

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 478**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/02</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/04</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/06</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/08</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/14</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/16</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012 E 12806051 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2794603**

54 Título: **[1,2,4] triazolopiridinas y su uso como inhibidores de fosfodiesterasa**

30 Prioridad:

**21.12.2011 US 201161578677 P**  
**29.06.2012 US 201261666430 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.09.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NIELSEN, SIMON FELDBÆK y**  
**LARSEN, JENS CHRISTIAN HØJLAND**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

Observaciones :

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

**ES 2 583 478 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

[1,2,4] triazolopiridinas y su uso como inhibidores de fosfodiesterasa

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos de [1,2,4] triazolopiridina novedosos con actividad inhibitora de 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 a 5- AMP y 5-GMP, respectivamente, y, como dichas, son críticas para la regulación celular de los niveles de cAMP o cGMP. De las 11 fosfodiesterasas identificadas hasta el momento, las fosfodiesterasas (PDE) 4, PDE7 y PDE8 son selectivas para cAMP. El PDE4 es el más importante modulador de cAMP expresado en células inmunitarias e inflamatorias tales como neutrófilos, macrófagos y linfocitos T (Z. Huang y J. A. Mancini, *Current Med. Chem.* 13, 2006, pp. 3253-3262). Como el cAMP es un segundo mensajero clave en la modulación de las respuestas inflamatorias, se ha encontrado PDE4 para regular las respuestas inflamatorias de células inflamatorias al modular citoquinas proinflamatorias tales como TNF- $\alpha$ , IL-2, IFN- $\gamma$ , GM-CSF y LTB4. Por lo tanto, la inhibición de PDE4 se ha convertido en un objetivo atractivo para la terapia de enfermedades inflamatorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), artritis reumatoide, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn etc. (MD Houslay et al., *Drug Discovery Today* 10 (22), 2005, pp. 1503-1519). Ya que la dermatitis atópica (AD) han aumentado la actividad de PDE, la inhibición de PDE4 también parece ser un tratamiento viable del AD (*Journal of Investigative Dermatology* (1986), 87 (3), 372-6).

20

25

La familia de genes de PDE4 consiste por lo menos de cuatro genes, A, B, C y D, que tienen un alto grado de homología (V. Boswell Smith y D. Spina, *Curr. Opin. Invest. Drugs* 6 (11), 2006, pp. 1136-1141). Las cuatro isoformas de PDE4 se expresan diferencialmente en diferentes tejidos y tipos de células. Por lo tanto, el PDE4B se expresa predominantemente en monocitos y neutrófilos, pero no en la corteza ni en las células epiteliales, mientras que el PDE4D se expresa en pulmón, corteza, cerebelo y células T (C. Kroegel y M. Foerster, *Exp. Opin. Invest. 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 al administrar inhibidores de PDE4 clínicamente, principalmente náuseas y emesis, mientras que la inhibición de PDE4B se asocia con efectos anti-inflamatorios (B. Lipworth, *Lancet* 365, 2005, pp. 167-175). Sin embargo, los inhibidores de PDE desarrollados hasta el momento no se considera que sean específicos para cualquiera de las cuatro isoformas de PDE4.

30

35

Se han estudiado numerosos inhibidores de PDE4 por su efecto terapéutico en enfermedades inflamatorias, principalmente asma y COPD.

40

El primero de estos, la teofilina, es un inhibidor de fosfodiesterasa débil, no selectivo utilizado en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma y COPD. Sin embargo, el tratamiento con teofilina puede, dar lugar a ambos efectos adversos leves y graves, por ejemplo, arritmia y convulsiones, restringir la utilidad clínica de la teofilina (Kroegel y Foerster, *supra*). Como la fosfodiesterasa ha seguido siendo un objetivo atractivo para la terapia anti-inflamatoria, varios otros inhibidores de PDE4, más selectivos se han investigado y desarrollado en un entorno clínico. El desarrollo clínico de muchos de los inhibidores de PDE4 de primera generación tal como rolipram se suspendió debido a efectos secundarios limitantes de la dosis, principalmente náuseas y emesis. Sin embargo, el Roflumilast fue aprobado en 2010 para COPD grave asociada con bronquitis crónica después de que se minimizan los efectos secundarios que limitan la dosis, náuseas, diarrea y dolor de cabeza. Los inhibidores de PDE4 de segunda generación con efectos adversos aparentemente menos pronunciados están actualmente en ensayos clínicos (Houslay, *supra*). Los inhibidores de PDE4 se describen por ejemplo en los documentos EP 0771794 y EP 0943613.

45

50

El documento WO 2008/125111, LEO Pharma A/S, divulga compuestos de triazolopiridina con una actividad que inhibe PDE4 potente. Estos compuestos incluyen un ligador que incluye un grupo carbonilo entre un sistema de anillo bicíclico, heterocíclico y un sistema de anillo monocíclico. Se ha demostrado para un compuesto relacionado, piclamilast, que el ligador es extremadamente importante para el posicionamiento del anillo monocíclico de tal manera que puede interactuar con la enzima PDE4 (Card G.L., et al, "structural basis for the activity of drugs that inhibit phosphodiesterases", *Structure* 2004 Dec; 12(12); 2233-47) para dar el efecto inhibidor deseado.

55

60

El documento WO 2010/069322, LEO Pharma A/S, divulga compuestos de triazolopiridina, sin un ligador carbonilo entre el sistema de anillo bicíclico y monocíclico. Se ha encontrado que los compuestos exhiben actividad inhibitora de PDE4.

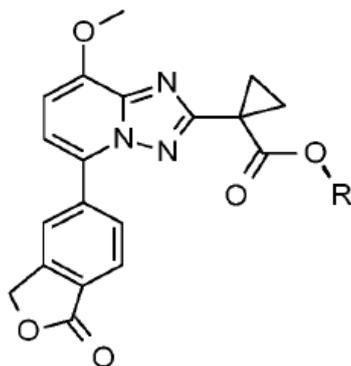
65

Subsiste la necesidad continua de desarrollar nuevos inhibidores de PDE4 que tienen una ventana terapéutica más favorable, es decir, menos efectos adversos, mientras que retiene su efecto anti-inflamatorio terapéutico.

Resumen de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos novedosos que son inhibidores de PDE4 potentes que tienen un perfil de estabilidad en el tejido biológico que implica que sólo una muy baja exposición sistémica de los compuestos se observará luego, por ejemplo, administración tópica. Más precisamente, los compuestos de la presente invención tienen una alta depuración en microsomas de hígado humano. Rápidamente se hidrolizan en sangre entera humana, pero lo hace al mismo tiempo la estabilidad de visualización hacia la hidrólisis enzimática en los queratinocitos humanos.

En un aspecto la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I)



(I)

en donde R es como se define adelante.

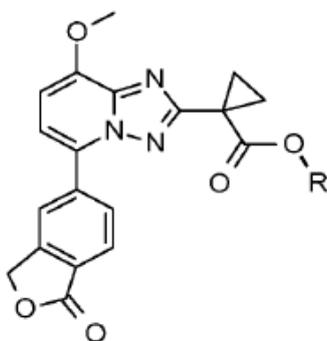
En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula general (I) como se definió anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable o portador(es) farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, para la fabricación de composiciones farmacéuticas para la profilaxis, tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o afección sensible a actividad inhibidora de PDE4.

Otros objetos de la invención serán evidentes para el experto en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada y ejemplos.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I)



(I)

cualquiera de sus estereoisómeros o cualquier mezcla de sus estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es butilo ramificado.

En una realización de la presente invención, R es 1-metilpropilo, 2-metilpropil o tert-butilo.

En otra realización R es 1-metilpropilo.

5 En otra realización R es 2-metilpropilo.

En otra realización R es tert-butilo.

Ejemplos específicos de los compuestos de la fórmula (I) se pueden seleccionar del grupo que consiste de:

10

1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo- [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxilato de [(1S)-1-metilpropilo];

15

1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxilato de [(1R)-1-Metilpropilo];

1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxilato de [2-Metilpropilo];

20

1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxilato de tert-butilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25

Definiciones

Como se utiliza a través de la presente especificación y reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen el significado indicado:

30

El término “tratamiento” como se utiliza aquí significa el manejo y cuidado de un paciente para el propósito de combatir una enfermedad, trastorno o afección. El término está destinado a incluir el retraso de la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, el alivio o alivio de síntomas y complicaciones, y/o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección. El paciente que se va a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

35

Los términos “enfermedad”, “afección” y “trastorno” como se utiliza aquí se utilizan de forma intercambiable para especificar un estado de un paciente que no es el estado fisiológico normal del hombre.

40

El término “medicamento” como se utiliza aquí significa una composición farmacéutica adecuada para administración del compuesto farmacéuticamente activo a un paciente.

El término “farmacéuticamente aceptable” como se utiliza aquí significa adecuado para aplicaciones farmacéuticas normales, es decir dando lugar a eventos adversos en pacientes etc.

45

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se destina a indicar sales preparadas por reacción de un compuesto de fórmula I con un ácido inorgánico u orgánico 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, ftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutárico, glucónico, D-glucurónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, malónico, tartárico, bencenosulfónico, etano-1,2-disulfónico, ácido 2 -hidroxi etanosulfónico, toluenosulfónico, ácido sulfámico o fumárico.

50

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

55

Los compuestos de fórmula (I) pueden o no comprender átomos de carbono asimétricamente sustituidos (quirales) que dan lugar a la existencia de formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros. La presente invención se relaciona con todos dichos isómeros, ya sea en forma pura o como mezclas de los mismos (por ejemplo racematos). Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y los intermedios de esta invención se pueden obtener por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar por métodos de separación física tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoisómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoisómeras puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca estereoselectivamente o estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea

65

un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoselectivos o estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida puros quirales.

#### 5      Usó médico

5      Como los compuestos de la invención exhiben actividad inhibidora de PDE4, los compuestos pueden ser útiles como agentes terapéuticos para enfermedades alérgicas inflamatorias tales como asma bronquial, COPD, rinitis alérgica, y nefritis; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, y lupus eritematoso sistémico; trastornos de heridas cutáneas agudas o crónicas; enfermedades del sistema nervioso central tales como depresión, amnesia y demencia; organopatía asociada con reflujo isquémico provocado por insuficiencia cardíaca, choque y enfermedades cerebrovasculares, y similares; la diabetes resistente a la insulina; heridas; SIDA, y similares.

10     En una realización, los compuestos de la presente invención se consideran útiles para el tratamiento, prevención o alivio de enfermedades o afecciones dérmicas.

15     En otra realización, los compuestos de la presente invención se consideran útiles para el tratamiento, prevención o alivio de enfermedades o afecciones dérmicas seleccionadas del grupo que consiste de trastornos de piel proliferativos e inflamatorios, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis por contacto, psoriasis, cáncer, inflamación de la epidermis, alopecia, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, foto envejecimiento de la piel, acné, urticaria, prurito, y eczema.

20     En otra realización, los compuestos de la presente invención se consideran útiles para el tratamiento o alivio de dermatitis atópica.

25     En otra realización, los compuestos de la presente invención se consideran útiles para el tratamiento o alivio de psoriasis.

30     Los compuestos de la invención, opcionalmente en combinación con otros compuestos activos, pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones dérmicas, en particular para el tratamiento de trastornos de piel proliferativos e inflamatorios, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis por contacto, psoriasis, cáncer, inflamación de la epidermis, alopecia, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, foto envejecimiento de la piel, acné, urticaria, prurito, y eczema.

35     Además de ser útiles para el tratamiento humano, los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales, que incluyen mamíferos tales como caballos, ganado, ovejas, cerdos, perros, y gatos.

40     Para uso en terapia, los compuestos de la presente invención son normalmente en la forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto la invención 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, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para el receptor del mismo.

45     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 facultativo médico. Convenientemente, una unidad de dosificación de una formulación tópica contiene entre 0.1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 1 mg y 100 mg, tal como 5 a 50 mg de un compuesto de fórmula (I).

50     Una dosificación adecuada del compuesto de la invención dependerá, entre otras cosas, de la edad y condición del paciente, la gravedad de la enfermedad que se va a tratar y otros factores bien conocidos por el facultativo médico. El compuesto se puede administrar ya sea por vía oral, parenteral o tópica de acuerdo con diferentes programas de dosificación, por ejemplo, diariamente o con intervalos semanales. En general una dosis única estará en el rango de 0.001 a 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo en el rango de 0.01 a 1 mg/kg de peso corporal. El compuesto se puede administrar como un bolo (es decir, toda la dosis diaria se administra de una sola vez) o en dosis divididas dos o más veces al día.

55     En el contexto del tratamiento tópico, puede ser más apropiado para referirse a una "unidad de uso", que denota una dosis unitaria, es decir una única dosis que es capaz de ser administrado a un paciente, y que se puede manejar y empacar fácilmente, permaneciendo como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende ya sea el material activo como tal o una mezcla de este con diluyentes o portadores farmacéuticos sólidos o líquidos. Una "unidad de uso" es capaz de ser administrada por vía tópica a un paciente en una aplicación por centímetro cuadrado de la piel de 0.1 mg a 50 mg y preferiblemente desde 0.2 mg a 5 mg de la formulación final en cuestión.

60     También se prevé que en ciertos regímenes de tratamiento, la administración con intervalos más largos, por ejemplo, cada dos días, cada semana, o incluso con intervalos más largos puede ser beneficioso.

Si el tratamiento involucra la administración de otro compuesto terapéuticamente activo se recomienda consultar Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., J.G. Hardman and L.E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995, para dosificaciones útiles de dichos compuestos.

5

La administración de un compuesto de la presente invención con uno o más de otros compuestos activos puede ser secuencial o concomitante.

10

Las formulaciones incluyen, por ejemplo, aquellas en una forma adecuada para administración oral (que incluyen liberación sostenida o temporizada), rectal, parenteral (que incluyen subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular e intravenosa), transdérmica, oftálmica, tópica, dérmica, nasal o bucal. La administración tópica de la formulación reivindicada es particularmente adecuada.

15

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

20

25

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

30

35

Un comprimido se puede preparar al comprimir o moldear el ingrediente activo opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar al comprimir, en una máquina adecuada, el ingrediente (s) activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados por un aglutinante, tal como por ejemplo lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma de acacia, goma de 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, glicolato de almidón sodio, crospovidona o similares, o un agente dispersante, tal como polisorbato 80. Los comprimidos moldeados pueden ser hechos por moldeo, en una máquina adecuada, una mezcla del ingrediente activo en polvo y portador adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

40

45

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

50

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente una preparación oleosa o acuosa 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 filtración a través de, por ejemplo, un filtro de retención de 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, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.9, 1994, también son adecuados para administración parenteral.

55

60

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden presentar como una preparación estéril, sólida, por ejemplo, un polvo liofilizado, que se disuelve fácilmente en un solvente estéril inmediatamente antes de uso.

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

65

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 forma de una suspensión microcristalina acuosa. Las formulaciones liposómicas o sistemas de polímeros biodegradables por

ejemplo como se describe en la Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol.2, 1989, también se pueden utilizar para presentar el ingrediente activo para administración oftálmica.

5 Las formulaciones adecuadas para administración tópica u oftálmica incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicadores, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, ungüentos o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las composiciones para tratamiento oftálmico preferiblemente pueden contener adicionalmente una ciclodextrina.

10 Para administración tópica, el compuesto de la fórmula (I) normalmente puede estar presente en una cantidad desde 0.01 hasta 5% en peso de la composición, por ejemplo desde 0.01% hasta 1% en peso de la composición.

15 Las formulaciones adecuadas para administración nasal o bucal incluyen polvo, formulaciones autopropulsadas y de pulverización, tales 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 Pharmaceutics, 3th ed., G.S. Banker y C.T. Rhodes (Eds.), página 618-619 and 718-721, Marcel Dekker, New York and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 10, J. Swarbrick and J.C. Boylan (Eds), página 191-221, Marcel Dekker, New York.

20 Adicionalmente a los ingredientes anteriormente mencionados, las formulaciones de un compuesto de fórmula (I) pueden incluir uno o más ingredientes adicionales, tales como diluyentes, reguladores, agentes aromatizantes, colorantes, agentes activos de superficie, espesantes, conservantes, por ejemplo, hidroxibenzoato de metilo (que incluyen antioxidantes), agentes emulsionantes y similares.

25 La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más de otros componentes activos utilizados convencionalmente en el tratamiento de enfermedad o afecciones dérmicas, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en glucocorticoides, vitamina D y análogos de vitamina D, antihistamínicos, antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF), agentes anticolinérgicos, metil-xantinas, agentes  $\beta$ -adrenérgicos, inhibidores COX-2, salicilatos, indo-metacina, flufenamato, naproxeno, timegadina, sales de oro, penicilamina, agentes reductores del colesterol en suero, retinoides, sales de zinc, salicilazosulfapiridina e inhibidores de la calcineurina.

30 Métodos de preparación

35 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en un número de formas bien conocidas por aquellos expertos en la técnica de síntesis. Los compuestos de fórmula (I), por ejemplo se pueden preparar utilizando las reacciones y técnicas descritas a continuación junto con métodos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos como lo apreciarán aquellos expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos a continuación. Las reacciones se llevan a cabo en solventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. También, en los métodos sintéticos descritos adelante, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento final, se eligen para ser las condiciones del estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocidas por un experto en la técnica de síntesis orgánica. No todos los compuestos que caen en una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las 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.

50 Los materiales de partida son conocidos o compuestos comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos de síntesis de rutina bien conocidos para un experto en la técnica.

Método de LCMS "Método XE 7 CM"

55 Una verificación de calidad se realizó sobre un instrumento Waters LCT Premier MS y Waters Aquity UPLC. Columna: Waters Aquity UPLC HSS T3 1.8  $\mu$ m, 2.1 x 50 mm, a 40° C.

Solventes: A = acetato de amonio 10 mM + HCOOH al 0.1%, B = MeCN + HCOOH al 0.1%. Flujo: 0.7 ml/min. Volumen de inyección de 2  $\mu$ l. Rango de detección UV 240 - 400 nm.

Gradiente: Tiempo	% de A	% de B
0.00 min	99	1
0.50 min	94	6
1.00 min	94	6
2.60 min	5	95
3.80 min	5	95

Gradiente: Tiempo	% de A	% de B
3.81 min	99	1
4.80 min	99	1

La confirmación MW y la pureza se extrajo y verificó con OpenLynx.

5 Se registraron los espectros de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  (RMN) a 400 o 600 MHz. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$  en ppm) se citan en el solvente especificado en relación con estándares de tetrametilsilano ( $\delta = 0.00$ ) o cloroformo ( $\delta = 7.25$ ). El valor de un multiplete, ya sea definido (doblete (d), triplete (t), cuarteto (q)) o no (m) en el punto medio aproximado se da a menos que se cite un rango. (bs) indica un singlete amplio. Los solventes orgánicos utilizados fueron usualmente anhidros. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice Merck 60 (0.040 – 0.063 mm). Las relaciones de solventes indicadas se refieren a v: v a menos que se indique lo contrario.

10

Las siguientes abreviaturas se han utilizado a través de:

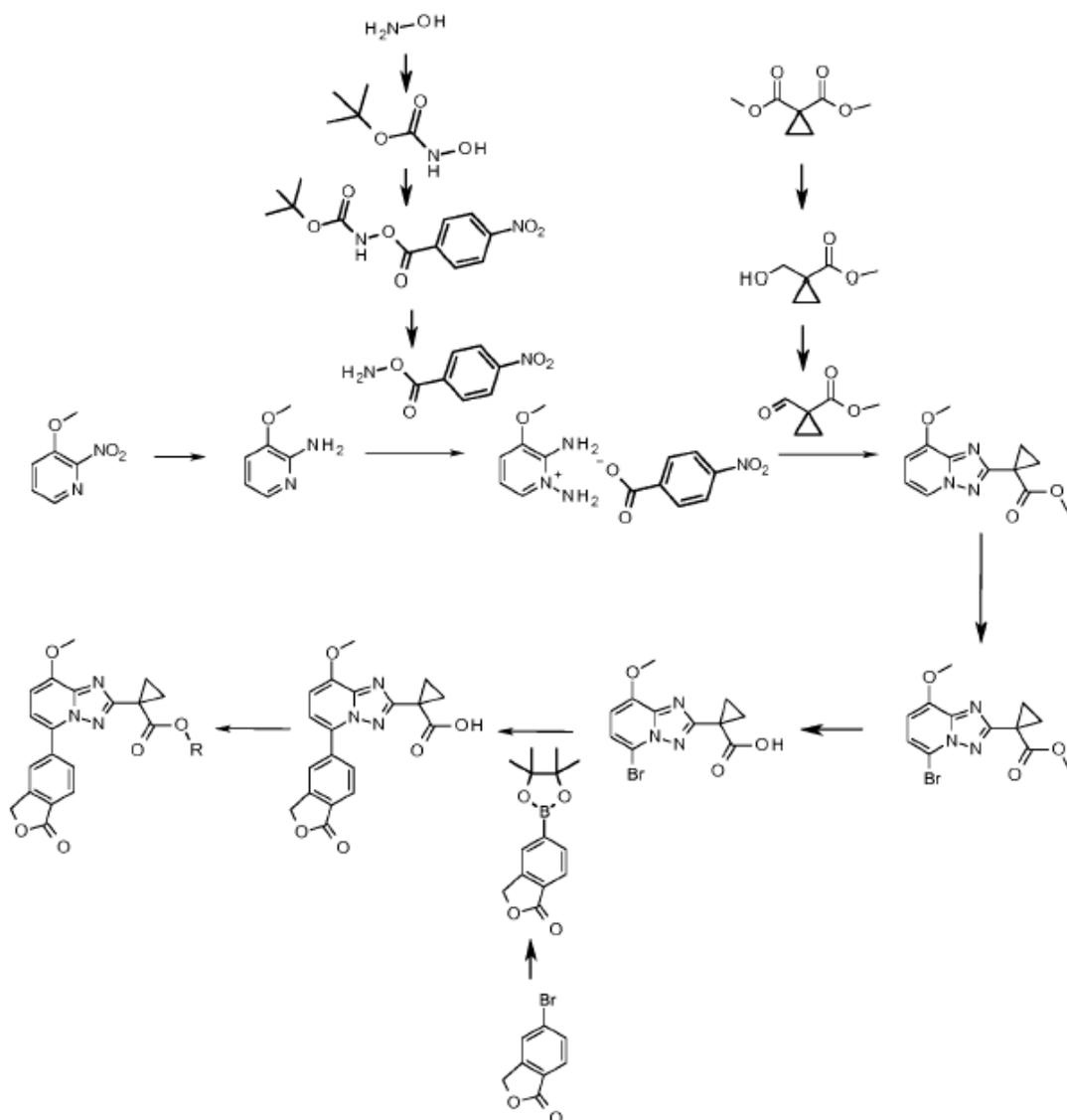
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMAP	N,N-dimetilpiridin-4-amina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	(3-dimetilamino-propil) -etil-carbodiimida
EtOH	etanol
MeOH	metanol
EtOAc	acetato de etilo
L	litro
Me	metilo
RMN	resonancia magnética nuclear
TA	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
Pet.	petróleo

15

#### Métodos generales

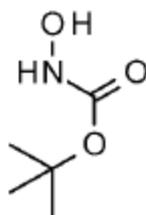
Los compuestos de la invención por ejemplo se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos generales no limitantes y ejemplos. R es como se definió previamente para los compuestos de la Fórmula (I):

20



Preparación 1

5 Hidroxicarbamato de tert-butilo

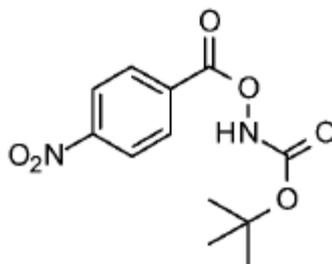


10 A una suspensión agitada de hidroxilamina·HCl (150 g, 2.17 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 g, 1.09 mol) en éter de dietilo (940 mL) y agua (30 mL) a 0° C, se agrega lentamente una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (308 g, 1.41 mmol) en éter de dietilo (600 mL) durante 15 min. Después de adición la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. El crudo obtenido se lava con ciclohexano (50 mL x 3) y se seca para producir el compuesto del título (150 g, 52%, sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.18 (br, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm.

15

Preparación 2

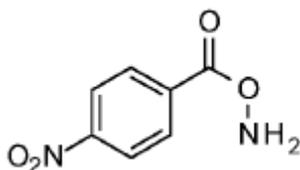
4-nitrobenzoiloxicarbamato de tert-butilo



5 A una solución agitada de hidroxil carbamato de tert-butilo (150 g, 1.128 mol) en diclorometano (2 L) a 0 ° C, se  
 agrega trietilamina (174 mL, 1.24 mol) seguida por cloruro de 4-nitrobenzoilo (205 g, 1.105 mol) en porciones  
 iguales. Después de que se completa la adición la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1  
 hora. La mezcla de reacción se detiene con agua (500 mL) y se extrae. La capa de diclorometano separada se lava  
 10 con solución salina (200 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. El crudo obtenido se lava con hexano  
 (100 mL x 2) y se seca para producir el compuesto del título (300 g, 94%, sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  
 CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.34-8.27 (m, 4H), 2.97-2.92 (m, 1H), 1.53 (s, 9H) ppm.

### Preparación 3

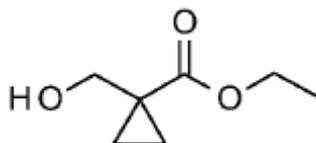
15 O-(4-Nitrobenzoil) hidroxilamina



20 A una solución agitada de 4-nitrobenzoiloxi carbamato de tert-butilo (300 g, 1.06 mol) en diclorometano (2 L) a 0 ° C,  
 ácido se agrega lentamente metanosulfónico (69 mL, 1.06 mol). Después de que se completa la adición, la mezcla  
 de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con  
 diclorometano (1 L), se lava con NaHCO<sub>3</sub> ac. al 10% (300 mL), agua (200 mL), solución salina (200 mL), se seca  
 sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. El crudo obtenido se lava con hexano (100 mL x 2) y se seca para producir el  
 25 compuesto del título (150 g, 77%, sólido amarillo pálido). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.33-8.30 (m, 2H), 8.22-  
 8.19 (m, 2H), 6.73 (brs, 2H) ppm.

### Preparación 4

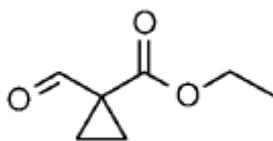
Éster de etilo de ácido 1-Hidroximetil- ciclopropanocarboxílico



30 A una solución agitada de ciclopropano -1,1- dicarboxilato de dietilo (2.13 g, 11.4 mmol) en THF (80 mL) a  
 temperatura ambiente, se agrega lentamente tri-tert-butoxihidruo de litio aluminio (38.76 mL, 38.76 mmol, solución  
 1.0 M en THF). Después de que se completa la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente  
 35 durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (100 mL), se lava con HCl ac. 1 N (20 mL),  
 agua (20 mL), NaHCO<sub>3</sub> ac. al 5% (25 mL), solución salina (20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se  
 concentra para producir el compuesto del título (1.3 g, 79%, aceite amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.20-  
 4.13(m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 5H), 0.88-0.85 (m, 2H) ppm.

40 Preparación 5

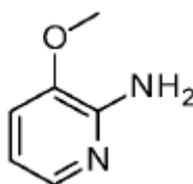
Éster de etilo de ácido 1-Formil-ciclopropanocarboxílico



5 A una solución agitada de éster de etilo de ácido 1-hidroxmetil-ciclopropanocarboxílico (1.1 g, 7.63 mmol) en diclorometano (45 mL), se agregan NaHCO<sub>3</sub> (2.5 g, 29.76 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (6.46 g, 15.23 mmol). La suspensión luego se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se detiene con una solución 1:1 de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. al 10% y NaHCO<sub>3</sub> ac. al 10% (20 mL) se mantiene la temperatura por debajo de 20° C, se agita durante 30 min. La mezcla de reacción luego se diluye con diclorometano (100 mL) y se extrae. La capa orgánica se lava con solución salina (30 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0 a 10% de EtOAc en éter de petróleo como eluyente) para producir el compuesto del título (800 mg, 76%, aceite amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.40 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 3H) ppm.

## Preparación 6

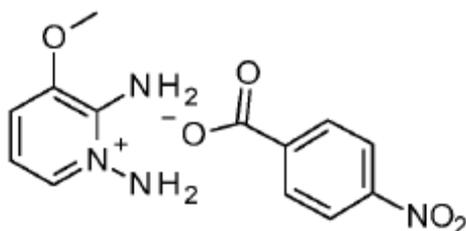
15 3-Metoxi-piridin-2-ilamina



20 Una suspensión de 3-metoxi-2-nitropiridin (30 g, 194.8 mmol) y 10% Pd/C (10 g) en etanol (1 L) se hidrogena en un hidrogenador par (H<sub>2</sub>, presión de 40 psi) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y el filtrado se concentra para producir el compuesto del título (22 g, 91%, sólido marrón). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.66 (d, J=5.2Hz; 1H), 6.91 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 4.65 (br, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm.

25 Preparación 7

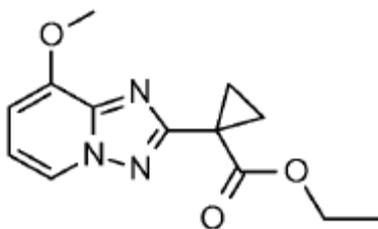
Sal de 1, 2-Diamino-3-metoxi-piridinio de ácido 4-nitrobenzoico



30 A una solución agitada de 3-metoxi-piridin-2-ilamina (30 g, 164.8 mmol) en diclorometano (400 mL), se agrega O-(4-nitrobenzoil) hidroxilamina (13.2 g, 214.2 mmol) at 10 ° C. Después de adición la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado resultante se filtra, se lava con diclorometano (25 mL x 2) y se seca para producir el compuesto del título (40 g, 91%, sólido marrón) (Precaución: La sal es térmicamente inestable). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8.53 (br, 2H), 8.12 (d, J=8Hz; 2H), 8.01 (d, J=8.8Hz; 2H), 7.73 (d, J=6.4Hz; 1H), 7.33 (d, J=7.2Hz; 1H), 7.17 (br, 2H), 6.77 (t, J=6.8Hz; 1H), 3.93 (s, 3H) ppm.

## Preparación 8

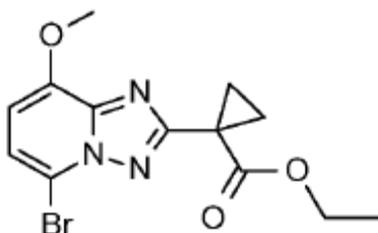
40 Éster de etilo de ácido 1-(8-Metoxi-[1, 2, 4] triazolo [1,5-a] piridina-2-il)-ciclopropanocarboxílico



5 A una solución agitada de sal de diamino-3-metoxi-piridinio de ácido 4-nitrobenzoico (1 g, 7.14 mmol) en etanol (10 mL) a 0 ° C, se agrega DBU (2.1 mL) seguido por éster de etilo de ácido 1-formil-ciclopropanocarboxílico (1.5 g, 10.71 mmol). Después de adición la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra, el residuo obtenido se diluye con EtOAc (100 mL), se lava con agua (20 mL x 2), solución salina (20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (utilizando EtOAc al 0 a 15% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente) para producir el compuesto del título (800 mg, 53%, sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.18-8.16 (d, J=6.4Hz; 1H), 6.89 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.76 (d, J=8Hz; 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.20 (t, J=6.8Hz; 3H) ppm.

## Preparación 9

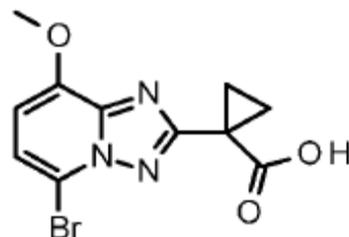
15 Éster de etilo de ácido 1-(5-Bromo -8- metoxi- [1, 2, 4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico



20 A una solución agitada de éster etilo de ácido 1-(8-metoxi- [1, 2, 4] triazolo [1,5-a] piridina-2-il)-ciclopropanocarboxílico (25 g, 95.7 mmol) en acetonitrilo (300 mL) a temperatura ambiente, se agrega N-bromosuccinimida (34 g, 191.5 mmol) en forma de porción. Después de adición la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (600 mL), se lava con agua (100 mL x 2), solución salina (50 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc al 0 a 10% en diclorometano como eluyente) para producir el compuesto del título (25 g, 77%, sólido incoloro). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO): δ = 7.44 (d, J=8.4Hz; 1H), 7.07 (d, J=8Hz; 1H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.4Hz; 3H) ppm.

## Preparación 10

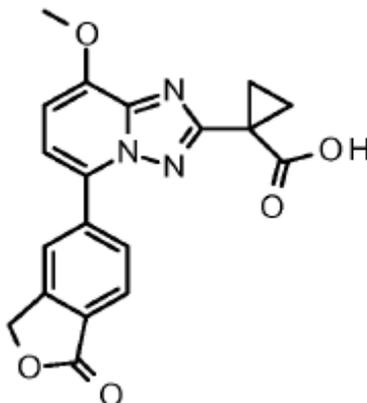
30 Ácido 1-(5-Bromo -8- metoxi- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il) ciclopropanocarboxílico



35 A una solución de 1-(5-bromo -8- metoxi- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il)ciclo-propanocarboxilato de etilo (3.00 g, 8.82 mmol) en THF (25 mL) se agrega una solución 1 M acuosa de LiOH (25 mL). La mezcla se agita a 80 ° C durante 30 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se extrae con una solución 0.1 M acuosa de NaOH (25 mL) y las fases acuosas combinadas se acidifican con HCl conc. a pH 0-1, y se extrae cuatro veces con DCM (30 mL). La evaporación hasta secado de las fases orgánicas combinadas proporciona el compuesto del título (2.54 g, 94%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 12.61 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.06 (d, 1H, J=8.3 Hz), 3.97 (s, 3H), 1.53 (q, 2H, J=3.9 Hz), 1.40 (q, 2H, J=3.9 Hz) ppm.

## Preparación 11

Ácido 1-[8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxílico



5

Ácido 1-(5-Bromo -8- metoxi- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il) ciclopropanocarboxílico (1.00 g, 3.20 mmol) y 5-(4,4,5,5- tetrametil -1,3,2- dioxaborolan -2-il) -3H- isobenzofuran-1-ona (preparación del boronato se describe en WO2011/134468) (1.67 g, 6.40 mmol) se disuelven en dioxano desgasificado (16 mL). Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (29 mg, 32 μmol), PCy<sub>3</sub> (18 mg, 64 μmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.38 g, 11.2 mmol) se mezclan en agua desgasificada (10 mL). Las dos soluciones se mezclan y posteriormente se calientan en un horno microondas a 110 ° C durante 10 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc (40 mL). La fase orgánica se extrae con agua (25 mL) y una solución 0.1 M acuosa de NaOH (25 mL) y las fases acuosas combinadas se acidifican con HCl conc. a pH 0-1, y se extrae con DCM (30 mL x 4). Luego de evaporación de las fases orgánicas combinadas el compuesto del título se cristaliza (746 mg, 64%). HPLC-Tiempo de retención (XE Metode 7 CM): 1.97 minutos. "M+1"-masa detectada: 366.11. "M+1"-masa calculada: 366.11. <sup>1</sup>H RMN (DMSO, 300 MHz): δ = 8.25 - 8.20 (m, 1H), 8.13 (dd, 1H, J=8.2, 1.4 Hz), 8.00 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.3 Hz), 5.51 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 2H) ppm.

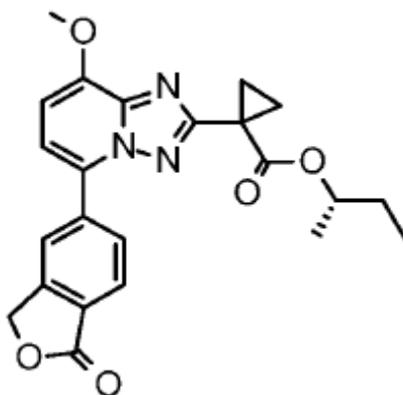
10

15

20

## Ejemplo 1

1-[8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo- [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxilato de [(1S)-1-metilpropilo] (Compuesto 1)



25

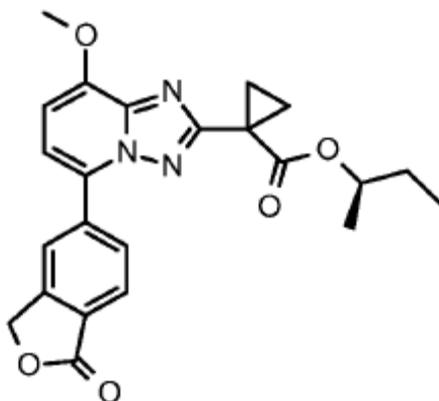
Una mezcla de ácido 1-[8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxílico (10 mg, 27 μmol), (1S)-1-metilpropanol (10 μL, 108 μmol), DMAP (6.7 mg, 54 μmol) y EDCI.HCl (10.5 mg, 54 μmol) en DCM (0.5 mL) se agita en un frasco sellado a temperatura ambiente durante la noche antes se agrega más (1S)-1-metilpropanol (10 μL, 108 μmol) y DMAP (6.7 mg, 54 μmol) y la mezcla se calienta a 50 ° C durante 3 horas. Se evapora hasta secado y la purificación HPLC preparativa ácida proporciona el compuesto del título. HPLC-Tiempo de retención (XE Metode 7 CM): 2.35 minutos. "M+1"-masa detectada: 422.16. "M+1"-masa calculada: 422.17. <sup>1</sup>H RMN (DMSO, 600 MHz): δ = 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.14 (dd, 1H, J=8.0, 1.2 Hz), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.2 Hz), 5.51 (s, 2H), 4.78 (h, 1H, J=6.3 Hz), 4.04 (s, 3H), 1.61 - 1.40 (m, 6H), 1.13 (d, 3H, J=6.2 Hz), 0.78 (t, 3H, J=7.4 Hz) ppm.

30

35

## Ejemplo 2

1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo- [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxilato de [(1R)-1-Metilpropilo] (Compuesto 2)



5

Una mezcla de ácido 1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxílico (400 mg, 1.095 mmol), (2R)-butan-2-ol (122 mg, 1.64 mmol), DMAP (147 mg, 1.20 mmol) y EDCI.HCl (231 mg, 1.20 mmol) en DCM (10 mL) se agita a temperatura ambiente durante la noche antes se evapora hasta secado. La cromatografía de columna (gradiente MeOH al 0 a 5% en DCM) seguida por recristalización en EtOH y secado por congelamiento proporciona el compuesto del título como polvo incoloro (138 mg, 30%). HPLC-Tiempo de retención (XE Metode 7 CM): 2.33 minutos. "M+1"- masa detectada: 422.15.

10

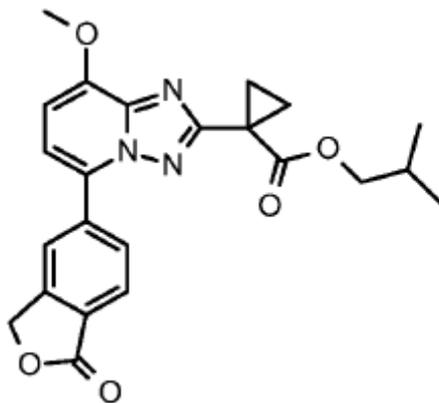
15

"M+1"-masa calculada: 422.17. <sup>1</sup>H RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 8.23 (br s, 1H), 8.14 (dd, 1H, J=8.0, 1.6 Hz), 7.99 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.2 Hz), 5.51 (s, 2H), 4.78 (h, 1H, J=6.3 Hz), 4.04 (s, 3H), 1.62 - 1.38 (m, 6H), 1.13 (d, 3H, J=6.3 Hz), 0.78 (t, 3H, J=7.4 Hz) ppm.

### Ejemplo 3

20

1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxilato de [2-Metilpropilo] (Compuesto 3)



25

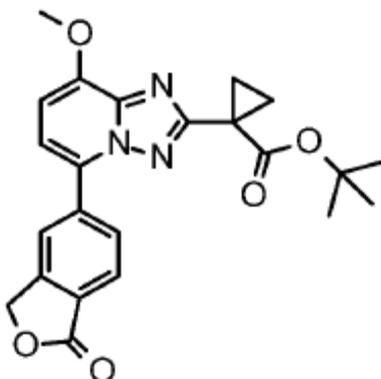
30

35

Una mezcla de ácido 1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxílico (250 mg, 685 μmol), isobutanol (100 μL, 1.37 mmol), DMAP (250 mg, 2.05 mmol) y EDCI.HCl (262 mg, 1.37 mmol) en DCM (14 mL) se agita a 50 ° C durante 2 horas en un frasco sellado, antes se diluye con DCM (80 mL), se lava con una solución 1 M acuosa de HCl (40 mL) y se evapora hasta secado. La mezcla cruda se vuelve a disolver en MeCN (~2 mL) y el producto crudo se cristaliza luego de adición de agua (~2 mL). La cromatografía de columna (gradiente EtOAc 20 a 100% en éter de petróleo) y posterior recristalización en MeCN y agua proporciona el compuesto del título como cristales incoloros (178 mg, 62%). HPLC-Tiempo de retención (XE Metode 7 CM): 2.34 minutos. "M+1"-masa detectada: 422.16. "M+1"-masa calculada: 422.17. <sup>1</sup>H RMN (DMSO, 600 MHz): δ = 8.22 (br s, 1H), 8.13 (dd, 1H, J=8.1 Hz, 1.5 Hz), 8.00 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.2 Hz), 5.51 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.84 (d, 2H, J=6.5 Hz), 1.79 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 0.78 (d, 6H, J=6.7 Hz) ppm.

### Ejemplo 4

1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (Compuesto 4)



5

Una suspensión de ácido 1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxílico (30 mg, 83  $\mu$ mol) y cloruro de benciltrietilamonio (19 mg, 83  $\mu$ mmol) en DMF (1.0 mL) se calienta gentilmente hasta que se vuelve una solución. Se agregan bromuro de tert-butilo (297  $\mu$ L, 2.64 mmol) y  $K_2CO_3$  (171 mg, 1.24 mmol) y la mezcla se agita a 55 ° C durante tres días. Se agregan bromuro de tert-butilo adicional (139  $\mu$ L, 1.24 mmol) y  $K_2CO_3$  (171 mg, 1.24 mmol) y la mezcla se agita a 55 ° C durante un día más. La purificación de HPLC preparativa proporciona el compuesto del título. HPLC-Tiempo de retención (XE Metode 7 CM): 2.29 minutos. "M+1"-masa detectada: 422.18. "M+1"-masa calculada: 422.17.  $^1H$  RMN (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.16 (dd, 1H, J=8.0, 1.5 Hz), 8.00 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.22 (d, 1H, J=8.3 Hz), 5.51 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.54 - 1.40 (m, 4H), 1.38 (s, 9H) ppm.

10

15

Ensayos

Ensayo de PDE4

20

PDE4 recombinante humano (No. de acceso GenBank NM\_006203) se incubó durante 1 hora con el compuesto de prueba a concentraciones de hasta 10  $\mu$ M, con cAMP (1x10<sup>-5</sup>M), y con una cantidad baja (0.021 MBq) de cAMP marcado radioactivamente. Al final de la incubación, la división del sustrato se evaluó mediante la unión del producto AMP a las perlas de SPA, que generan quimioluminiscencia cuando se unen al trazador radioactivo. El producto AMP inhibió la unión del trazador radiactivo a las perlas, y se completó la señal luminiscente.

25

Los resultados se calcularon como las concentraciones molares que resultan en una inhibición del 50% de la división del sustrato en comparación con las muestras de los controles, y se expresan como un rango de  $IC_{50}$  (nM).

30

Los compuestos de la presente invención se ensayaron en el ensayo de PDE4,  $IC_{50}$  (nM) Compuesto 1, 10.6 nM; Compuesto 2, 13.0 nM; Compuesto 3, 12.3 nM; Compuesto 4, 20.7 nM (con base en un valor promedio desde 2 hasta 5 pruebas para cada compuesto).

Liberación de TNF- $\alpha$

35

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) de capas leucocitarias. La sangre se mezcla con solución salina a una relación de 1: 1, y las PBMC se aislaron utilizando tubos TM Lymphoprep (Nycomed, Noruega). Las PBMC se suspendieron en RPMI1640 con albúmina de suero humano al 0.5%, penicilina/estreptomina y L-glutamina 2 mM a una concentración de 5 x 10<sup>5</sup> c/ml. Las células se pre-incubaron durante 30 minutos con los compuestos de prueba en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos y se estimularon durante 18 horas con lipopolisacárido 1 mg/ml (Sigma). La concentración de TNF- $\alpha$  en los sobrenadantes se midió utilizando resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo (TR-FRET). El ensayo se cuantifica al medir la fluorescencia a 665 nm (proporcional a concentración de TNF- $\alpha$ ) y 620 nm (control).

40

45

Los resultados se expresan como valores  $IC_{50}$  (nM) calculados a partir de curvas de inhibición utilizando como controles positivos la secreción en pozos estimulados con LPS y como controles negativos la secreción en células no estimuladas.

50

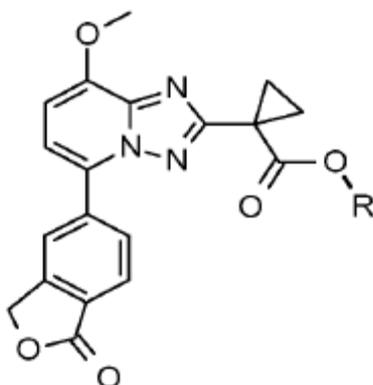
Los compuestos de la presente invención se probaron en el ensayo de liberación de TNF- $\alpha$ ,  $IC_{50}$  (nM) Compuesto 1, 12.8 nM; Compuesto 2, 15.7 nM; Compuesto 3, 14.6 nM; Compuesto 4, 15.3 nM (con base en un valor promedio desde 2 hasta 5 pruebas para cada compuesto).

Ensayo de HLM (microsomas hepáticos humanos)

- 5 Las incubaciones de los compuestos de prueba en DMSO, diluidas con regulador de fosfato, pH 7.4, a 0.5  $\mu\text{M}$  se llevaron a cabo con microsomas de hígado humano (0.5 mg/mL). El porcentaje de solvente orgánico en las incubaciones fue 1%. La suspensión microsómica de hígado humano en regulador de fosfato se mezcló con NADPH (1 mM) y se precalentó a 37 ° C antes de agregar el compuesto de prueba. Se tomaron alícuotas a los 0, 5, 10, 20 y 30 minutos, y las reacciones se terminaron mediante adición de metanol que contiene estándar interno analítico (IS).
- 10 Los resultados se expresaron como depuración aparente ( $Cl_{app}$ ) (ml/min/kg) y la relación de extracción hepática ( $E_h$ ) (%) calculada a partir de la constante de velocidad ( $k$ ) ( $\text{min}^{-1}$ ) de agotamiento de compuesto de prueba.
- 15 Los compuestos de la presente invención se probaron en el ensayo de HLM,  $E_h$  (%): Compuesto 1, > 91%; Compuesto 2, > 91%; Compuesto 3, > 91%; Compuesto 4, > 91% (con base en un valor promedio desde 2 hasta 3 pruebas para cada compuesto).
- 20 **Ensayo de sangre entera humana (BM)**
- Las incubaciones de los compuestos de ensayo en DMSO, diluidas con regulador de fosfato, pH 7.4, a 1  $\mu\text{M}$  se llevaron a cabo con sangre entera humana. El porcentaje de solvente orgánico en las incubaciones fue 1%. Las incubaciones se realizaron a 37° C con alícuotas tomadas a 0, 15, 30, 60 y 120 minutos, y las reacciones se terminaron mediante adición de metanol que contiene estándar interno analítico (IS).
- 25 Los resultados se expresaron como la vida media ( $T_{1/2}$ ) en minutos calculados a partir de la constante de velocidad ( $k$ ) ( $\text{min}^{-1}$ ) del agotamiento del compuesto de prueba.
- 30 Los ejemplos de la presente invención se probaron en el ensayo WB,  $T_{1/2}$  (minutos): Compuesto 1, 10.7 minutos; Compuesto 2, 12.6 minutos; Compuesto 3, 16.6 minutos; Compuesto 4, <11.2 minutos (con base en un valor promedio desde 2 hasta 4 pruebas para cada compuesto).
- 35 **Ensayo de estabilidad de queratinocitos (KC)**
- Las incubaciones de los compuestos de prueba en DMSO, diluidas con medio de cultivo, pH ~ 7.4, a 1  $\mu\text{M}$  se llevaron a cabo con queratinocitos humanos colocados en placas. El porcentaje de solvente orgánico en las incubaciones fue 0.5%. Las incubaciones se realizaron a 37° C con alícuotas tomadas a 0, 60, 120, 240 y 1440 minutos, y las reacciones se terminaron mediante adición de metanol que contiene estándar interno analítico (IS).
- 40 Los resultados se expresaron como la vida media ( $T_{1/2}$ ) en minutos calculados a partir de la constante de velocidad ( $k$ ) ( $\text{min}^{-1}$ ) del agotamiento del compuesto de ensayo.
- Los ejemplos de la presente invención se probaron en el ensayo de KC,  $T_{1/2}$  (minutos): Compuesto 1, > 720 minutos; Compuesto 2, > 720 minutos; Compuesto 3, > 720 minutos; Compuesto 4, > 720 minutos (con base en un valor promedio desde 2 hasta 4 pruebas para cada compuesto).

## Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



5

cualquiera de sus estereoisómeros o cualquier mezcla de sus estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es butilo ramificado.

10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, cualquiera de sus estereoisómeros o cualquier mezcla de sus estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, o tert-butilo.

15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo- [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxilato de [(1S)-1-metilpropilo] , base libre.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [(1R)-1-Metilpropil] 1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxilato, base libre.

20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxilato de [2-Metilpropilo], base libre.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1- [8- metoxi -5- (1-oxo -3H- isobenzofuran -5- il)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il] ciclopropanocarboxilato de tert- butilo, base libre.

25 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable o portador(es) farmacéuticamente aceptable.

30 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende adicionalmente uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

9. Un uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para la fabricación de una composición farmacéutica.

35 10. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o mejora de una enfermedad, trastorno o afección sensible a la actividad inhibidora de PDE4.

40 11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad, trastorno o afección es enfermedades o afecciones dérmicas.

45 12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad, trastorno o afección es trastornos de piel proliferativos e inflamatorios, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis por contacto, psoriasis, cáncer, inflamación de la epidermis, alopecia, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, foto envejecimiento de la piel, acné, urticaria, prurito, y eczema.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso como un medicamento.

50 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 para uso en el tratamiento o mejora de una enfermedad, trastorno o afección sensible a actividad inhibidora de PDE4.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 para uso en el tratamiento o mejora de enfermedades o afecciones dérmicas.

5 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de trastornos de piel proliferativos e inflamatorios, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis por contacto, psoriasis, cáncer, inflamación de la epidermis, alopecia, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, foto envejecimiento de la piel, acné, urticaria, prurito, y eczema.