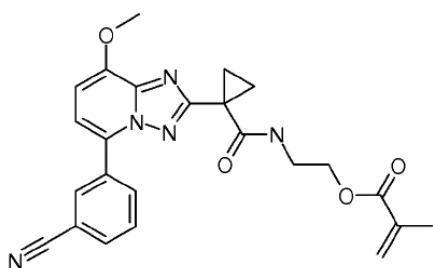
3-[8-Metoxi-2-[1-(pirrolidina-1- carbonil)-ciclopropil]-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-5- il]-benzonitrilo (Compuesto 200)

35



5 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.16–8.10 (m, 1 H), 7.72 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1 H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.92–6.82 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.59 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 3.37 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 1.96–1.76 (m, 4 H), 1.70–1.64 (m, 2 H), 1.59–1.50 (m, 2 H).

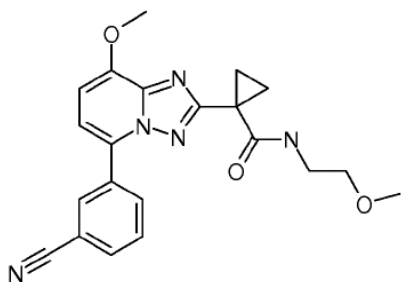
2-((1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarbonil)-amino)-etil éster de ácido 2 -metil- acrílico (Compuesto 201)



10 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (t, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 8.21–8.12 (m, 2 H), 7.77 (ddd, $J = 7.7, 3.5, 2.1$ Hz, 1 H), 7.69–7.61 (m, 1 H), 7.07 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J = 8.0, 3.6$ Hz, 1 H), 6.04 (dd, $J = 1.5, 0.9$ Hz, 1 H), 5.49 (p, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 4.29–4.21 (m, 2 H), 4.10 (d, $J = 4.3$ Hz, 3 H), 3.75–3.65 (m, 2 H), 1.90–1.86 (m, 3 H), 1.83 (dd, $J = 7.4, 3.4$ Hz, 2 H), 1.66–1.59 (m, 2 H).

15

(2-metoxietil)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 202)



20

25 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1 H), 8.23–8.17 (m, 1 H), 8.17–8.11 (m, 1 H), 7.77 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J = 11.9, 4.3$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.97–6.89 (m, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.62–3.52 (m, 2 H), 3.49 (dd, $J = 8.1, 3.3$ Hz, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 1.83 (dd, $J = 7.5, 3.5$ Hz, 2 H), 1.65 (dd, $J = 7.5, 3.5$ Hz, 2 H).

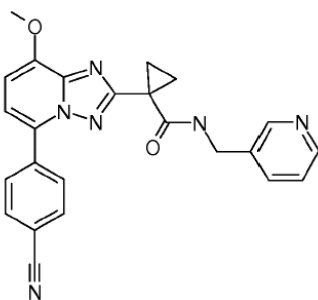
25

Ejemplo 28:

Los Compuestos 203–209 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 4 utilizando el compuesto 147 ácido 1-[5-(4-Cianofenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico) como el compuesto de partida:

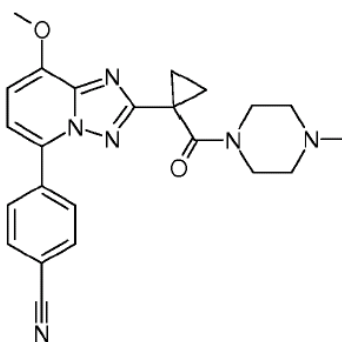
30

(piridin-3- ilmetil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 203)



5 $^1\text{H RMN}$ (600 MHz, DMSO) δ 8.64 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 8.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.47 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.18–8.08 (m, 2 H), 7.96–7.89 (m, 2 H), 7.66 (dt, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.35–7.28 (m, 1 H), 7.27–7.20 (m, 1 H), 4.38 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 1.52 (dd, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 2 H), 1.39 (dd, $J = 7.2, 3.5$ Hz, 2 H).

4-{8-Metoxi-2-[1-(4-metil-piperazina-1- carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il}-benzonitrilo (Compuesto 204)

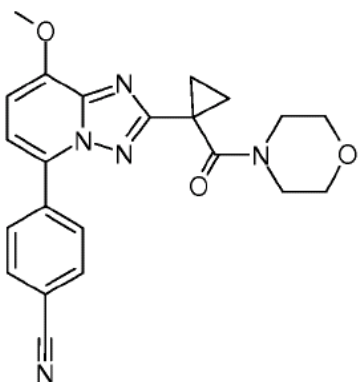


10

15 $^1\text{H RMN}$ (600 MHz, DMSO) δ 8.21–8.13 (m, 2 H), 8.05–7.98 (m, 2 H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.26–7.17 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 3.40–3.36 (m, 2 H), 2.25 (s, 2 H), 2.07 (s, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 1.46 (dd, $J = 7.1, 4.2$ Hz, 2 H), 1.40 (dd, $J = 7.1, 4.1$ Hz, 2 H).

15

4-{8-Metoxi-2-[1-(morfolino-4- carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il}-benzonitrilo (Compuesto 205)

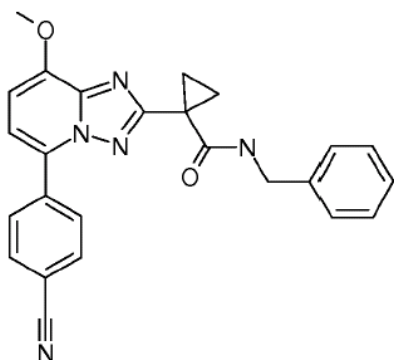


20

25 $^1\text{H RMN}$ (600 MHz, DMSO) δ 8.22–8.13 (m, 2 H), 8.06–8.00 (m, 2 H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.26–7.17 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.54 (d, $J = 10.5$ Hz, 4 H), 3.46–3.35 (m, 4 H), 1.47 (dd, $J = 7.1, 4.2$ Hz, 2 H), 1.43 (dd, $J = 7.1, 4.2$ Hz, 2 H).

25

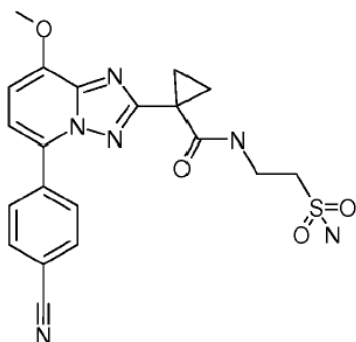
benclamina de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 206)



5

$^1\text{H RMN}$ (600 MHz, DMSO) δ 8.71 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.16–8.07 (m, 2 H), 7.92–7.81 (m, 2 H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.24–7.22 (m, 1 H), 4.37 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 1.54 (dd, J = 7.1, 3.4 Hz, 2 H), 1.41 (dd, J = 7.2, 3.4 Hz, 2 H).

(2-sulfamoiletíl)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 207)

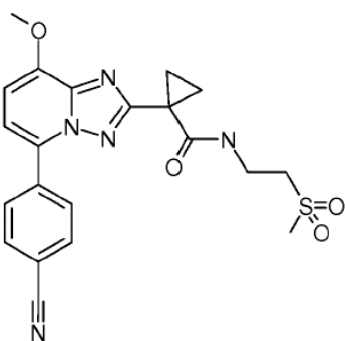


10

$^1\text{H RMN}$ (600 MHz, DMSO) δ 8.27 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.23–8.18 (m, 2 H), 8.04–7.99 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.92 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.59–3.48 (m, 2 H), 3.14 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2 H), 1.50 (dd, J = 7.1, 3.5 Hz, 2 H), 1.37 (dd, J = 7.2, 3.5 Hz, 2 H).

15

(2-metanosulfoniletíl)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 208)

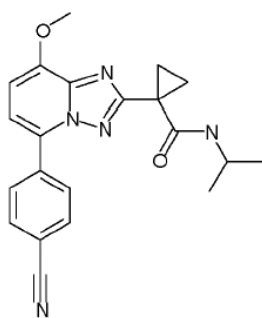


20

$^1\text{H RMN}$ (600 MHz, DMSO) δ 8.35 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.22–8.17 (m, 2 H), 8.06–7.99 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.05 (d, J = 15.5 Hz, 3 H), 3.55 (dd, J = 12.6, 6.6 Hz, 2 H), 3.27 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.51 (dd, J = 7.1, 3.5 Hz, 2 H), 1.37 (dd, J = 7.2, 3.5 Hz, 2 H).

25

isopropilamida de ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 209)



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (m, H), 8.06–7.99 (m, 2 H), 7.85–7.78 (m, 2 H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.20–4.05 (m, 4 H), 1.83 (m, 2 H), 1.71–1.57 (m, 2 H), 1.16 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H).

5

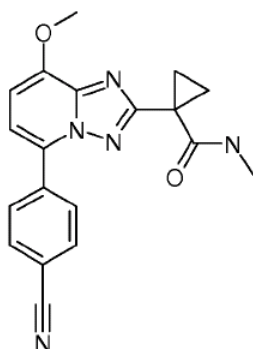
Ejemplo 29:

Los Compuestos 210–220 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 4 utilizando el compuesto 192 ácido (1-[5-(4-Cianofenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico) como el compuesto de partida. Las mezclas de reacción se elaboran al agregar H₂O (4 mL) a la mezcla de reacción o agregar Na₂CO₃ acuoso para las reacciones que corren con sales HCl de la amina. La fase acuosa se extrae con DCM (2 x 4 mL). La fase orgánica se pone sobre un cartucho de separación (Chromabond, PTS), se concentra y se purifica mediante HPLC/MS preparativo.

10

15

Metilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il] ciclopropanocarboxílico (Compuesto 210)

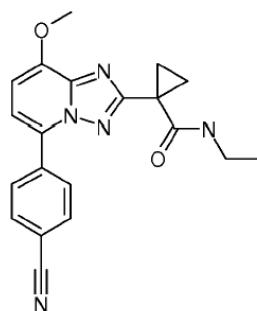


20

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1 H), 8.09–7.95 (m, 2 H), 7.86–7.74 (m, 2 H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.00–6.86 (m, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 1.83 (dd, J = 7.5, 3.4 Hz, 2 H), 1.60 (dd, J = 7.4, 3.5 Hz, 2 H).

etilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il] ciclopropanocarboxílico (Compuesto 211)

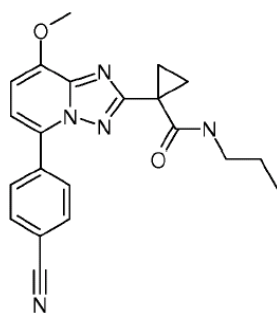
25



30

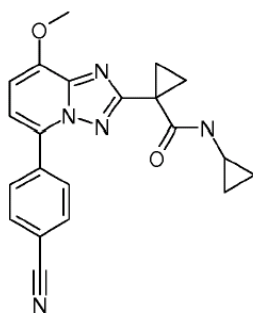
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1 H), 8.05–7.99 (m, 2 H), 7.86–7.79 (m, 2 H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.37 (qd, J = 7.3, 5.3 Hz, 2 H), 1.83 (dd, J = 7.4, 3.4 Hz, 2 H), 1.63 (dd, J = 7.4, 3.4 Hz, 3 H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3 H).

Propilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il] ciclopropanocarboxílico (Compuesto 212)



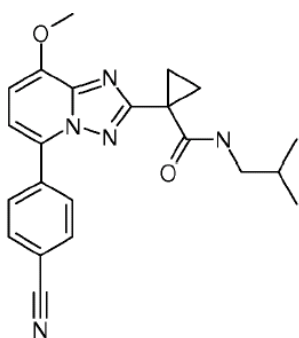
5 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1 H), 8.08–7.92 (m, 2 H), 7.87–7.73 (m, 2 H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.30 (td, $J = 7.0, 5.5$ Hz, 2 H), 3.30 (td, $J = 7.0, 5.5$ Hz, 2 H), 1.88–1.75 (m, 2 H), 1.64 (dd, $J = 7.5, 3.4$ Hz, 2 H), 1.60–1.46 (m, 2 H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H).

10 Ciclopropilamida de ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxílico (Compuesto 213)



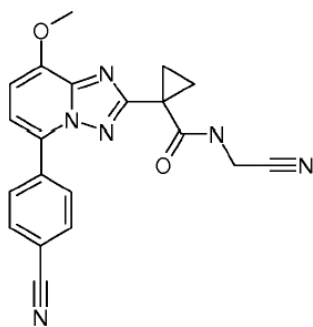
15 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1 H), 8.04–7.96 (m, 2 H), 7.87–7.77 (m, 2 H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 2.83 (dq, $J = 11.0, 3.7$ Hz, 1 H), 1.85 (dd, $J = 7.5, 3.3$ Hz, 2 H), 1.64 (dd, $J = 7.5, 3.3$ Hz, 2 H), 0.87–0.70 (m, 2 H), 0.52–0.38 (m, 2 H).

isobutil-amida de ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxílico (Compuesto 214)



20 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1 H), 8.06–7.95 (m, 2 H), 7.85–7.73 (m, 2 H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.16 (dd, $J = 6.7, 5.6$ Hz, 2 H), 1.83 (dd, $J = 7.4, 3.4$ Hz, 2 H), 1.80–1.69 (m, 1 H), 1.65 (dd, $J = 7.4, 3.4$ Hz, 3 H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H).

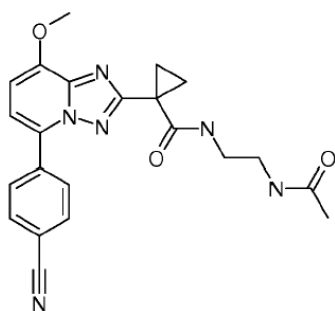
25 cianometil-amida de ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxílico (Compuesto 215)



5

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 8.07–7.94 (m, 2 H), 7.92–7.78 (m, 2 H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.12 (s, 3 H), 1.89 (dd, $J = 7.5, 3.6$ Hz, 2 H), 1.72 (dd, $J = 7.5, 3.7$ Hz, 2 H).

(2-acetilaminoetil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 216)

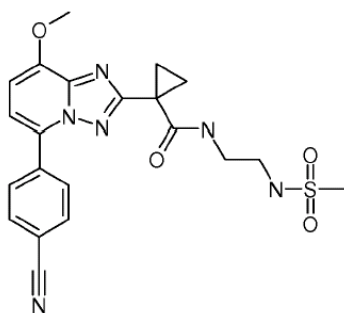


10

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.06–7.98 (m, 2 H), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.51 (dd, $J = 11.7, 5.6$ Hz, 2 H), 3.41 (dd, $J = 11.1, 5.3$ Hz, 2 H), 1.95 (s, 3 H), 1.81 (dd, $J = 7.4, 3.6$ Hz, 2 H), 1.64 (dd, $J = 7.4, 3.6$ Hz, 2 H).

15

(2-metanosulfonilamino-etil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 217)

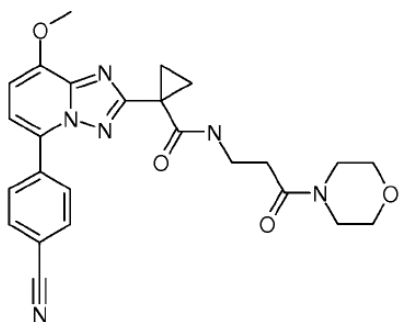


20

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.33 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.24–8.16 (m, 2 H), 8.08–7.96 (m, 2 H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.28 (dd, $J = 12.5, 6.3$ Hz, 2 H), 3.03 (s, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 1.52 (dd, $J = 7.0, 3.6$ Hz, 2 H), 1.38 (dd, $J = 7.0, 3.5$ Hz, 2 H).

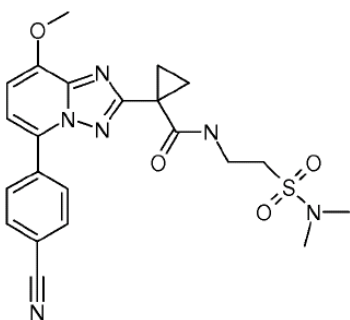
25

(3-morfoliN-4- il-3- oxo-propil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclo-propanocarboxílico (Compuesto 218)



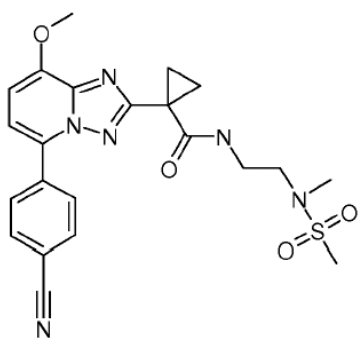
5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.12–8.06 (m, 2 H), 7.90–7.85 (m, 2 H), 7.10–7.06 (m, 1 H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.10 (d, J = 4.3 Hz, 3 H), 3.70–3.61 (m, 6 H), 3.58 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 3.50–3.39 (m, 2 H), 2.60 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 1.80 (dd, J = 7.3, 3.6 Hz, 2 H), 1.63 (dd, J = 7.5, 3.5 Hz, 2 H).

(2-dimetilsulfamoiletil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 219)



10

[2-(metanosulfonilmetil- amino)-etil]-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 220)

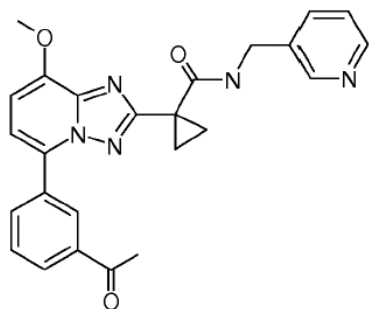


15

Ejemplo 30:

20 Los Compuestos 221–226 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 4 utilizando el compuesto 193 (ácido 1-[5-(3-Acetilfenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico) como el compuesto de partida.

25 (piridin-3- ilmetil)-amida de ácido 1-[5-(3-acetil- fenil)-8- metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 221)

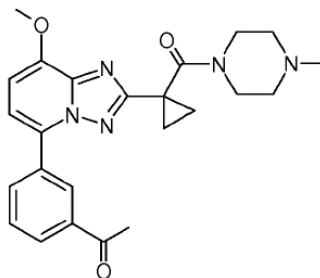


5

$^1\text{H RMN}$ (600 MHz, DMSO) δ 8.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 8.50 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 8.44 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.21–8.17 (m, 1 H), 8.07–8.03 (m, 1 H), 7.64 (ddd, $J = 7.7, 4.8, 2.8$ Hz, 2 H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.31–7.26 (m, 1 H), 7.25–7.21 (m, 1 H), 4.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 1.52 (dd, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 2 H), 1.40 (dd, $J = 7.2, 3.5$ Hz, 2 H).

10

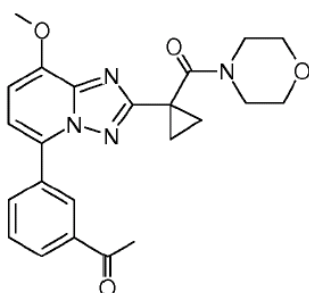
1-(3-(8-Metoxi-2-[1-(4-metil-piperazina-1-carboni)-ciclopropil]-[1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-fenil)-etanona (Compuesto 222)



15

$^1\text{H RMN}$ (600 MHz, DMSO) δ 8.51 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.20–8.17 (m, 1 H), 8.10–8.06 (m, 1 H), 7.69 (dd, $J = 9.7, 5.9$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.22–7.19 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.49 (s, 2 H), 3.41–3.36 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.20 (s, 2 H), 2.07 (s, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.47 (dd, $J = 7.1, 4.2$ Hz, 2 H), 1.39 (dd, $J = 7.1, 4.1$ Hz, 2 H).

1-(3-(8-Metoxi-2-[1-(morfolino-4-carbonil)-ciclopropil]-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-il)-fenil)-etanona (Compuesto 223)

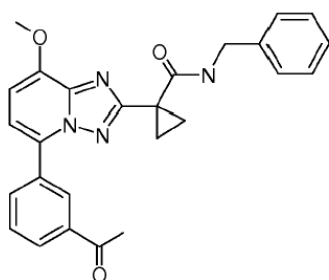


20

$^1\text{H RMN}$ (600 MHz, DMSO) δ 8.52 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.19–8.13 (m, 1 H), 8.11–8.05 (m, 1 H), 7.70 (dd, $J = 9.7, 5.9$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.23–7.17 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.51 (s, 4 H), 3.42 (d, $J = 15.2$ Hz, 4 H), 2.65 (s, 3 H), 1.49–1.45 (m, 2 H), 1.45–1.40 (m, 2 H).

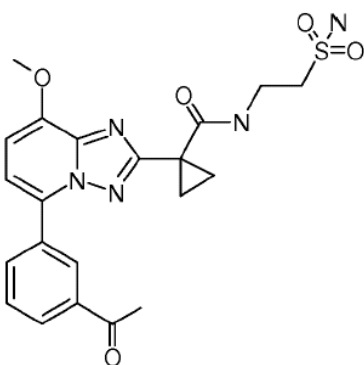
25

Bencilamida de ácido 1-[5-(3-acetil-fenil)-8-metoxi[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 224)



5 ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.84 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.50 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.26–8.13 (m, 1 H), 8.10–7.99 (m, 1 H), 7.61 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.30–7.17 (m, 6 H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 1.54 (dd, J = 7.1, 3.4 Hz, 2 H), 1.42 (dd, J = 7.2, 3.4 Hz, 2 H).

(2-sulfamoyl-ethyl)-amida de ácido 1-[5-(3-acetil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 225)

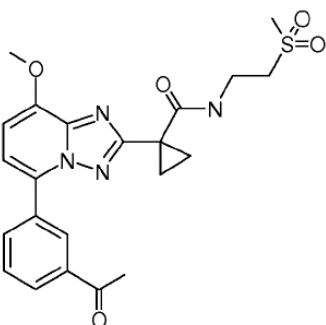


10

15 ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.52 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.36 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.24 (ddd, J = 7.7, 1.7, 1.1 Hz, 1 H), 8.10–8.05 (m, 1 H), 7.71 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.27–7.21 (m, 1 H), 6.90 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.58–3.49 (m, 2 H), 3.17–3.07 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 1.50 (dd, J = 7.1, 3.5 Hz, 2 H), 1.37 (dd, J = 7.2, 3.5 Hz, 2 H).

15

(2-metanosulfoniletil)-amida de ácido 1-[5-(3-acetil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 226)



20

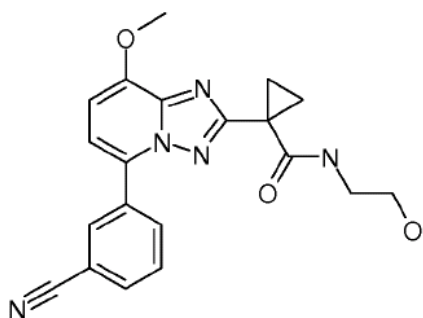
25 ^1H RMN (600 MHz, DMSO-SPE) δ 8.53 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.46 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25–8.18 (m, 1 H), 8.11–8.06 (m, 1 H), 7.72 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.27–7.22 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.57 (dd, J = 12.9, 6.6 Hz, 2 H), 3.27 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 1.51 (dd, J = 7.1, 3.5 Hz, 2 H), 1.39 (dd, J = 7.3, 3.5 Hz, 2 H).

25

Ejemplo 31

(2-hidroxi-etil)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 228)

30



Compuesto 201

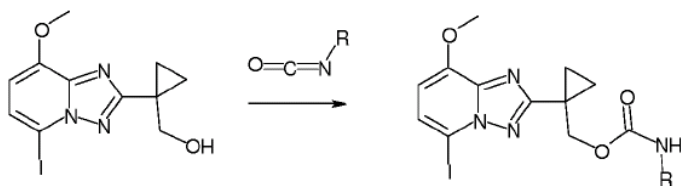
5 Se disuelve (0.03 g, 0.07 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL). Se agrega LiOH (0.09 g, 0.21 mmol) en H₂O (0.5 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y se agrega H₂O. La fase acuosa se acidifica con HCl 4 N a pH 1. La fase acuosa se extrae con EtOAc (x2) y DCM (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran in vacuo. Esto proporciona el compuesto del título.

10

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.16–8.08 (m, 1 H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.81–3.73 (m, 2 H), 3.54 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 2 H), 1.85 (dd, J = 7.5, 3.5 Hz, 2 H), 1.68 (dd, J = 7.4, 3.6 Hz, 2 H).

15

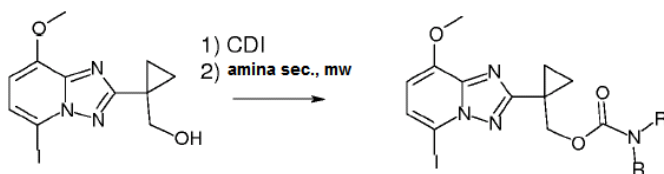
Procedimiento General 5



20

Se disuelve [1-(5-yodo-8-metoxi-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il)-ciclopropil]-metanol (0.1 g, 0.29 mmol) en CH₃CN (2 mL). Se agrega Et₃N (0.29 g, 2.9 mmol) y se agrega isocianato (3.5 mmol). La solución se agita a 65°C durante la noche. El producto crudo se purifica mediante HPLC/MS preparativo.

Procedimiento General 6

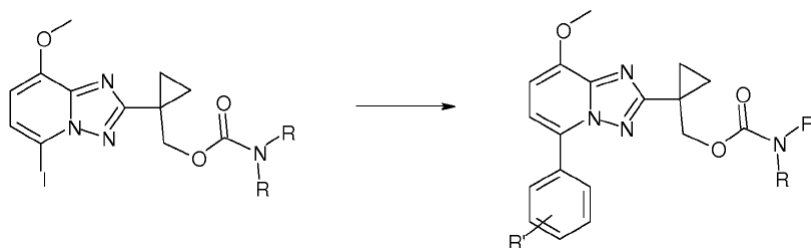


25

El Compuesto 308 ([1-(5-yodo-8-metoxi-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il)-ciclopropil]-metanol) (0.8 g, 0.23 mmol) se disuelve en CH₃CN. Se agrega 1,1-Carbonil-diimidazol (0.19 g, 1.2 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se agrega la amina (2.3 mmol) y la suspensión se calienta en un horno de microondas a 100°C durante 10 min. El producto crudo se purifica mediante HPLC/MS preparativo.

30

Procedimiento General 7 (acoplamiento Suzuki de derivados de yodo)



Se desgasifican dioxano y H₂O. Bajo una atmósfera de argón el yoduro (0.017 g, 0.04 mmol) y ácido borónico o el pinacol éster de ácido borónico (0.12 mmol) se disuelven en 1,4-dioxano (0.3 mL). Se agregan Pd₂(dba)₃ (ca. 0.4mg, 0.0004 mmol) y PCy₃ (ca. 0.2mg, 0.0008 mmol). Se agrega K₃PO₄ (0.03 g, 0.14 mmol) en H₂O (0.14 mL). La suspensión se calienta en un horno de microondas a 120°C durante 10 min, después de lo cual se filtra y se purifica mediante HPLC/MS preparativo.

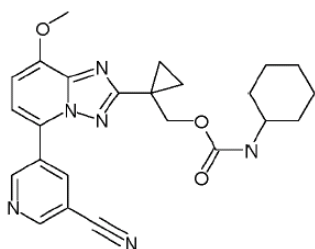
Ejemplo 32:

Los Compuestos 229, 230, 232, 233, 235–237, 239–241 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 5 seguido por el Procedimiento General 7.

Ejemplo 33:

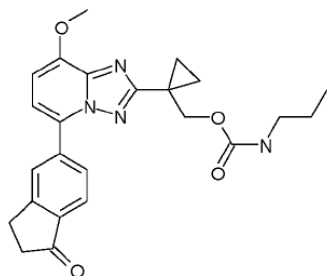
Los Compuestos 231, 234, 238, 242–247 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 6 seguido por el Procedimiento General 7.

1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi [1, 2, 4]-triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido Ciclohexil- carbámico (Compuesto 229)



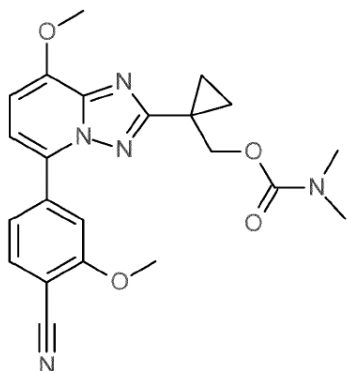
¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.46 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 9.10 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 7.60–7.53 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.30–3.10 (bs, 1 H), 1.72–1.43 (m, 5 H), 1.31–0.89 (m, 9H).

1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetilo éster de ácido Propil- carbámico (Compuesto 230)



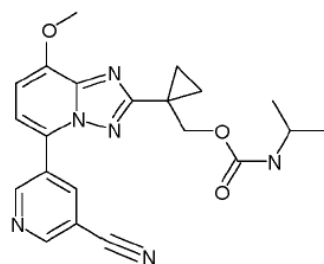
¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.20 (s, 1 H), 8.00 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.20–7.14 (m, 1 H), 7.05 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.24–3.15 (m, 2 H), 2.88 (dd, J = 13.2, 6.6 Hz, 2 H), 2.77–2.65 (m, 2 H), 1.39–1.21 (m, 4 H), 1.12 (dd, J = 6.6, 4.0 Hz, 2 H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3 H).

1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dimetil- carbámico (Compuesto 231)



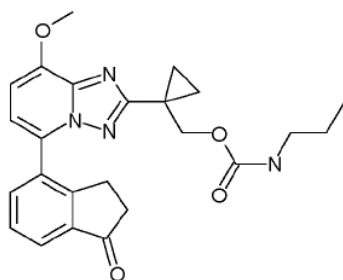
5 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 2.73 (bs, 6 H), 1.28 (dd, J = 6.7, 4.1 Hz, 2 H), 1.15 (dd, J = 6.6, 4.0 Hz, 2 H).

10 1-[5-(5-ciano-piridin-3-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-ciclopropilmetil éster de ácido isopropil-carbámico (Compuesto 232)



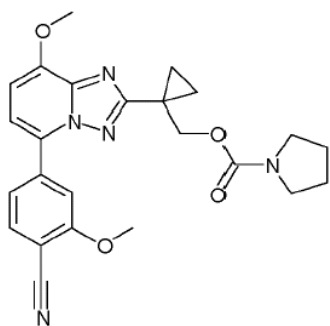
15 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.46 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.10 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.89 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.66-3.46 (m, 1 H), 1.26 (dd, J = 6.6, 4.1 Hz, 2 H), 1.13 (dd, J = 6.6, 4.0 Hz, 2 H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6 H).

20 1-[8-metoxi-5-(1-oxo-indan-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-ciclopropilmetil éster de ácido Propil-carbámico (Compuesto 233)



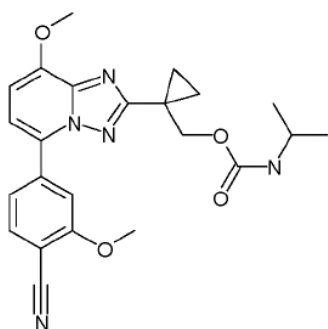
25 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 7.87 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.83-7.76 (m, 1 H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.21-7.12 (m, 2 H), 7.04 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.05-2.96 (m, 2 H), 2.85 (dd, J = 13.3, 6.6 Hz, 2 H), 2.63 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 2 H), 1.40-1.24 (m, 2 H), 1.21 (dd, J = 6.5, 4.1 Hz, 2 H), 1.08 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 2 H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3 H).

30 1-[5-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-ciclopropilmetil éster de ácido Pirrolidina-1-carboxílico (Compuesto 234)



5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.01 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 3.25–3.15 (m, 2 H), 3.15–3.00 (m, 2 H), 1.68 (bs, 4 H), 1.27 (dd, J = 7.1, 4.1 Hz, 2 H), 1.15 (dd, J = 7.1, 4.1 Hz, 2 H).

1-[5-(4-ciano-3-metoxifenil)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo]ciclopropilmetil éster de ácido isopropilcarbámico (Compuesto 235)

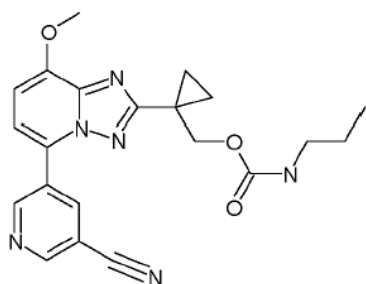


10

15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.03 (s, 1 H), 7.87–7.81 (m, 1 H), 7.68 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 3.60–3.44 (m, 1 H), 1.27 (dd, J = 6.5, 4.1 Hz, 2 H), 1.14 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 2 H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 6 H).

15

1-[5-(5-cianopiridin-3-ilo)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo]ciclopropilmetil éster de ácido propilcarbámico (Compuesto 236)

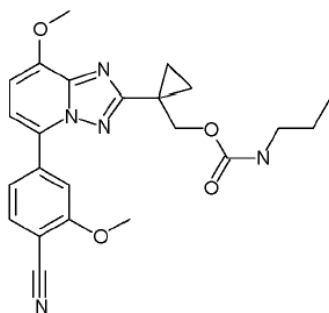


20

20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.46 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.10 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.89 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.88 (q, 7.4 Hz, 2 H), 1.40–1.20 (m, 4 H), 1.13 (dd, J = 6.6, 4.0 Hz, 2 H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). EP 2 379 548 B1 73 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55

25

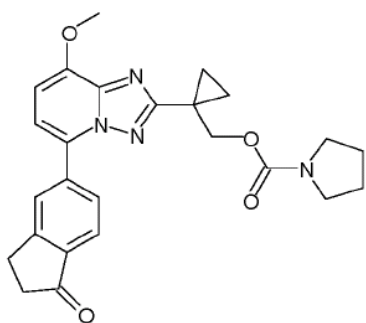
1-[5-(4-ciano-3-metoxifenil)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo]ciclopropilmetil éster de ácido Propilcarbámico (Compuesto 237)



5

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.04 (s, 1 H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.03 (bs, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 2.86 (q, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 1.35–1.25 (m, 4 H), 1.15 (d, $J = 3.4$ Hz, 2 H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H).

1-[8-metoxi-5-(1-oxo-indan-5-yl)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-yl]-ciclopropilmetil éster de ácido Pirrolidina-1-carboxílico (Compuesto 238)

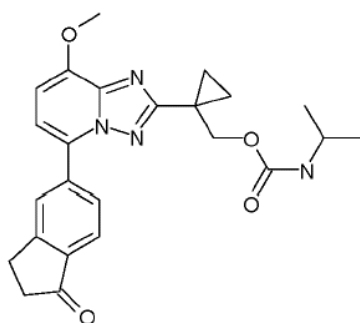


10

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.20 (s, 1 H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.25–3.07 (m, 6 H), 2.72 (dd, $J = 6.6, 5.0$ Hz, 2 H), 1.70 (bs, 4 H), 1.30–1.22 (m, 2 H), 1.18–1.13 (m, 2 H).

15

1-[8-metoxi-5-(1-oxo-indan-5-yl)-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-yl]-ciclopropilmetil éster de ácido isopropil-carbámico (Compuesto 239)

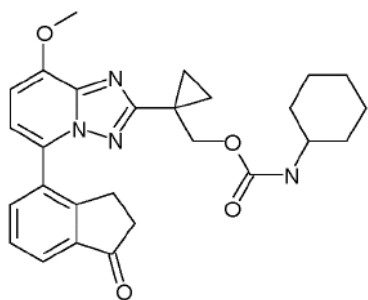


20

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1 H), 8.00 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.20–7.14 (m, 1 H), 6.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.64–3.48 (m, 1 H), 3.24–3.14 (m, 2 H), 2.77–2.64 (m, 2 H), 1.26 (dd, $J = 6.5, 4.0$ Hz, 2 H), 1.12 (dd, $J = 6.5, 4.0$ Hz, 2 H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H).

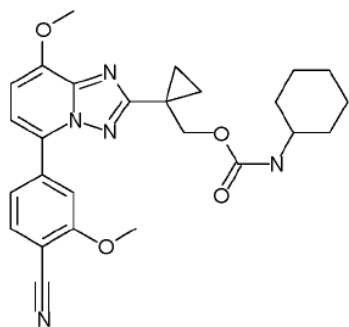
25

1-[8-metoxi-5-(1-oxo-indan-4-yl)-[1,2,4] triazolo-[1,5-a] piridin-2-yl]-ciclopropilmetil éster de ácido ciclohexil-carbámico (Compuesto 240)



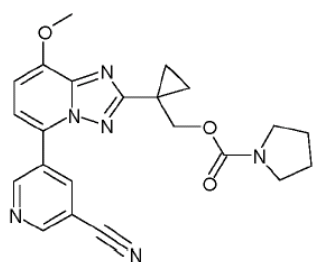
5 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 7.87 (dd, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.21–7.13 (m, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 4.02 (d, $J = 3.6$ Hz, 3 H), 3.23–3.06 (m, 1 H), 3.05–2.92 (m, 2 H), 2.69–2.59 (m, 2 H), 1.80–1.40 (m, 5 H), 1.29–0.93 (m, 9H).

1-[5-(4-ciano-3-metoxifenil)-8-metoxi-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-ciclopropilmetil éster de ácido ciclohexil-carbámico (Compuesto 241)



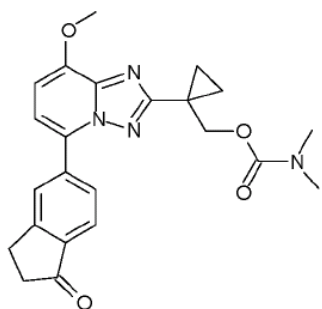
10 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.04 (s, 1 H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 3.25–3.10 (m, 1 H), 1.70–1.45 (m, 5 H), 1.32–0.89 (m, 9H).

15 1-[5-(5-cianopiridin-3-il)-8-metoxi-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-ciclopropilmetil éster de ácido pirrolidina-1-carboxílico (Compuesto 242)



20 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 9.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.90 (t, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.30–3.10 (m, 4 H), 1.72 (bs, 4 H), 1.31–1.24 (m, 2 H), 1.19–1.14 (m, 2 H).

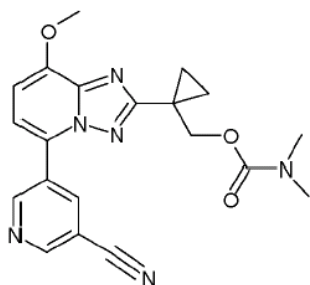
25 1-[8-metoxi-5-(1-oxoindan-5-il)-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-ciclopropilmetil éster de ácido dimetil-carbámico (Compuesto 243)



5

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.20 (d, $J = 0.6$ Hz, 1 H), 7.98 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.22–3.12 (m, 2 H), 2.84–2.65 (m, 8H), 1.27 (dd, $J = 6.6, 4.1$ Hz, 2 H), 1.14 (dd, $J = 6.9, 4.3$ Hz, 2 H).

1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo-[1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dimetil-carbámico (Compuesto 244)

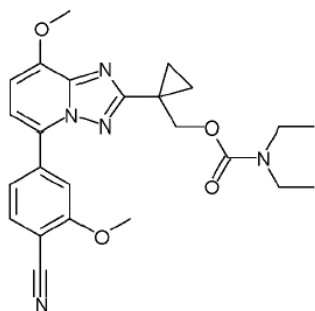


10

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 9.10 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.90 (t, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.78 (s, 6 H), 1.28 (dd, $J = 6.5, 4.1$ Hz, 2 H), 1.16 (dd, $J = 6.5, 4.1$ Hz, 2 H).

15

1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-1, 2, 4]-triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dietil-carbámico (Compuesto 245)

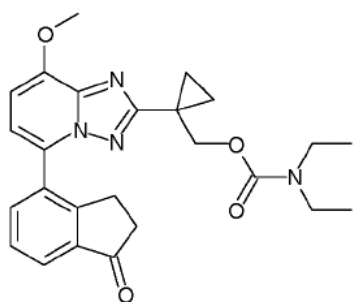


20

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 1 H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.67 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 3.10 (s, 4 H), 1.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.15 (t, $J = 3.0$ Hz, 2 H), 0.88 (2s, 6 H).

25

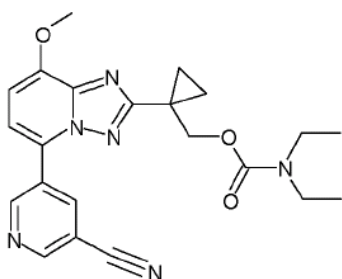
1-[8-metoxi- oxo-indan-4- i)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il] ciclopropilmetil éster de ácido dietil-carbámico (Compuesto 246)



5

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.17 (s, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.07 (s, 4 H), 3.00 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.63 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 1.22 (m, 2 H), 1.09 (m, 2 H), 0.94 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H).

1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dietil- carbámico (Compuesto 247)



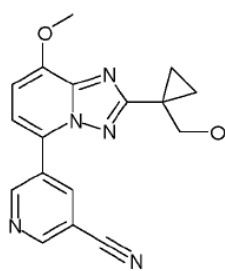
10

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.45 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.10 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.89 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.53-7.46 (m, 1 H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.13 (m, 4 H), 1.28 (dd, J = 6.6, 4.1 Hz, 2 H), 1.20-1.10 (m, 2 H), 0.96 (m, 6 H).

15

Ejemplo 34

5-[2-(1-Hidroximetil-ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-nicotinonitrilo (Compuesto 248)



20

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General 7 partiendo del compuesto 308.

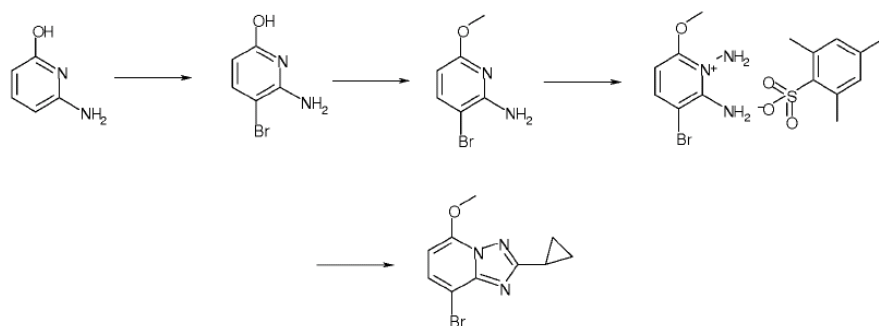
25

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.47 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.10 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.92 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.65 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.89 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 1.12 (dd, J = 6.3, 3.8 Hz, 2 H), 1.04 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2 H).

Preparación 11

30

8-Bromo-2- ciclopropil-5- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina (Compuesto 311)



5 Bajo una atmósfera de argón se suspende 2-amino-6-hidroxi- piridina (19.6 g, 178 mmol) en ácido acético (100%, 390 mL). Se agrega BR₂ (9.2 mL, 178 mmol) a 20°C durante 5 min. La suspensión verde se agita a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se vierte en H₂O (400 mL) y se filtra. El filtrado se mezcla con solución salina (200 mL) y se extrae con EtOAc (10 x 400 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran para proporcionar 6-Amino-5- bromo-piridin-2- ol como un sólido amarillo (23 g).

10 Bajo una atmósfera de argón se disuelve 6-amino-5- bromo-piridin-2- ol (23 g, 122 mmol) en DMF (300 mL). Se agrega K₂CO₃ (50.6 g, 366 mmol) seguido por la adición de yoduro de metilo (11.4 mL, 183 mmol). La mezcla se agita durante 4 h mientras se mantiene la temperatura a 20-25°C. La suspensión se vierte en H₂O (1 L) y la fase acuosa se extrae con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O (0.5 L) y solución salina (200 mL), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash, eluyente tolueno : heptano 2 : 1 → 100 : 0 seguido por tolueno : EtOAc 95 : 5 para proporcionar 3-bromo-6-metoxi- piridin-2- ilamina como un sólido (3g).

20 Se mezclan etil O-mesitilsulfonilacetohidroxamato (0.88g g, 3.0 mmol, 97% puro) y dioxano (0.56 mL) bajo argón. La suspensión se enfría en hielo y se trata con 70 % de HClO₄ (0.34 mL). La agitación se mantiene durante 10 min. Después de lo cual se agrega agua enfriada con hielo (4 mL) y se agita vigorosamente. El precipitado blanco se filtra y se lava con agua adicional enfriada con hielo (2 x 3 mL). El precipitado se vuelve a disolver en DCM (5 mL) y se seca con Na₂SO₄. Después de filtración la solución de DCM se utiliza directamente en la siguiente etapa.

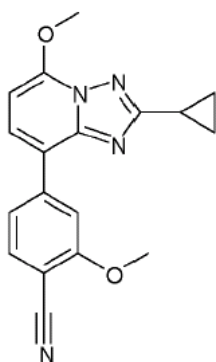
25 Bajo una atmósfera de argón la solución se agrega lentamente (3 min) a una solución fría (0° C) de 3-bromo-6-metoxi-piridin-2- ilamina (0.51 g, 2.5 mmol) en DCM (3.9 mL). La suspensión amarilla se agita a temperatura ambiente durante 2 h y luego se trata con tert-butil metil éter (5 mL). El precipitado formado se filtra y se lava con DCM:tert-butil metil éter (1:1) para proporcionar 0.62 g de un sólido blanco (2, 4, 6-Trimetil-bencenosulfonato 1,2-diamino-3- bromo-6-metoxi- piridinio).

30 Se disuelve 0.82g (2.0 mmol) del producto anterior en dioxano (7.5 mL), bajo argón, y se trata con ciclopropanocarboxaldehído (0.29 mL, 4.0 mmol) y se calienta a 90° C durante 2 horas y 15 min. La solución roja se enfría a temperatura ambiente y se trata con KOH 1 N en MeOH (2,0 mL) y se deja a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evapora in vacuo y se agrega una solución de NaCl al producto. El producto se extrae con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El producto se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM: EtOAc 96 : 4 → 90 : 10 como eluyente. El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo claro (0.3g).

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.16 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.15 (s, 3 H), 2.35-2.25 (m, 1 H), 1.25-1.18 (m, 2 H), 1.12-1.04 (m, 2 H).

40 Ejemplo 35

4-(2-ciclopropil-5- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8- il)-2- metoxi-benzonitrilo (Compuesto 249)



5

En un frasco con tapa de roscado se disuelve el compuesto 311 (8-Bromo-2-ciclopropil-5-metoxi-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridina) (0.025 g, 0.093 mmol) en DME (0.6 mL) y K_2CO_3 1 M (0.2 mL) bajo argón. Se agregan ácido 4-CN-3-metoxifenil borónico (0.033 g, 0.19 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.005 g, 0.005 mmol). La suspensión se agita a 80° C durante 5 h después de lo cual se agrega solución salina, y la fase acuosa se extrae con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash, eluyente DCM : EtOAc 9 : 1. Esto proporciona el compuesto del título como un sólido.

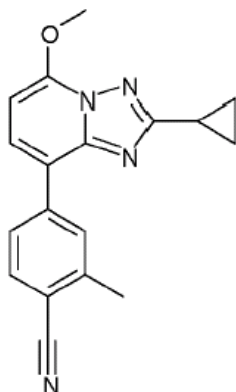
10

1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.18 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 2.21 (tt, J = 8.0, 5.0 Hz, 1 H), 1.13–0.97 (m, 4 H).

Ejemplo 36

15

4-(2-ciclopropil-5-metoxi [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-8- il)-2- metil-benzonitrilo (Compuesto 250)



20

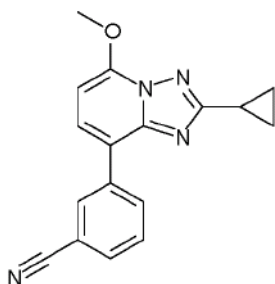
El compuesto se prepara de acuerdo con el Procedimiento descrito para la preparación del compuesto 249.

1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.22–8.12 (m, 2 H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.90–7.80 (m, 1 H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.21 (tt, J = 8.1, 5.1 Hz, 1 H), 1.13–0.94 (m, 4 H).

25

Ejemplo 37

3-(2-ciclopropil-5-metoxi-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-8- il)-benzonitrilo (Compuesto 251)

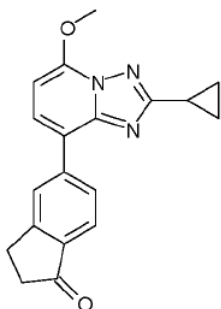


El compuesto se prepara de acuerdo con el Procedimiento descrito para la preparación del compuesto 249.

Ejemplo 38

5

5-(2-ciclopropil-5-metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8-il)-indan-1-ona (Compuesto 252)



10

El compuesto se prepara de acuerdo con el Procedimiento descrito para la preparación del compuesto 249.

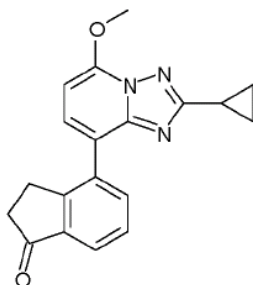
^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1 H), 8.15 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 3.24–3.10 (m, 2 H), 2.74–2.64 (m, 2 H), 2.21 (tt, J = 8.0, 5.1 Hz, 1 H), 1.05–0.98 (m, 3 H).

15

Ejemplo 39

20

4-(2-ciclopropil-5-metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8-il)-indan-1-ona (Compuesto 253)



El compuesto se prepara de acuerdo con el Procedimiento descrito para la preparación del compuesto 249.

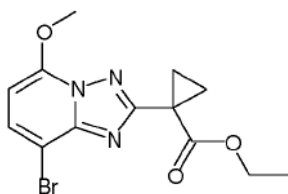
25

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.83 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.75–7.65 (m, 2 H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 3.13–3.01 (m, 2 H), 2.69–2.57 (m, 2 H), 2.15 (tt, J = 8.3, 4.9 Hz, 1 H), 1.04–0.88 (m, 4 H).

Preparación 12

30

etil éster de ácido 1-(8-Bromo-5-metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il)-ciclopropano-carboxílico (Compuesto 312)



35

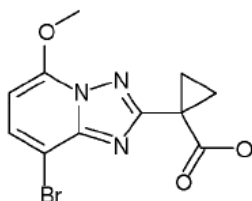
Se disuelve 1.0 g (2.6 mmol) de 2, 4, 6-Trimetil-bencenosulfonato 1,2-diamino-3-bromo-6-metoxi-piridinio crudo (véase preparación del compuesto 311) en dioxano (8.5 mL), bajo argón, y se trata con etil éster de ácido 1-formil-ciclopropanocarboxílico (0.56 g, 3.9 mmol) y se calienta a 90° C durante 22 horas. La solución marrón se enfría a

temperatura ambiente y se trata con KOH 1 N en MeOH (2,6 mL) y se deja a temperatura ambiente durante 6 horas. El solvente se evapora in vacuo y se agrega una solución de NaCl al producto así como también NaHCO₃ acuoso. El producto se extrae con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El producto se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando DCM: EtOAc 96 : 4→ 85 : 15 como eluyente. El compuesto del título se obtiene como un sólido con poco color (0.22 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.74 (dd, J = 7.5, 4.3 Hz, 2 H), 1.58 (dd, J = 7.1, 3.9 Hz, 3 H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

Preparación 13

ácido 1-(8-Bromo-5- metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 313)

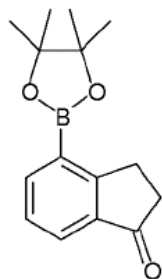


Se disuelve etil éster de ácido 1-(8-Bromo-5- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il)-ciclopropano-carboxílico (0.22 g, 0.64mmol) en 1,4-dioxano (15 mL). Se agrega LiOH (0.085 g, 1.9 mmol) en H₂O (3 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora. Se agrega H₂O (50 mL) y la fase acuosa se ajusta a pH 1 con HCl 2 N. La fase acuosa se extrae (x 3) con EtOH/DCM 1/10. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 1.54 (dd, J = 7.2, 4.1 Hz, 2 H), 1.42 (dd, J = 7.2, 4.1 Hz, 2 H).

Preparación 14

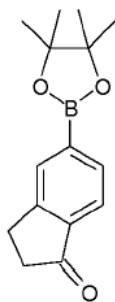
4-(4, 4, 5, 5-Tetrametil-[1, 3, 2]dioxaborolan-2- il)-indan-1- ona Compuesto (314)



Se disuelve 4-Bromo-indan-1- ona (1.0 g, 4.9 mmol) en 1,4 dioxano (40 mL) y la mezcla se burbujea a través de con argón. Se agregan Bis-(pinacolato)-diborano (1,3 g, 5.1 mmol) y PdCl₂(dppf)₂*CH₂Cl₂ (0.16 g, 0.19 mmol) seguido por la adición de KOAc (1.4 g, 14.6 mmol). La mezcla se agita bajo una atmósfera de argón a 80° C durante 3h. La mezcla se diluye con EtOAc y se filtra. El filtrado se purifica mediante cromatografía flash utilizando heptano:EtOAc como el eluyente. Esto proporciona el compuesto del título como un sólido.

Preparación 15

5-(4, 4, 5, 5-Tetrametil-[1, 3, 2]dioxaborolan-2- il)-indan-1- ona (Compuesto 315)

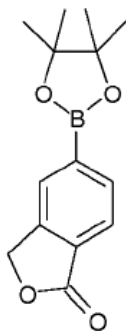


El compuesto del título se prepara como se describe en la Preparación 14 utilizando 5-Bromo-indan-1-ona como el material de partida.

5

Preparación 16

5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3H-isobenzofuran-1-ona (Compuesto 316)



10

El compuesto del título se prepara como se describe en la Preparación 14 utilizando 5-Bromo-3H-isobenzofuran-1-ona como el material de partida.

15

Ejemplo 40:

Los Compuestos 254-256, 258-259, 261 y 264-267 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 3 utilizando el compuesto 313 ácido (1-(8-Bromo-5-metoxi-[1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico) como el compuesto de partida.

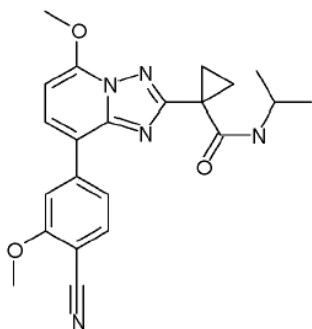
20

Ejemplo 41:

Los Compuestos 257 y 268 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 2 utilizando el compuesto 313 (ácido 1-(8-Bromo-5-metoxi-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico) como el compuesto de partida.

25

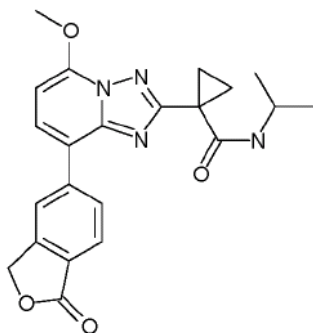
isopropilamida de ácido 1-[8-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 254)



30

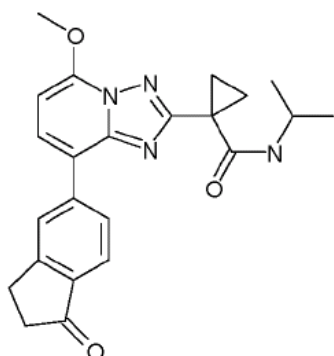
^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.78 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.95–7.87 (m, 2 H), 7.85–7.81 (m, 1 H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.21 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 4.00–3.87 (m, 1 H), 1.60–1.51 (m, 2 H), 1.51–1.41 (m, 2 H), 1.13 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H).

- 5 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxílico isopropilamida de ácido (Compuesto 255)



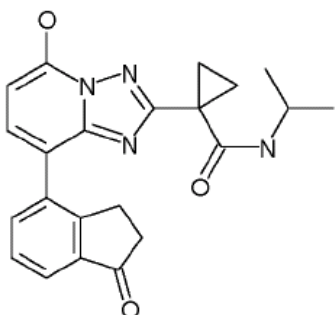
- 10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.89 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.21 (s, 3 H), 3.96 (dq, J = 13.4, 6.6 Hz, 1 H), 1.57 (dd, J = 6.8, 3.5 Hz, 2 H), 1.51–1.41 (m, 2 H), 1.15 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H).

- 15 isopropilamida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-indan-5-il)-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxílico (Compuesto 256)



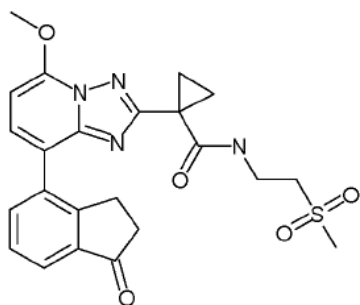
- 20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.20 (s, 3 H), 3.98 (dq, J = 13.2, 6.6 Hz, 1 H), 3.25–3.13 (m, 2 H), 2.70 (m, 2 H), 1.58 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 2 H), 1.46 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 2 H), 1.16 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H).

- 25 isopropilamida de ácido 1-[5-Hidroxi-8-(1-oxo-indan-4-il)-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxílico (Compuesto 257)



- 30 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.27–8.94 (m, 1 H), 7.87 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.69–7.56 (m, 2 H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.18 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.89 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.67–2.59 (m, 2 H), 1.56–1.46 (m, 2 H), 1.45–1.36 (m, 2 H), 1.05 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H).

(2-metanosulfoniletil)-amida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-indan-4-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 258)

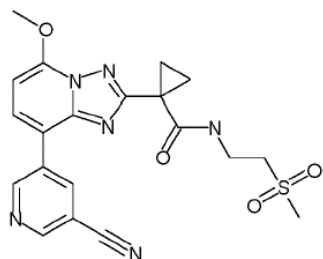


5

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.45 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.20 (s, 3 H), 3.52 (m, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 3.16–3.07 (m, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.74–2.61 (m, 2 H), 1.50 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 2 H), 1.37 (dd, J = 7.1, 3.6 Hz, 2 H).

10

(2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[8-(5-ciano-piridin-3-il)-5-metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 259)

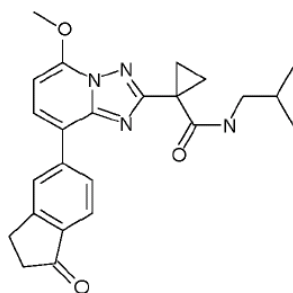


15

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.61 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.03 (d, J = 1.9 Hz, 2 H), 8.99 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.40 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.22 (s, 3 H), 3.58 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 2 H), 3.27 (dd, J = 13.9, 7.3 Hz, 2 H), 3.03–2.98 (s, 3 H), 1.55 (dd, J = 6.9, 3.7 Hz, 2 H), 1.42 (dd, J = 6.9, 3.7 Hz, 2 H).

20

isobutil-amida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 261)

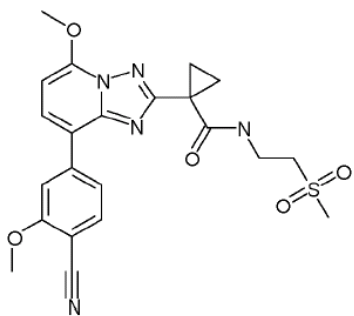


25

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.85 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.20 (s, 3 H), 3.22–3.13 (m, 2 H), 3.09–2.95 (m, 2 H), 2.72–2.64 (m, 2 H), 1.85–1.69 (m, 2 H), 1.62–1.51 (m, 2 H), 1.50–1.40 (m, 2 H), 0.89 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H).

30

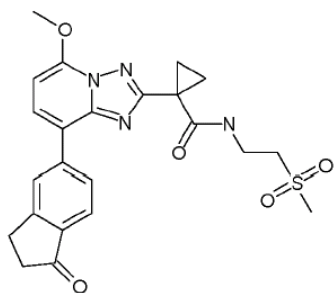
(2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[8-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-[1, 2, 4]thazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 264)



5

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.55–8.48 (m, 1 H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.93 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.21 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 3.58 (q, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.30–3.23 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.55 (dd, $J = 6.9, 3.6$ Hz, 2 H), 1.44 (dd, $J = 7.0, 3.7$ Hz, 2 H).

(2-metanosulfoniletil)-amida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo- indan-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 265)

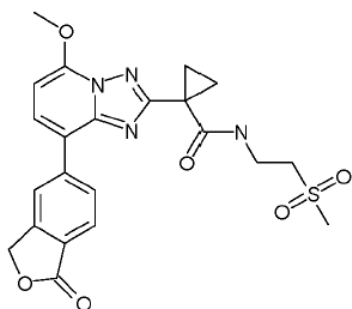


10

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.62 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.20 (s, 3 H), 3.59 (q, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.44–3.26 (m, 2 H), 3.20 (dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.75–2.66 (m, 2 H), 1.56 (dd, $J = 7.0, 3.6$ Hz, 2 H), 1.43 (dd, $J = 7.0, 3.6$ Hz, 2 H).

15

(2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo- 1,3-dihidro-isobenzofuran-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il] ciclopropanocarboxílico (Compuesto 266)

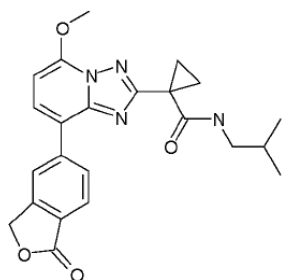


20

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.64 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.17–8.11 (m, 1 H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 4.21 (s, 3 H), 3.60 (q, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.56 (dd, $J = 6.9, 3.6$ Hz, 2 H), 1.44 (dd, $J = 7.1, 3.6$ Hz, 2 H).

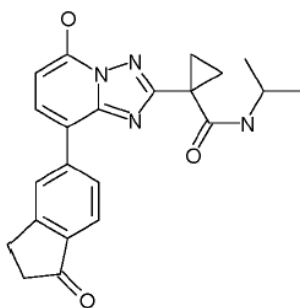
25

isobutil-amida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo- 1,3-dihidro-isobenzofuran-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il] ciclopropanocarboxílico (Compuesto 267)



5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.75 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.30 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.21 (s, 3 H), 3.02 (dd, J = 6.5, 5.9 Hz, 2 H), EP 2 379 548 B1 87 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 1.55 (dd, J = 6.9, 3.6 Hz, 2 H), 1.46 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 2 H), 0.87 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H).

10 isopropilamida de ácido 1-[5-Hidroxi-8-(1-oxo-indan-5-yl)-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 268)

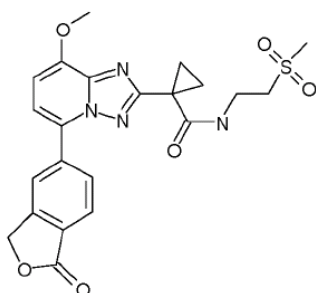


15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.14–8.85 (m, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.25–3.08 (m, 2 H), 2.73–2.64 (m, 2 H), 1.56 (dd, J = 6.7, 3.4 Hz, 2 H), 1.46 (dd, J = 6.8, 3.4 Hz, 2 H), 1.16 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H).

Ejemplo 42:

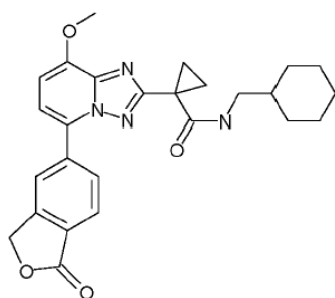
20 Los Compuestos 269–270 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 3

(2-metanosulfonyl-ethyl)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5- il)-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2- il] ciclopropanocarboxílico (Compuesto 269)



25 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.39 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.63–3.49 (m, 2 H), 3.26 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 1.52 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 2 H), 1.39 (dd, J = 7.1, 3.6 Hz, 2 H).

30 ciclohexilmetil-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5- il)-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2- il] ciclopropanocarboxílico (Compuesto 270)



¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.55 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.00 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.53–0.81 (m, 15 H).

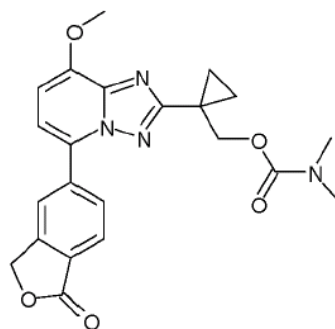
5

Ejemplo 43

El Compuesto 273 se prepara de acuerdo con el Procedimiento General 6 seguido por el Procedimiento General 7.

10

1-[8-metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-sobenzofuran-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dimetil-carbámico (Compuesto 273)



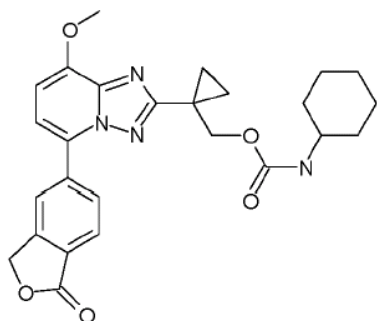
15

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.28 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.04 (d, J = 8.7 Hz, 3 H), 2.75 (s, 6 H), 1.27 (dd, J = 6.6, 4.1 Hz, 2 H), 1.14 (dd, J = 6.6, 4.1 Hz, 2 H).

20

Ejemplo 44:

1-[8-metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido ciclohexil-carbámico (Compuesto 276)



25

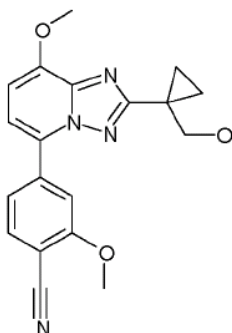
El Compuesto 276 se prepara de acuerdo con el Procedimiento General 5 seguido por el Procedimiento General 7.

30

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, J = 0.5 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.17 (m, 1 H), 1.54 (m, 5 H), 1.33–0.87 (m, 9H).

Ejemplo 45

4-[2-(1-Hidroximetil-ciclopropil)-8- metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-2- metoxi-benzonitrilo (Compuesto 277)



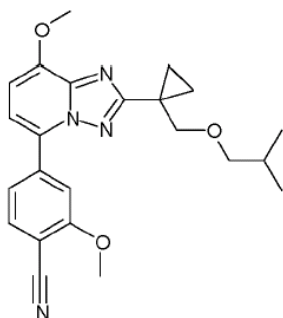
5

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General 7 partiendo del compuesto 308.

10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.04 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.60 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.02 (m, 6 H), 3.95–3.85 (m, 2 H), 1.17–1.09 (m, 2 H), 1.04 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2 H).

Ejemplo 46

15 4-[2-(1-Isobutoximetil-ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-2- metoxi-benzonitrilo (Compuesto 278)



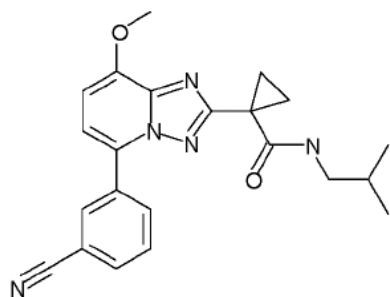
20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método que se describe en ejemplo 48 para la preparación del compuesto 283 utilizando el compuesto 277 como el material de partida.

25 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.96 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.02 (m, 6 H), 3.85 (s, 2 H), 3.19 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 1.72 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 1 H), 1.19 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 1.06 (t, J = 2.9 Hz, 2 H), 0.77 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H).

Ejemplo 47:

30 Los Compuestos 279–282 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 4 utilizando el compuesto 191 como material de partida.

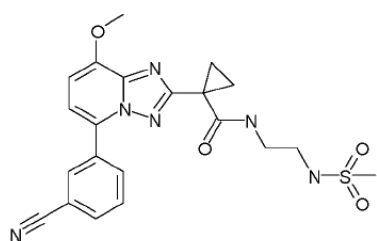
isobutil-amida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 279)



5

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.51 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.4 (m, 1 H) 8.31–8.23 (m, 1 H), 8.01–7.93 (m, 1 H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.00 (dd, J = 6.7, 5.9 Hz, 2 H), 1.80–1.62 (m, 1 H), 1.52 (dd, J = 6.9, 3.5 Hz, 2 H), 1.41 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 2 H), 0.82 (s, 3 H), 0.80 (s, 3 H).

(2-metasulfonilamino- etil)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 280)

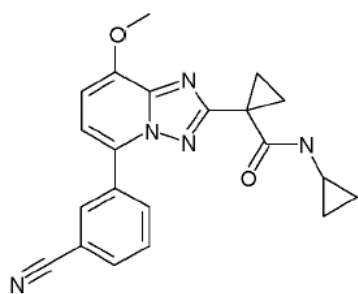


10

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.4 (m, 1 H), 8.34 (m, 2 H), 8.06–7.87 (m, 1 H), 7.77 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.27 (m, 2 H), 3.09–2.94 (m, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 1.51 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 2 H), 1.37 (dd, J = 7.1, 3.5 Hz, 2 H).

15

ciclopropilamida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 281)

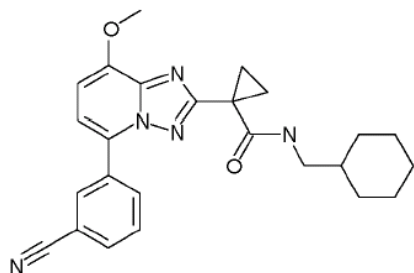


20

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.40 (m, 2 H), 8.30–8.23 (m, 1 H), 7.98 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.72 (tq, J = 7.8, 4.0 Hz, 4 H), 1.57–1.46 (m, 7H), 1.39 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 8H), 1.37 (s, 2 H), 0.70–0.58 (m, 7H), 0.42 (dt, J = 7.0, 4.6 Hz, 7H).

25

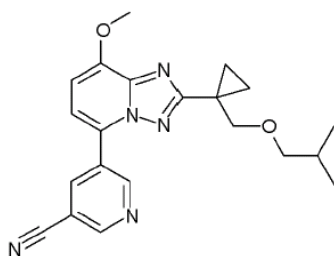
Ciclohexilmetilamida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a]pyridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 282)



5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.41 (t, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.28 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.01 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.61 (m, 5 H), 1.54–1.48 (m, 2 H), 1.45–1.38 (m, 3 H), 1.10 (m, 3 H), 0.84 (m, 2 H).

Ejemplo 48:

10 5-[2-(1-isobutoximetil-ciclopropil)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-nicotinonitrilo (Compuesto 283)

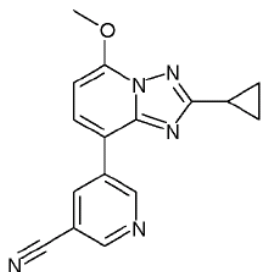


15 El Compuesto 248 (0.02 g, 0.06 mmol) se disuelve en DCM (2 mL). Se agregan TEA (0.035 mL, 0.25 mmol) y cloruro metanosulfonilo (0.007 mL, 0.09 mmol) y se agita bajo argón durante 30 min. La mezcla de reacción se lava con H₂O y la fase orgánica se filtra a través de un cartucho de separación de fase (cromabond PTS). El solvente se concentra y el producto crudo se suspende en isobutanol (6 mL) bajo una atmósfera de argón. Se agrega DIPEA (0.05 mL, 0.31 mmol) y la mezcla se agita a 60° C durante 18 h. Se evapora isobutanol y el producto crudo se purifica mediante HPLC/MS preparativo para proporcionar el compuesto del título.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.79 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 3.90 (s, 2 H), 3.29 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.87 (dp, J = 13.4, 6.7 Hz, 1 H), 1.43 (q, J = 4.2 Hz, 2 H), 1.17–1.08 (m, 2 H), 0.86 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H).

25 Ejemplo 49

5-(2-ciclopropil-5-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)-nicotinonitrilo (compuesto 284)



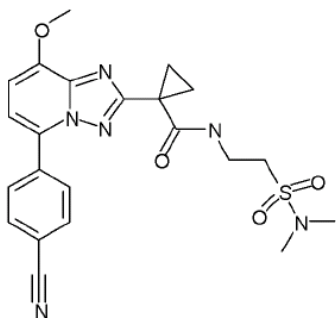
30 El compuesto se prepara de acuerdo con el Procedimiento descrito para la preparación de compuesto 249.

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.62 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.04–8.91 (m, 2 H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.19 (s, 3 H), 2.22 (tt, J = 8.1, 5.0 Hz, 1 H), 1.17–0.99 (m, 4 H).

35 Ejemplo 50:

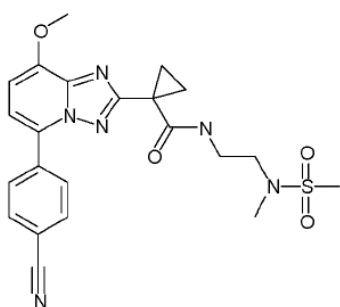
Los Compuestos 285 y 286 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 4 utilizando el compuesto 192 como material de partida.

5 (2-dimetilsulfamoiletil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 285)



10 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.34 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.08–8.00 (m, 2 H), 7.90–7.80 (m, 2 H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.97–6.88 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.80 (dd, $J = 12.3, 6.0$ Hz, 2 H), 3.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.87 (s, 6 H), 1.82 (dd, $J = 7.3, 3.6$ Hz, 2 H), 1.67 (dd, $J = 7.4, 3.6$ Hz, 2 H).

15 [2-(metanosulfonilmetil- amino)-etil]-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il] ciclopropanocarboxílico (Compuesto 286)

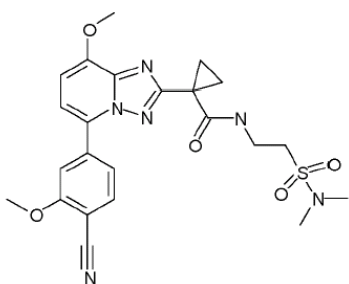


20 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.07–7.98 (m, 2 H), 7.88–7.80 (m, 2 H), 7.08 (dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1 H), 6.98–6.89 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.57 (q, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.31 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 1.81 (dd, $J = 7.4, 3.6$ Hz, 2 H), 1.68–1.61 (m, 2 H).

Ejemplo 51

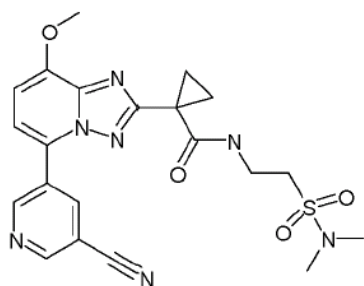
25 Los Compuestos 287–289 se preparan de acuerdo con el Procedimiento General 2.

(2-dimetilsulfamoil- etil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 287)



30 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1 H), 7.92–7.82 (m, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 3.49 (dd, $J = 15.3, 9.4$ Hz, 2 H), 3.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.75 (s, 6 H), 1.52 (d, $J = 3.4$ Hz, 2 H), 1.39 (d, $J = 3.4$ Hz, 2 H).

(2-dimetilsulfamoil- etil)-amida de ácido 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 288)

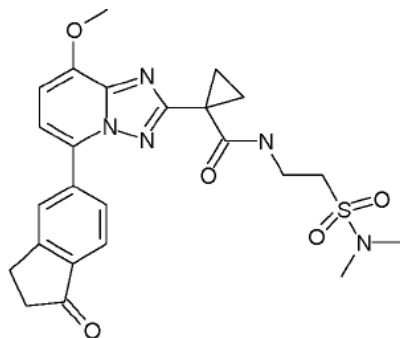


5

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.46 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.12 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.52 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.21-3.12 (m, 2 H), 2.76 (s, 6 H), 1.52 (m, 2 H), 1.40 (m, 2 H).

10

(2-dimetilsulfamoiletil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo- indan-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 289)



15

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.56-3.45 (m, 2 H), 3.19 (m, 4 H), 2.79-2.67 (m, 8H), 1.57-1.48 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H).

20

Ejemplo 52

Ensayo PDE4

25

Se incubó PDE4 humano recombinante (No. de acceso Genbank NM_006203) durante 1 hora con el compuesto de prueba en concentraciones de hasta 10 mM, con cAMP (1×10^{-5} M), y con una baja cantidad (0.021 MBq) de cAMP marcado radioactivamente. Al final de la incubación, la división del sustrato se evalúa mediante la unión del producto AMP a gránulos SPA, que genera quimioluminiscencia cuando se une al trazador radioactivo. El producto AMP inhibe la unión del trazador radioactivo a los gránulos, y se completa la señal luminiscente.

30

Los resultados se calculan con las concentraciones molares que resultan en 50 % de inhibición de la división del sustrato comparado con muestras de control, y se expresan como un rango de IC₅₀ (M).

Compuesto	Nombre	Rango PDE4 IC50
101	2-ciclopropil-8- metoxi-5-(3-acetil-fenil)-[1,2,4] triazolo [1, 5- a] piridina	***
102	2-ciclopropil-8- metoxi-5- fenil-[1,2,4] triazolo [1, 5- a] piridina	***
103	2-ciclopropil-8- metoxi-5-(4-metoxi- fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	***
104	2-ciclopropil-8- metoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	**
105	2-ciclopropil-5-(3, 4-dimetoxi-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	***

ES 2 570 769 T3

106	2-ciclopropil-8- metoxi-5- tiofeN-2- il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	***
107	N-[3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin— il)-fenil]-acetamida	*
108	2-ciclopropil-8- metoxi-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	***
109	2-ciclopropil-8- metoxi-5-(3-metoxi- fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	***
110	1-[5-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5- il)-tiofeN-2- il]-etanona	***
111	2-ciclopropil-8- metoxi-5- pirimidiN-5- il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	**
112	2-ciclopropil-5-(3-metanosulfonil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	**
113	N-[3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5- il)-fenil]-metanosulfonamida	**
114	3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5- il)-N-metil-benzamida	*
115	2-ciclopropil-8- metoxi-5-(4-acetil-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	***
116	N-[4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5- il)-fenil]-acetamida	*
117	metil éster de ácido 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5- il)-benzoico	***
118	2-ciclopropil-8- metoxi-5- piridin-3- il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	***
119	metil éster de ácido 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5- il)-benzoico	*
120	2-ciclopropil-5-(4-metanosulfonil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	*
121	2-ciclopropil-5-(2-fluoro- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	**
122	2-ciclopropil-8- metoxi-5-[4-(2-metoxi- etoxi)-fenil]-[1, 2, 4] triazolo [1,5-a] piridina	*
123	4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5- il)-benzamida	***
124	5-(3-Butoxi-fenil)-2- ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	***

Compuesto	Nombre	Rango PDE4 IC50
125	2-ciclopropil-5-(3-fluoro-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	***
126	2-ciclopropil-8-metoxi-5-piridin-4-il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	***
127	2-ciclopropil-5-(2, 4-dicloro-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	**
128	2-ciclopropil-8-metoxi-5-[4-(morfolino-4-sulfonil)-fenil]-[1, 2, 4] triazolo [1,5-a] piridina	*
129	N-[4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5-il)-bencil]-acetamida	*
130	N-[4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5-il)-benzyl]-metanosulfonamida	*
131	2-ciclopropil-5-(4-fluoro-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	***
132	4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5-il)-benzocitrilo	***
133	metil éster de ácido 3-[4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5-il)-fenil]-propiónico	**
134	4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5-il)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida	*
135	3-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5-il)-benzocitrilo	***
136	ácido 3-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5-il)-benzoico	**
137	[3-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5-il)-fenil]-metanol	***
138	3-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5-il)-N,N-dimetil-benzamida	**
139	3-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5-il)-benzamida	***
140	ácido 4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5-il)-benzoico	***
141	4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5-il)-N,N-dimetil-benzamida	*
142	4-(2-ciclopropil-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridin-5-il)-N-metil-benzamida	*
143	2-ciclopropil-8-metoxi-5-piperidin-1-il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5- a] piridina	***
Rangos PDE4 IC ₅₀		
* indica que los valores IC ₅₀ son ≥ 1000 nM		
** indica que los valores IC ₅₀ son ≥ 500 y < 1000 nM		
*** indica que los valores IC ₅₀ son < 500 nM		

Ejemplo 53

5

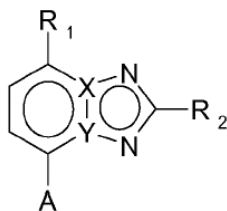
Se realiza un ensayo PDE4 como se describe en el ejemplo 52 anterior. Los resultados se calculan como las concentraciones molares que resultan en 50 % de inhibición de la división de sustrato comparado con las muestras de control, y se expresan como un rango de IC₅₀ (M).

Rango PDE4 IC ₅₀	Compuestos
*	191-193, 204-205
**	145-146, 158, 196, 200, 222
***	144, 148-156, 159-162, 164-186, 188, 190, 194-195, 197-199, 201-203, 206-221, 223-

	228, 230–242, 269–270
Rangos PDE4 IC ₅₀ * indica que los valores IC ₅₀ son ≥ 1000 nM ** indica que los valores IC ₅₀ son ≥ 500 y < 1000 nM *** indica que los valores IC ₅₀ son < 500 nM	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general I,



I

5

en donde R_1 es alcoxi C_{1-6} , tal como metoxi, mono-, di- o trifluorometoxi, halógeno, o hidroxil;

10

R_2 es alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, o cicloalquilo($C(O)NR_7R_8$), cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4 ;

R_3 es hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, hidroxil, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, oxo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino o dialquilamino;

15

R_4 es hidrógeno, halógeno, hidroxil, oxo, ciano, carboxil, o trihalometilo, o R_4 es NR_5R_6 , $-C(O)NR_7R_8$, $-C(O)R_7$, $-COOR_7$, $-NR_5C(O)NR_7R_8$, $-OC(O)NR_7R_8$, $-OC(O)R_3$, $NC(O)R_7$, $-OR_7$, $-NC(O)OR_3$, $-NSO_2R_7$, $-SO_2NR_7R_8$, $o-SO_2R_7R_8$, alquilo, cicloalquilo, alquenoil, alquinoil, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenoil, cicloalquilalquinoil, cicloalquenoilalquilo, cicloalquenoilalquenoil, cicloalquenoilalquinoil, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquenoil, heterocicloalquenoilalquilo, heterocicloalquenoilalquenoil, heterocicloalquenoilalquinoil, arilalquilo, arilalquenoil, arilalquinoil, heteroarilalquilo, heteroarilalquenoil, heteroarilalquinoil, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, cicloalquiltio, sulfamoilo, sulfinamoilo, alquilamino o cicloalquilamino, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_9 ;

20

25

R_5 y R_6 cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoil, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-C(O)$ alquilo, $-C(O)$ alquenoil, $-C(O)$ cicloalquilo, $-C(O)N$ -alquilo, carboxialquilo, $-C(O)$ alquil- $C(O)OH$, $-C(O)$ alquil- $C(O)N$ -alquilo, $-C(O)N$ arilo, $-S(O)_2$ alquilo, $-S(O)$ alquilo, $-S(O)_2$ arilo, $-S(O)_2N$ -alquilo, $-S(O)$ arilo, arilo, heteroaril alquilarilo o alquilheteroarilo, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con hidroxil o una o más halógenos, o R_5 y R_6 juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo;

30

R_7 y R_8 cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoil, heteroarilo, heterocicloalquilo, carboxialquilo, carbamoilalquilo, alquiloalquilo, alquenoilalquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o alquilheteroarilo, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxil, halógeno, oxo, ciano, alquilo, cicloalquilo, alquenoil, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, $-S(O)_2$ -alquilo, $-S(O)_2N_{11}R_{12}$, $-NC(O)$ -alquilo, $-C(O)N$ -alquilo, $-NC(O)O$ -alquilo, $-OC(O)N$ -alquilo, $-NC(O)N_{11}R_{12}$, $-N_{11}SO_2$ -alquilo, $-S(O)$ -alquilo, o R_7 y R_8 juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo;

35

40

R_9 es hidrógeno, halógeno, hidroxil, alcoxi, carboxil o trihalometilo;

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

45

A es arilo, cicloalquilo, cicloalquenoil, heteroarilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenoil, cada uno se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de R_{10} ;

50

R_{10} es hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxil, u oxo, o R_{10} es alquilo, cicloalquilo, alquenoil, alquinoil, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenoil, cicloalquilalquinoil, cicloalquenoilalquilo, cicloalquenoilalquenoil, cicloalquenoilalquinoil, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoil, heterocicloalquenoilalquilo, heterocicloalquenoilalquenoil, heterocicloalquenoilalquinoil, arilalquilo, arilalquenoil, arilalquinoil, heteroarilalquilo, heteroarilalquenoil, heteroarilalquinoil, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, cicloalquiltio, $-S(O)$ alquilo, $-S(O)_2$ -alquilo, sulfamoilo, sulfinamoilo, $-C(O)OR_3$, $-C(O)R_3$, $-NR_5R_6$, $-alquilo(NR_5R_6)$, $-cicloalquilo(NR_5R_6)$, $-cicloalquilalquilo(NR_5R_6)$, $-alquilocicloalquilo(NR_5R_6)$, $-C(O)NR_7R_8$, $-alquilo(C(O)NR_7R_8)$, $-cicloalquilo(C(O)NR_7R_8)$, $-cicloalquilalquilo(C(O)NR_7R_8)$ o $-alquilocicloalquilo(C(O)NR_7R_8)$, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4 ;

55

R_{11} y R_{12} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo; y

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A se sustituye opcionalmente con R₁₀, en donde R₁₀ es diferente de hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A se sustituye opcionalmente arilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido o indanilo opcionalmente sustituido.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R₁₀ es ciano, halógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, sulfamilo, -C(O)R₃, -C(O)OR₃, -NR₅R₆, en donde R₃, R₅ y R₆ son como se indica en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es heteroarilo opcionalmente sustituido.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde A se sustituye opcionalmente piridilo, benzofuranilo opcionalmente sustituido, 3H-isobenzofuran-1-oN-ilo opcionalmente sustituido o 2,3-dihidro-isoindol-1-oN-ilo opcionalmente sustituido.

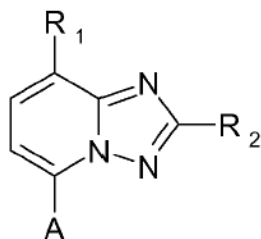
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde A es piperidinilo opcionalmente sustituido o es piridazinilo opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 6, 7, 8, o 9, en donde R₁₀ es hidrógeno, ciano, halógeno, oxo, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, -S(O)alquilo, -S(O)₂alquilo, -C(O)R₃, -C(O)OR₃, -C(O)NR₇R₈, en donde R₃, R₇ y R₈ son como se indica en la reivindicación 1.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R₁₀ es ciano, halógeno, oxo, alquilo, alcoxi, o-C(O)R₃, en donde R₃ es como se indica en la reivindicación 1.

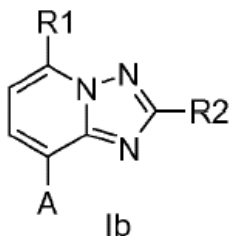
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, de la fórmula general Ia



Ia

en donde R₁, R₂ y A son como se define en la reivindicación 1.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, de la fórmula general Ib



Ib

en donde R₁, R₂ y A son como se define en la reivindicación 1.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₂ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R₂ es ciclopropilo opcionalmente sustituido.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_3 es halógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, u oxo.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde R_3 es alquilo o heterocicloalquilo.
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_4 es halógeno, hidroxilo, o ciano, o R_4 es NR_5R_6 , $-C(O)NR_7R_8$, $-COOR_7$, $-NR_5C(O)NR_7R_8$, $-OC(O)NR_7R_8$, $-OC(O)R_3$, $-NC(O)R_7$, $-OR_7$, $-NC(O)OR_3$, $-NSO_2R_7$, $-SO_2NR_7R_8$, $-SO_2R_7R_8$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_9 ; en donde R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_4 es hidroxilo o ciano, o R_4 es $-C(O)NR_7R_8$, $-COOR_7$, $-NR_5C(O)NR_7R_8$, $-OC(O)NR_7R_8$, $-NC(O)R_7$, $-OR_7$, $-NC(O)OR_3$, alquilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_9 ; en donde R_9 es hidrógeno, halógeno, o hidroxilo, y en donde R_3 , R_7 y R_8 son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_5 y R_6 cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, o R_5 y R_6 juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_7 y R_8 cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o alquenoalquilo, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halógeno, oxo, ciano, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, $-S(O)_2$ -alquilo, $-S(O)_2-N_{11}R_{12}$, $-NC(O)$ -alquilo, $-C(O)N$ -alquilo, $-NC(O)O$ -alquilo, $-OC(O)N$ -alquilo, $-N_{11}SO_2$ -alquilo, $-S(O)$ -alquilo, o R_7 y R_8 juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo; en donde R_{11} y R_{12} son hidrógeno o alquilo C_{1-4} .
22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_7 y R_8 cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoalquilo, cada uno de los cuáles se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, oxo, ciano, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, $-S(O)_2$ -alquilo, $-S(O)_2-N_{11}R_{12}$, $-NC(O)$ -alquilo, $-N_{11}SO_2$ -alquilo, o R_7 y R_8 juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo; en donde R_{11} y R_{12} son hidrógeno o alquilo C_{1-4} .
23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 seleccionado del grupo que consiste de:
- 2-ciclopropil-8- metoxi-5-(3-acetil-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-8- metoxi-5- fenil-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-8- metoxi-5-(4-metoxi- fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-8- metoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-5-(3, 4-dimetoxi-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-8- metoxi-5- tiofen-2- il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 N-[3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-acetamida,
 2-ciclopropil-8- metoxi-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-8- metoxi-5-(3-metoxi- fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 1-[5-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-tiofen-2- il]-etanona,
 2-ciclopropil-8- metoxi-5- pirimidin-5- il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-5-(3-metanosulfonil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 N-[3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-metanosulfonamida,
 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N-metil-benzamida,

2-ciclopropil-8- metoxi-5-(4-acetil-fenil)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 N-[4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-acetamida,
 5 metil éster de ácido 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzoico,
 2-ciclopropil-8- metoxi-5- piridin-3- il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 10 metil éster de ácido 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzoico,
 2-ciclopropil-5-(4-metanosulfonil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-5-(2-fluoro- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 15 2-ciclopropil-8- metoxi-5-[4-(2-metoxi- etoxi)-fenil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzamida
 20 5-(3-Butoxi-fenil)-2- ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-5-(3-fluoro- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-8- metoxi-5- piridin-4- il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 25 2-ciclopropil-5-(2,4-dicloro-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 2-ciclopropil-8- metoxi-5-[4-(morfolino-4- sulfonil)-fenil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 30 N-[4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-bencil]-acetamida,
 N-[4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-bencil]-metanosulfonamida,
 2-ciclopropil-5-(4-fluoro- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 35 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzonnitrilo,
 metil éster de ácido 3-[4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-propiónico,
 40 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N-(2-hidroxi- etil)-bencenosulfonamida,
 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzonnitrilo,
 ácido 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzoico,
 45 [3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-metanol,
 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N,N-dimetil-benzamida,
 50 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzamida,
 ácido 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzoico,
 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N,N-dimetil-benzamida,
 55 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-N-metil-benzamida,
 2-ciclopropil-8- metoxi-5- piperidin-1-il-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridina,
 60 1-[3-(2-ciclopropil-8- hidroxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil]-etanona,
 2-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-isonicotinnitrilo,
 etil éster de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
 65 ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,

- amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 5 isopropilamida de ácido 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 3-[2-(1-Hidroximetil-ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-benzonitrilo,
- 10 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido pirrolidina-1-carboxílico,
- 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido isopropil-carbámico,
- 15 3-[2-(1-Benciloximetil- ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-benzonitrilo,
- N-[1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil]-isobutiramida,
- 20 ciclopentil éster de ácido {1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil}-carbámico,
- {1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil}-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico,
- 25 6-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-5- metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3- ona,
- 5-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-nicotinonitrilo,
- 5-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-indan-1-ona,
- 30 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-2- metil-benzonitrilo,
- 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-indan-1-ona,
- 35 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-5- fluoro-benzonitrilo,
- 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-2- fluoro-benzonitrilo,
- 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-2- metoxi-benzonitrilo,
- 40 5-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-3H- isobenzofuran-1-ona,
- 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-5- hidroximetil-benzonitrilo,
- 45 3-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-5- metoxi-benzonitrilo,
- 4-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-3H- isobenzofuran-1-ona,
- 5-(2-ciclopropil-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 50 bencilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo- indan-4- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- bencilamida de ácido 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 55 ciclohexilmetil-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 60 isopropilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- ciclohexilmetil- amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo- indan-4- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 65

- (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 5 bencilamida de ácido 1-[5-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- bencilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 10 isopropilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-indan-4-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- isopropilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 15 bencilamida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-indan-4-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 20 (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 25 ciclohexilmetil-amida de ácido 1-[5-(5-ciano-piridin-3-il)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-(5-ciano-piridin-3-il)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 30 (2-dimetilsulfamoil-etil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- etil éster de ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 35 etil éster de ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- etil éster de ácido 1-[5-(3-acetil-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 40 ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- ácido 1-[5-(4-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 45 ácido 1-[5-(3-acetil-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- isopropilamida de ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 50 3-{8-Metoxi-2-[1-(morfolino-4-carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo-[1, 5-a] piridin-5-il}-benzoniitrilo,
- bencilamida de ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 55 (2-sulfamoiletal)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 60 3-{8-Metoxi-2-[1-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5-il}-benzoniitrilo,
- 2-((1-[5-(3-ciano-fenil)-8-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarbonil)-amino)-etil éster de ácido 2-metil-acrílico ,
- 65

- (2-metoxietil)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 5 (piridin-3- ilmetil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 4-{8-Metoxi-2-[1-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- i)-benzoniitrilo,
- 10 4-{8-Metoxi-2-[1-(morfolino-4- carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-benzoniitrilo,
- bencilamina de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 15 ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (2-sulfamoiletel)-amida,
- (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 20 isopropilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- metilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- etilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 25 propilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- ciclopropilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 30 isobutilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- cianometilamida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 35 (2-acetilamino- etil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfonilamino- etil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 40 (3-morfolin-4-il-3- oxo- propil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-dimetilsulfamoil- etil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 45 [2-(metanosulfonil- metil-amino)-etil]-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 50 (piridin-3- ilmetil)-amida de ácido 1-[5-(3-acetil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 1-(3-{8-Metoxi-2-[1-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil)-etanona,
- 55 1-(3-{8-Metoxi-2-[1-(morfolino-4- carbonil)-ciclopropil]-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il)-fenil)-etanona,
- bencilamida de ácido 1-[5-(3-acetil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-sulfamoiletel)-amida de ácido 1-[5-(3-acetil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 60 (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-(3-acetil-fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 65 2-({1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarbonil)-amino)-etil éster de ácido 2-metil-acrílico,

- ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico (2-hidroxietyl)-amida,
- 5 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido ciclohexil-carbámico,
- 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido propil-carbámico,
- 10 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dimetil-carbámico,
- 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido isopropil-carbámico,
- 15 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-4- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido propil-carbámico,
- 20 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido pirrolidina-1-carboxílico,
- 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido isopropil-carbámico,
- 25 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido propil-carbámico,
- 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido propil-carbámico,
- 30 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido pirrolidina-1-carboxílico,
- 35 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido isopropil-carbámico,
- 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-4- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido ciclohexil-carbámico,
- 40 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-1, 2,4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido ciclohexil-carbámico,
- 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido pirrolidina-1-carboxílico,
- 45 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dimetil-carbámico,
- 50 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dimetil-carbámico,
- 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dietil-carbámico,
- 55 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- indan-4- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dietil-carbámico,
- 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dietil-carbámico,
- 60 5-[2-(1-Hidroximetil-ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-nicotinonitrilo,
- 4-(2-ciclopropil-5- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8- il)-2- metoxi-benzonitrilo,
- 65 4-(2-ciclopropil-5- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8- il)-2- metil-benzonitrilo,

- 3-(2-ciclopropil-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8-il)-benzoniitrilo,
- 5 5-(2-ciclopropil-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8-il)-indan-1-ona,
- 4-(2-ciclopropil-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8-il)-indan-1-ona,
- isopropilamida de ácido 1-[8-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 10 isopropilamida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 15 isopropilamida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- isopropilamida de ácido 1-[5-Hidroxi-8-(1-oxo-indan-4-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 20 (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-indan-4-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[8-(5-ciano-piridin-3-il)-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 25 isopropilamida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 30 isobutilamida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- isopropilamida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 35 isopropilamida de ácido 1-[8-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[8-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 40 (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[5-Metoxi-8-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 45 isobutil-amida de ácido 1-[8-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 50 isopropilamida de ácido 1-[5-Hidroxi-8-(1-oxo-indan-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 55 ciclohexilmetil-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-dimetilsulfamoil-etil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropanocarboxílico,
- 60 1-[8-metoxi-5-(1-oxo-indan-4-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropilmetil éster de ácido dietil-carbámico,
- 65 1-[8-metoxi-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropilmetil éster,

- 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dietil-carbámico,
- 5 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropilmetil éster de ácido dietil-carbámico,
- 1-[8-metoxi-5-(1-oxo- 1,3-dihidro-isobenzofuran-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2-il]-ciclopropilmetil éster de ácido ciclohexil-carbámico,
- 10 4-[2-(1-Hidroximetil-ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-2- metoxi-benzonitrilo,
- 4-[2-(1-Isobutoximetil-ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-2- metoxi-benzonitrilo,
- 15 isobutilamida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-metanosulfonilamino- etil)-amida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 20 ciclopropilamida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- ciclohexilmetil- amida de ácido 1-[5-(3-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 25 5-[2-(1-Isobutoximetil-ciclopropil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-5- il]-nicotinonitrilo,
- 5-(2-ciclopropil-5- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-8- il)-nicotinonitrilo,
- 30 (2-dimetilsulfamoil- etil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- [2-(metanosulfonil-metil-amino)-etil]-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 35 (2-dimetilsulfamoil-etil)-amida de ácido 1-[5-(4-ciano- 3-metoxi- fenil)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- (2-dimetilsulfamoil-etil)-amida de ácido 1-[5-(5-ciano- piridin-3- il)-8- metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 40 (2-dimetilsulfamoil- etil)-amida de ácido 1-[8-Metoxi-5-(1-oxo- indan-5- il)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] piridin-2- il]-ciclopropanocarboxílico,
- 45 y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, óxidos N o solvatos de los mismos.
24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 para uso en terapia.
25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 para uso en el tratamiento de enfermedades dérmicas o afecciones o trastornos de heridas cutáneas crónicas o agudas.
- 50 26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 para uso en el tratamiento de trastornos de piel inflamatorios o proliferativos, soriasis, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia de piel, atrofia de piel inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, foto envejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis por contacto, urticaria, prurito, y eczema.
- 55 27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable o portadores farmacéuticamente aceptables.
28. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 que comprende adicionalmente uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.
- 60 29. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 en la fabricación de un medicamento para la profilaxis, el tratamiento o alivio de enfermedades dérmicas o afecciones, o trastornos de heridas cutáneas crónicas o agudas.
- 65

30. El uso de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la enfermedad o afección dérmica se selecciona del grupo que consiste de trastornos de piel inflamatorios o proliferativos, soriasis, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia de piel, atrofia de piel inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, foto envejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis por contacto, urticaria, prurito, y eczema.

5