



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-107328

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NUEVOS DERIVADOS DE 3-([1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PRIDIN-7-IL)

BENZAMIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

ALMIRALL, S.A.A.

DOMICILIO

BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107328- -00000-0000

Fecha: 2009-09-30 16:51:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ALMIRALL, S.A. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España. Dirección: Ronda del General Mitre 151, E-08022 Barcelona, España Domicilio: Barcelona, España		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Bernat VIDAL JUAN C/Font 11, E-08396 St. Cebria de Vallalta, España 3. Jacob GONZALEZ RODRIGUEZ Avda. De Barcelona 157-1,2o 1a, 08750 Molins de Rei, España 2. Paul Robert EASTWOOD C/Palencia, 33, 2o 1a, E-08191 Rubí, España 4. Cristina ESTEVE TRIAS Avda. Montserrat, 10, E-08777 Sant Quintin de Mediona, Barcelona, España		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2008/001616</u> Fecha: <u>29 de febrero de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/107125 A1</u> Fecha: <u>12 de septiembre de 2008</u>		
6 Título (54)	<u>NUEVOS DERIVADOS DE 3-([1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)BENZAMIDA</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>C07D 471/004</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>ES</u>	<u>02 de marzo de 2007</u>	<u>P200700565</u>
9 Comprobante de pago No.:	<u>09-64,512</u> Fecha: <u>31 de agosto de 2009</u>		

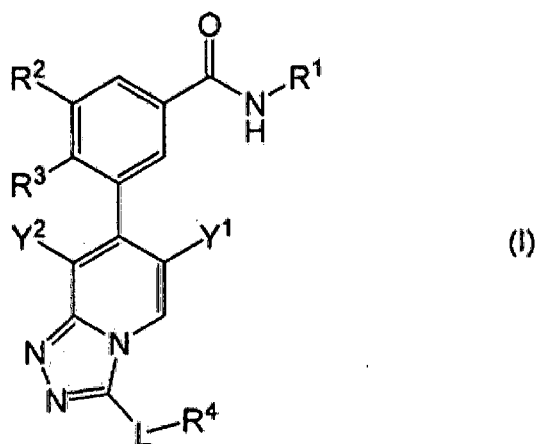
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 4 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$100.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

LuZ Clemencia de PaeZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/107125 A1

Descripción:

Páginas 89 en el idioma original

Páginas 82 en español

Reivindicaciones: Número (s) 19

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción del cambio de nombre del solicitante
LABORATORIOS ALMIRALL, S.A. por ALMIRALL, S.A.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

319967
CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA



Colombia

5

Poder general otorgado en el exterior con autenticación notarial y Apostille para patentes modelos de utilidad y diseños industriales, marca de fábrica y de servicio, nombres comerciales enseññas, nombres de dominio, lemas comerciales licencias.

REPRESENTACION Y PODER

17153
12890.

La que suscribe, ALMIRALL, S.A.

sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de España

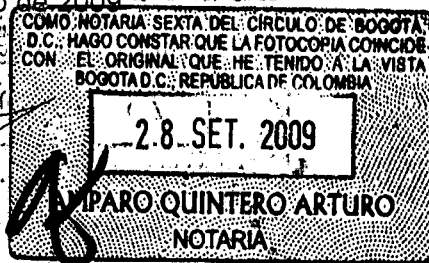
domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, designa a GERMAN MARIN, tpa. 64239; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, renuncia voluntaria, y registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Firmado en la ciudad de Barcelona, el 21 de julio de 2009

Pío Orviz

Pedro Berga
Apoderados



Legalización Consular

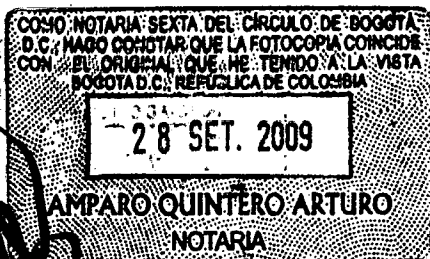
LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE: -----

Que reputo legítimas y auténticas, las firmas y rúbricas que anteceden, de DON PIO ORVIZ DIAZ y DON PEDRO BERGA MARTI, por ser de mí conocidas, puestas en este documento, en su condición de apoderados de la entidad mercantil "ALMIRALL, S.A." antes "LABORATORIOS ALMIRALL, S. A." en uso de los poderes que dicha Sociedad les tienen conferidos, los cuales están debidamente inscritos en el Registro Mercantil de Barcelona. -----

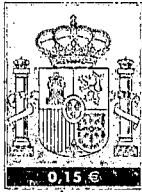
Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta en la que ha quedado debidamente acreditada la representación de dichos señores en nombre de la Sociedad, de esta misma fecha y protocolo, número 1299.

Anotado en mi Libro Indicador del año 2.009 (Sección Segunda). Asiento 600. -----

En Barcelona, a 27 JUL. 2009



EL SIGNO, FIRMA Y RÚBRICA DEL NOTARIO QUE OBRA EN ESTE FOLIO, HA SIDO APOSTILLADO Y ANOTADO BAJO EL NÚMERO 441497.2009 EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUNYA. -----

6.
9J9847788

02/2009



A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País **ESPAÑA**-----
El presente documento público -----
2. ha sido firmado por DON SALVADOR CARBALLO CASADO -----
3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de don Pio Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de -- representación y poder, en representación de ALMIRALL, S.A., -- conforme Acta, número 1299/2009, de fecha 27 de julio de 2009.
4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
BARCELONA-----

CERTIFICADO

5. en BARCELONA----- 6. el día 4 de agosto de 2009-----
7. por DON JOSÉ ALBERTO MARÍN SÁNCHEZ, Vicedecano de la Junta ----
Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.-----
8. bajo el número: -44149/2009-----
9. Sello/timbre: 10. Firma:



José Alberto Marín Sánchez.
Vicedecano



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 September 2008 (12.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/107125 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

Cristina [ES/ES]; Avda. Montserrat, 10, E-08777 Sant Quinti de Mediona, Barcelona (ES).

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/001616

(74) Agent: **SRINIVASAN, Ravi Chandran**; J.A. Kemp & Co, 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB).

(22) International Filing Date:
29 February 2008 (29.02.2008)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P200700565 2 March 2007 (02.03.2007) ES

(71) Applicant (for all designated States except US): **LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.** [ES/ES]; Ronda del General Mitre, 151, E-08022 Barcelona (ES).

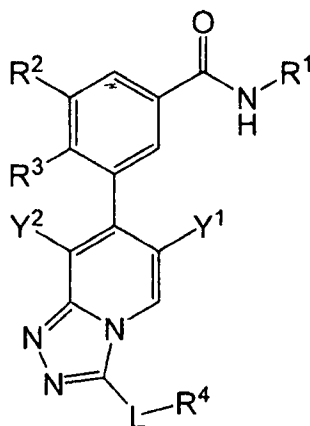
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **VIDAL JUAN, Bernat** [ES/ES]; C/Font 11, E-08396 St. Cebrià de Vallalta (ES). **EASTWOOD, Paul Robert** [GB/ES]; C/Palencia, 33, 2o1a, E-08191 Rubi (ES). **GONZALEZ RODRIGUEZ, Jacob** [ES/ES]; Avda. de Barcelona 157-1, 2o1a, 08750 Molins de Rei (ES). **ESTEVE TRIAS,**

Published:
— with international search report

(54) Title: NEW 3-([1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PYRIDIN-7-YL)BENZAMIDE DERIVATIVES



(57) Abstract: This invention is directed to new inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase having the general formula (I) to processes for their preparation; to pharmaceutical compositions comprising them; and to their use in therapy.

(I)

WO 2008/107125 A1

New 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide derivatives

The present invention relates to new inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase.

5 MAP kinases are evolutionary conserved enzymes translating membrane signals into gene expression responses. In mammals, four MAPK families can be distinguished: extracellular signal-related kinases (ERK1/2), Jun amino terminal kinases (JNK1/2/3), p38 proteins (alpha, beta, gamma and delta) and ERK5. The regulation of these proteins is exerted by a three-tier cascade composed of MAPK, MAPK kinase, and MAPK kinase kinase.

10 p38 MAPK was originally identified as the target of CSAIDs (cytokine suppressive anti-inflammatory drugs), having a central role in the signal transduction pathway leading to the production of TNF-alpha and other cytokines (Lee et al, 1984). p38 is activated by phosphorylation in Thr and Tyr by either MKK3, MKK4, or MKK6 (Kyriakis and Avruch,
15 2001) in response to stress and pro-inflammatory stimuli. In turn, p38 phosphorylates its effectors in Ser and Thr residues, namely protein kinases phosphatases and transcription factors, such as ATF-2, MEF2, MAPKAPK2, MSK1/2 or MNK1/2. Altogether this activation cascade results in control of gene expression through four different mechanisms: transcription factor activation; mRNA stabilization; mRNA translation; and histone
20 phosphorylation at NF-kB binding sites in chromatin (Shi and Gaestel, 2002; Sacanni et al, 2001).

There are four different p38 isoforms encoded by separate genes: p38 alpha, beta, gamma and delta, each one showing a distinct tissue expression pattern. As assessed by mRNA
25 and protein levels (Beardmore et al, 2005; Wang et al, 1997), p38 alpha and beta are ubiquitously expressed, with p38 beta expression being more relevant in CNS tissues (brain, cortex, cerebellum, hippocampus, etc). The expression of p38 gamma is more prominent in skeletal muscle while p38 delta localizes mainly in heart, kidney, lung and adrenal gland. At the cellular level, p38 alpha and delta seem to be the most relevant
30 isoforms in immune cells (monocytes, macrophages, neutrophils and T cells) (Hale et al, 1999). Pharmacological inhibition with specific p38alpha/beta inhibitors as well as gene targeting studies have indicated that p38alpha is the isoform regulating inflammatory responses most probably through its downstream substrate MAPKAP-K2 (Kotlyarov et al, 1999). Likewise, this isoform is necessary in early embryonic development as p38alpha KO
35 (knock-out) mice die in embryonic day 12.5 due to placental insufficiency and vascular

9

defects (Allen et al, 2000; Tamura et al, 2000; Adams et al, 2000), a phenotype that is also reproduced in the MKK3/MKK6 double KO mice (Brancho et al, 2003). In contrast, p38 beta, gamma and delta knock-out mice do not show any developmental deficiencies (Beardmore et al, 2005; Sabio et al, 2005). p38 beta KO mice appear to respond similarly to pro-inflammatory stimuli (LPS) as wild type controls, indicating that this isoform does not have a role in inflammation (Beardmore et al 2005).

The contribution of the p38MAPK pathway to inflammation has been studied both in vitro and in vivo by employing different chemical series of p38 inhibitors (Pargellis and Regan, 2003; Kumar et al, 2003). The most widely used inhibitor molecule, SB203580, is, in fact, a dual p38alpha/beta inhibitor. Inhibition of p38 abrogates the release of TNF-alpha as well as other pro-inflammatory cytokines like IL-1, IL-6, and IL-8, in PBMC, whole blood, or the human monocytic cell line THP-1.

By virtue of the involvement of p38 in TNFalpha production, inhibitors of p38 have been tested in animal models of diseases in which TNFalpha has a pathophysiological role. p38 inhibition decreases murine collagen-induced arthritis and rat adjuvant-induced arthritis severity (Pargellis and Regan, 2003). Furthermore, p38 inhibitors also improve bone resorption in animal models of arthritis, probably due to the implication of p38 MAPK in the differentiation of osteoclasts. p38 inhibition attenuates the inflammatory response in a murine model of Crohn's disease and diminishes TNF-alpha production in human Crohn's disease patient biopsies (Hollenbach et al 2005; Waetzig et al, 2002). Due to the exclusive usage of the p38 pathway by neutrophils, p38 has also been considered a target for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Nick et al, 2002). p38 inhibition reduces neutrophilia, inflammatory cytokines, MMP-9 and fibrosis in lung (Underwood et al, 2000). In skin models of irradiation, inhibition of p38 protects the epidermis against acute ultraviolet radiation exposure by blocking apoptosis and inflammatory responses (Hildesheim et al, 2004). p38 inhibition also reverses hematopoietic defects in bone marrow from patients with myelodysplastic syndromes, in which TNF-alpha overproduction has a pathophysiological role (Katsoulidis et al, 2005).

In hematopoietic malignancies, a study has shown that p38 inhibitors can block the proliferation of multiple myeloma cells by inhibiting the production of IL-6 and VEGF in bone marrow stromal cells (Hideshima et al, 2002).

10 p38 is involved in key cellular mechanisms such as apoptosis, fibrosis and cellular hypertrophy, which are common to cardiac and vascular pathologies. Pharmacological inhibition of p38 has proven useful in improving ischemia-reperfusion injury, cerebral focal ischemia, acute coronary syndrome, chronic heart failure and post-myocardial infarction
5 remodelling (See et al, 2004).

Experimental inhibition of p38 has been reported effective in reducing pain in animal models of neuropathy that rely on COX-2 expression and TNF-alpha production by glial cells (Schafers et al, 2003; Jin et al, 2003; Tsuda et al, 2004).

10

Therefore, the compounds of the invention may be useful in the prophylaxis or treatment of any disease or disorder in which p38 kinase plays a role including conditions caused by excessive or unregulated pro-inflammatory cytokine production including for example excessive or unregulated TNF, IL-1, IL-6 and IL-8 production in a human, or other mammal.

15

The invention extends to such a use and to the use of the compounds for the manufacture of a medicament for treating such cytokine-mediated diseases or disorders. Further, the invention extends to the administration to a human an effective amount of a p38 inhibitor for treating any such disease or disorder.

20

Diseases or disorders in which p38 kinase plays a role either directly or via pro-inflammatory cytokines including the cytokines TNF, IL-1, IL-6 and IL-8 include without limitation autoimmune diseases, immune and inflammatory diseases, destructive bone disorders, neoplastic disorders, neurodegenerative disorders, viral diseases, infectious diseases, cardiovascular diseases, angiogenesis-related disorders, and pain-related

25

disorders.

30

Autoimmune diseases which may be prevented or treated include but are not limited to rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, fibromyalgia, inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis and Crohn's disease, multiple sclerosis, diabetes, glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, chronic thyroiditis, Grave's disease, hemolytic anemia, autoimmune gastritis, autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, autoimmune chronic active hepatitis, myasthenia gravis, or Addison's disease.

Immune and inflammatory diseases which may be prevented or treated include but are not limited to asthma, COPD, respiratory distress syndrome, acute or chronic pancreatitis, graft versus-host disease, Behcet syndrome, inflammatory eye conditions such as conjunctivitis and uveitis, psoriasis, contact dermatitis, atopic dermatitis, sarcoidosis, gout, pyresis,

5 transplant rejection, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, .

Cardiovascular diseases which may be prevented or treated include but are not limited to ischemia-reperfusion injury, cerebral focal ischemia, acute coronary syndrome, congestive heart failure, cardiomyopathy, myocarditis, atherosclerosis, vasculitis and restenosis.

10

Destructive bone disorders which may be prevented or treated include but are not limited to osteoporosis, osteoarthritis and multiple myeloma-related bone disorder.

Neoplastic disorders which may be prevented or treated include but are not limited to solid tumors such as Kaposi's sarcoma, metastatic melanoma, and hematopoietic malignancies such as acute or chronic myelogenous leukemia and multiple myeloma.

15

Neurodegenerative diseases which may be prevented or treated include but are not limited to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, neurodegenerative disease caused by traumatic injury, or Huntington's disease.

20

Viral diseases which may be prevented or treated include but are not limited to acute hepatitis infection (including hepatitis A, hepatitis B and hepatitis C), HIV infection, Epstein-Barr infection, CMV retinitis, SARS or avian influenza A infection.

25

Infectious diseases which may be prevented or treated include but are not limited to sepsis, septic shock, endotoxic shock, Gram negative sepsis, toxic shock syndrome, Shigellosis, or cerebral malaria.

Angiogenesis-related disorders which may be prevented or treated include but are not limited to hemangiomas, ocular neovascularization, macular degeneration or diabetic retinopathy.

30

Pain-related disorders which may be prevented or treated include but are not limited to neuropathic pain (such as diabetic neuropathy, post-herpetic or trigeminal neuralgia),

35

cancer-related pain, chronic pain (such as lower back pain syndrome), and inflammatory pain.

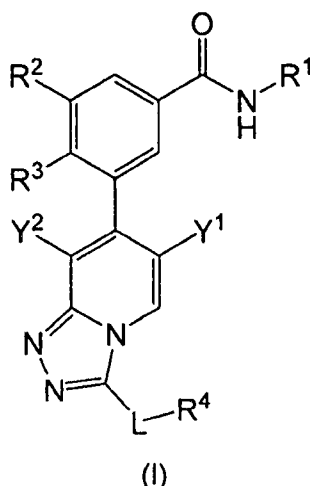
- Other miscellaneous diseases or disorders which may be prevented or treated include but are not limited to myelodysplastic syndrome, cachexia, endometriosis, acute skin injuries such as sunburn, and wound healing.

- In view of the physiological effects mediated by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase, several compounds have been recently disclosed for the treatment or prevention of rheumatoid arthritis, ischemia-reperfusion injury, cerebral focal ischemia, acute coronary syndrome, COPD, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, adult respiratory distress syndrome, osteoporosis, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, rheumatoid spondylitis, psoriasis, atherosclerosis, osteoarthritis, multiple myeloma. See for example WO 99/01449, WO 00/63204, WO 01/01986, WO 01/29042, WO 02/046184, WO 02/058695, WO 02/072576, WO 02/072579, WO 03/008413, WO 03/033502, WO 03/087087, WO 03/097062, WO 03/103590, WO 2004/010995, WO 2004/014900, WO 2004/020438, WO 2004/020440, WO 2005/018624, WO 2005/032551, WO 2005/073219.

- It has now been found that certain 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide derivatives are novel potent inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase and can therefore be used in the treatment or prevention of these diseases.

- Further objectives of the present invention are to provide a method for preparing said compounds; pharmaceutical compositions comprising an effective amount of said compounds; the use of the compounds in the manufacture of a medicament for the treatment of pathological conditions or diseases susceptible of being improved by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase; and methods of treatment of pathological conditions or diseases susceptible to amelioration by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase comprising the administration of the compounds of the invention to a subject in need of treatment.

Thus, the present invention is directed to new 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide derivatives of formula (I)



wherein

R¹ is selected from the group consisting of C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₇ cycloalkyl and -(CH₂)₍₁₋₃₎-C₃₋₇ cycloalkyl,

R² is selected from the group consisting of hydrogen atoms and halogen atoms

R³ is selected from the group consisting of methyl groups and halogen atoms

L is selected from the group consisting of a direct bond, -(CR_aR_b)₍₁₋₂₎-, -CO-, -S-, -O-, -

(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-NH-CO-, -CO-NH-(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-, -(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-NH-SO₂-, -(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-N(R⁵)- and -

N(R⁵)-(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-; wherein R_a, R_b and R⁵ independently are selected from the group consisting of hydrogen atoms and C₁₋₄ alkyl groups,

R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen atoms, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy groups,

C₁₋₄ alkyl groups optionally substituted with fluorine atoms, C₃₋₆ cycloalkyl optionally

substituted with fluorine atoms or C₁₋₄ alkyl groups, C₅₋₁₄ aryl groups which are optionally

substituted with halogen atoms or with groups selected from C₁₋₄ alkyl, trifluoromethyl and difluoromethyl, or 5 to 14-membered heteroaryl groups containing at least one heteroatom selected from N, O and S, which heteroaryl groups are optionally substituted with halogen atoms or with groups selected from C₁₋₄ alkyl, trifluoromethyl and difluoromethyl; or 3 to 7-membered heterocyclic groups containing at least one heteroatom selected from N, O and

S, which heterocyclic groups are optionally substituted with C₁₋₄ alkyl groups;

Y¹ and Y² are independently selected from the group consisting of hydrogen atoms, fluorine and chlorine atoms

and pharmaceutically acceptable salts and N-oxides thereof.

As used herein the term C₁₋₄ alkyl embraces optionally substituted, linear or branched hydrocarbon radicals having 1 to 4 carbon atoms. Preferred substituents on the alkyl groups are halogen atoms and hydroxy groups.

Examples include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl and tert-butyl radicals.

As used herein the term C₁₋₄ alkoxy embraces optionally substituted, linear or branched
5 hydrocarbon radicals having 1 to 4 carbon atoms. Examples include methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, sec-butoxy and t-butoxy.

As used herein, the term cycloalkyl embraces saturated carbocyclic radicals and, unless
10 otherwise specified, a cycloalkyl radical typically has from 3 to 7 carbon atoms, preferably from 3 to 5 carbon atoms and more preferably from 3 to 4 carbon atoms.

Examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. When a
cycloalkyl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or
15 different. Preferred substituents on the cycloalkyl groups are halogen atoms and methyl groups.

As used herein, the term aryl radical embraces typically a C₅-C₁₄ monocyclic or polycyclic
aryl radical such as phenyl or naphthyl, anthranyl or phenanthryl. Phenyl is preferred. When
an aryl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different.
20

As used herein, the term heteroaryl radical embraces typically a 5 to 14 membered ring
system comprising at least one heteroaromatic ring and containing at least one heteroatom
selected from O, S and N. A heteroaryl radical may be a single ring or two or more fused
rings wherein at least one ring contains a heteroatom. Preferably a heteroaryl radical is a 5
25 or 6 membered single ring.

Examples include pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, furyl, oxadiazolyl, oxazolyl,
imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, pyrrolyl, pyridinyl, benzothiazolyl, indolyl, indazolyl,
purinyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl,
30 quinoliziny, cinnolinyl, triazolyl, indoliziny, indoliny, isoindoliny, isoindolyl, imidazolidinyl,
pteridinyl and pyrazolyl radicals. Pyridyl, thienyl, furanyl, pyridazinyl, pyrimidinyl and
quinolyl radicals are preferred.

When a heteroaryl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same
35 or different.

As used herein, the term heterocyclic group embraces typically a saturated or unsaturated, non-aromatic, C₃-C₇ carbocyclic ring, such as a 5, 6 or 7 membered radical, in which one or more, for example 1, 2, or 3 of the carbon atoms preferably 1 or 2 of the carbon atoms are replaced by a heteroatom selected from N, O and S. Saturated heterocyclyl radicals are preferred. A heterocyclic radical may be a single ring or two or more fused rings wherein at least one ring contains a heteroatom. When a heterocyclyl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different.

10 Examples of heterocyclic radicals include piperidyl, pyrrolidyl, pyrrolinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolyl, pyrazolinyl, pirazolidinyl, quinuclidinyl, triazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, cromanyl, isocromanyl, imidazolidinyl, imidazolyl, oxiranyl, azaridinyl, 4,5-dihydro-oxazolyl and 3-aza-tetrahydrofuranlyl. Where a heterocyclyl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different.

15

As used herein, the term halogen atom embraces chlorine, fluorine, bromine or iodine atoms typically a fluorine, chlorine or bromine atom, most preferably chlorine or fluorine. The term halo when used as a prefix has the same meaning.

20 As used herein, the term pharmaceutically acceptable salt embraces salts with a pharmaceutically acceptable acid or base. Pharmaceutically acceptable acids include both inorganic acids, for example hydrochloric, sulphuric, phosphoric, diphosphoric, hydrobromic, hydroiodic and nitric acid and organic acids, for example citric, fumaric, maleic, malic, mandelic, ascorbic, oxalic, succinic, tartaric, benzoic, acetic, methanesulphonic, ethanesulphonic, benzenesulphonic or p-toluenesulphonic acid. Pharmaceutically acceptable bases include alkali metal (e.g. sodium or potassium) and alkali earth metal (e.g. calcium or magnesium) hydroxides and organic bases, for example alkyl amines, arylalkyl amines and heterocyclic amines.

30 Other preferred salts according to the invention are quaternary ammonium compounds wherein an equivalent of an anion (X⁻) is associated with the positive charge of the N atom. X⁻ may be an anion of various mineral acids such as, for example, chloride, bromide, iodide, sulphate, nitrate, phosphate, or an anion of an organic acid such as, for example, acetate, maleate, fumarate, citrate, oxalate, succinate, tartrate, malate, mandelate, trifluoroacetate, methanesulphonate and p-toluenesulphonate. X⁻ is preferably an anion

35

selected from chloride, bromide, iodide, sulphate, nitrate, acetate, maleate, oxalate, succinate or trifluoroacetate. More preferably X- is chloride, bromide, trifluoroacetate or methanesulphonate.

- 5 As used herein, an N-oxide is formed from the tertiary basic amines or imines present in the molecule, using a convenient oxidising agent.

In one embodiment of the present invention, $-L-R^4$ represents a saturated nitrogen-containing, 3-7 membered heterocyclic ring linked to the carbon atom of the triazolo ring through a nitrogen atom, which 3-7 membered heterocyclic ring comprises 1 or 2 nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen atoms and is optionally substituted with C_{1-4} alkyl groups. More preferably $-L-R^4$ represents a 5 or 6 membered heterocyclic ring, for example 3-morpholin-4-yl or pyrrolidinyl.

- 15 Typically, when L is a direct bond and R^4 is a heterocyclic ring, the heterocyclic ring is preferably a saturated nitrogen-containing, 3-7 membered heterocyclic ring linked to the carbon atom of the triazolo ring through a nitrogen atom, which 3-7 membered heterocyclic ring comprises 1 or 2 nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen atoms and is optionally substituted with C_{1-4} alkyl groups.

20

- In one embodiment of the present invention, R^1 is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl group, C_{3-7} cycloalkyl and $-(CH_2)_{(1-3)}-C_{3-7}$ cycloalkyl), R^2 is selected from the group consisting of hydrogen atoms and halogen atoms, R^3 is selected from the group consisting of methyl groups and halogen atoms, L is selected from the group consisting of $-(CH_2)_{(0-2)}$ -, -S-, -O- and $-NR^5-(CH_2)_{0-1}$ -; wherein R^5 is selected from the group consisting of hydrogen atoms and C_{1-4} alkyl groups, R^4 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, C_{1-4} alkyl groups optionally substituted with fluorine atoms, C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with fluorine atoms or C_{1-4} alkyl groups, C_{5-6} aryl groups which are optionally substituted with halogen atoms or with groups selected from C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl and difluoromethyl or 5 to 14-membered heteroaryl groups containing at least one heteroatom selected from N, O and S, which heteroaryl groups are optionally substituted with halogen atoms or with groups selected from C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl and difluoromethyl; or $-L-R^4$ represents a saturated, nitrogen-containing, 3-7 membered heterocyclic ring linked to the carbon atom of the triazolo ring through a nitrogen atom, which 3-7 membered heterocyclic ring comprises 1 or 2 nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen atoms and is optionally substituted
- 25
- 30
- 35

97

with C₁₋₄ alkyl groups; and Y¹ and Y² are independently selected from the group consisting of hydrogen atoms, fluorine and chlorine atoms

Typically R¹ is selected from the group consisting of C₃₋₆ cycloalkyl and -(CH₂)₍₁₋₃₎-C₃₋₆ cycloalkyl. Preferably R¹ represents a C₃₋₄ cycloalkyl. More preferably R¹ represents a cyclopropyl group.

Typically R² represents a hydrogen atom or a fluorine atom.

10 Typically R³ is a methyl group

In a preferred embodiment of the present invention, L is a direct bond and R⁴ is selected from the group consisting of C₁₋₄ alkyl groups, C₃₋₆ cycloalkyl optionally substituted with a methyl group and a C₅₋₆ aryl group which is optionally substituted with halogen atoms.

15 Preferably R⁴ is selected from the group consisting of branched C₃₋₄ alkyl groups and a phenyl group which is optionally substituted with a chlorine or fluorine atoms.

For the avoidance of doubt, the orientation of the L moiety is such that the left-hand side of the L moiety depicted is attached to triazolio ring and the right-hand side of the L moiety depicted is attached to R⁴.

Typically, when R⁴ is hydrogen, L is other than -CO-, -NHCO- or -(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-NH-SO₂-. Preferably when R⁴ is hydrogen, L is -CONH- or -(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-N(R⁵)-

25 Typically, Y¹ and Y² are independently selected from the group consisting of hydrogen atom and fluorine atom.

In yet a preferred embodiment of the present invention, R¹ represents a cyclopropyl group, R² is selected from hydrogen atom and fluorine atom, R³ represents a methyl group, L is a direct bond, R⁴ is selected from the group consisting of branched C₃₋₄ alkyl groups or a phenyl group which is optionally substituted with a chlorine or fluorine atoms and Y¹ and Y² are independently selected from the group consisting of hydrogen atom and fluorine atom.

Particular individual compounds of the invention include:

35

- 3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-(3-cyclopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-(1-methylcyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)benzamide
- 5 3-(3-Cyclobutyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- 3-(3-(2-Chlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-(3-(cyclopropylmethylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide
- 10 3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-(cyclopropylmethyl)-4-methylbenzamide
- 3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 15 3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-4-chloro-*N*-cyclopropylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-[3-(2-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-[3-(2,6-difluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide
- 20 *N*-Cyclopropyl-3-[3-(2,6-dichlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-[3-(2,6-dichlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-morpholin-4-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-benzamide
- 25 *N*-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-pyrrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-benzamide
- N*-Cyclopropyl-3-[3-(cyclopropylmethylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 3-(3-*tert*-Butyl-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- 30 3-(3-*tert*-Butyl-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 3-(3-*tert*-Butyl-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- 3-(3-*tert*-Butyl-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 35

- N*-Cyclopropyl-3-(6,8-difluoro-3-isopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-cyclopropyl-3-(3-cyclopropyl-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 5 3-(3-(2-Chlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 3-[3-(3-Chloropyridin-4-yl)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 10 *N*-Cyclopropyl-3-[6,8-difluoro-3-(2-methylpyridin-3-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-cyclopropyl-3-(3-cyclopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-cyclopropyl-3-fluoro-5-(3-isopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide
- 15 3-(3-Cyclobutyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 3-[3-(3-Chloropyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- 3-[3-(3-Chloropyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 20 *N*-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide
- N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide
- 25 3-[3-(1-Amino-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- 3-[3-(1-Amino-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-[3-(1-methoxy-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 30 3-(3-Cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-[3-[(1*S*)-1-methoxyethyl][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide

- N*-Cyclopropyl-3-fluoro-5-{3-[(1*S*)-1-methoxyethyl][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl}-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(trifluoromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide
- 5 3-{3-[1-(Acetylamino)-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl}-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide
- 10 *N*-Cyclopropyl-3-{3-[1-(dimethylamino)-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl}-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-(3-{1-methyl-1-[(methylsulfonyl)amino]ethyl}[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)benzamide
- N*-Cyclopropyl-3-fluoro-5-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide
- 15 3-[3-(1-Amino-1-methylethyl)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-{3-[1-(dimethylamino)-1-methylethyl]-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]pyridin-7-yl}-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(1-methylcyclopropyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide
- 20 *N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide
- N*-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-pyrimidin-5-yl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)benzamide
- N*-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(trifluoromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide
- 25 *N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-(3-pyrimidin-5-yl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)benzamide
- 7-{5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluoro-2-methylphenyl}[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridine-3-carboxamide

30 Of outstanding interest are:

- 3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide
- 3-(3-(2-Chlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-
- 35 methylbenzamide

- 3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-[3-(2-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide
- 5 3-(3-*tert*-Butyl-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- 3-(3-*tert*-Butyl-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 10 3-(3-*tert*-Butyl-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- 3-(3-*tert*-Butyl-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-(6,8-difluoro-3-isopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 15 3-(3-(2-Chlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-cyclopropyl-3-fluoro-5-(3-isopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide

- 20 According to a further feature of the present invention, compounds of general formula (I) are prepared following the synthetic scheme illustrated in Figure 1.

The 3-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)benzamide derivatives of formula (I) can be converted by methods known *per se* into pharmaceutically acceptable salts or N-oxides.

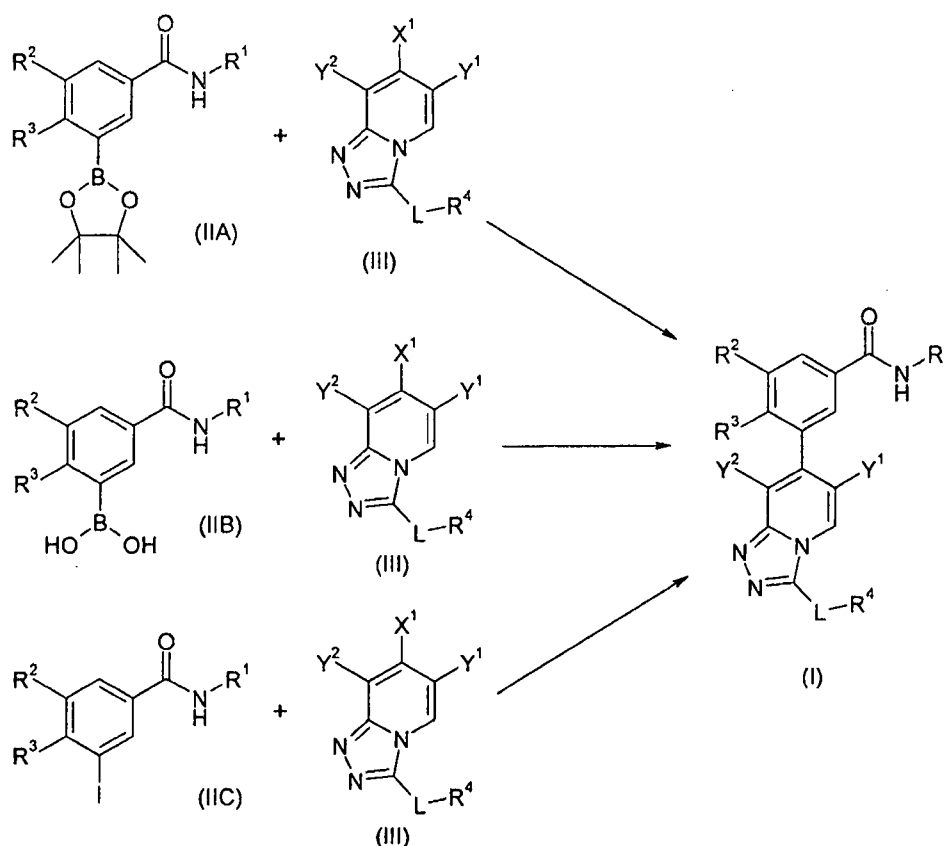
- 25 Preferred salts are acid addition salts obtainable by treatment with organic or inorganic acids such as fumaric, tartaric, succinic or hydrochloric acid.

- The compounds of the present invention may be prepared by methods such as those illustrated in the following Schemes. Solvents, temperatures, pressures and other reaction
- 30 conditions may readily be selected by one of ordinary skill in the art. Starting materials are commercially available or can be readily prepared by one of ordinary skill in the art using known methods. For all the schemes and compounds described below, R¹, R², R³, L, R⁴, R⁵, Y¹ and Y² are as described for a compound of general formula (I).

According to a further feature of the present invention, compounds of general formula (I) can be prepared by a coupling reaction between a 7-halo[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine of formula (III), wherein X^1 represents an iodine, bromine or hydrogen atom, and a borolane derivative (IIA), boronic acid (IIB), or an aromatic iodine derivative (IIC) as shown in Figure

5 1.

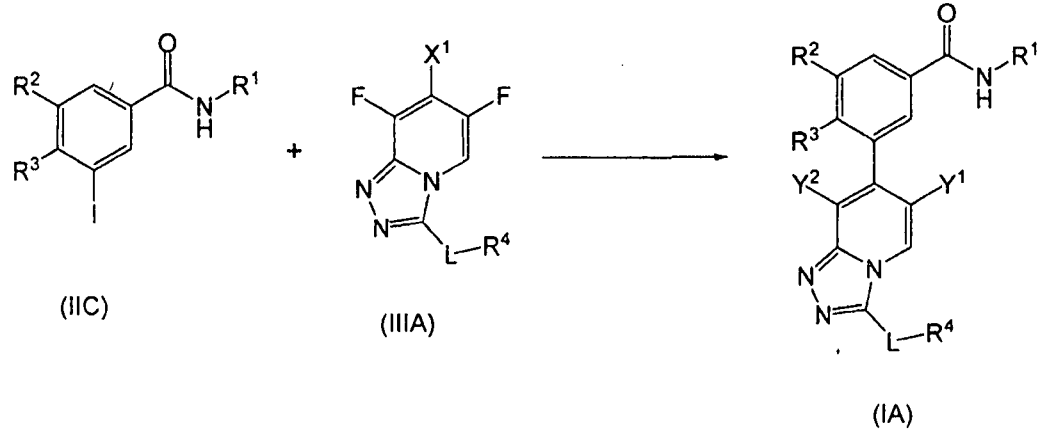
FIGURE 1



- 10 Compounds of general formula (I) can be prepared by reacting a compound of formula (IIA) or (IIB) with a compound of general formula (III) using typical Suzuki-Miyaura reaction conditions (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457) such as in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) or [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] palladium(II) dichloride dichloromethane complex (1:1) in solvents such as toluene or
- 15 dioxane in an aqueous solution of a base such as sodium or cesium carbonate.

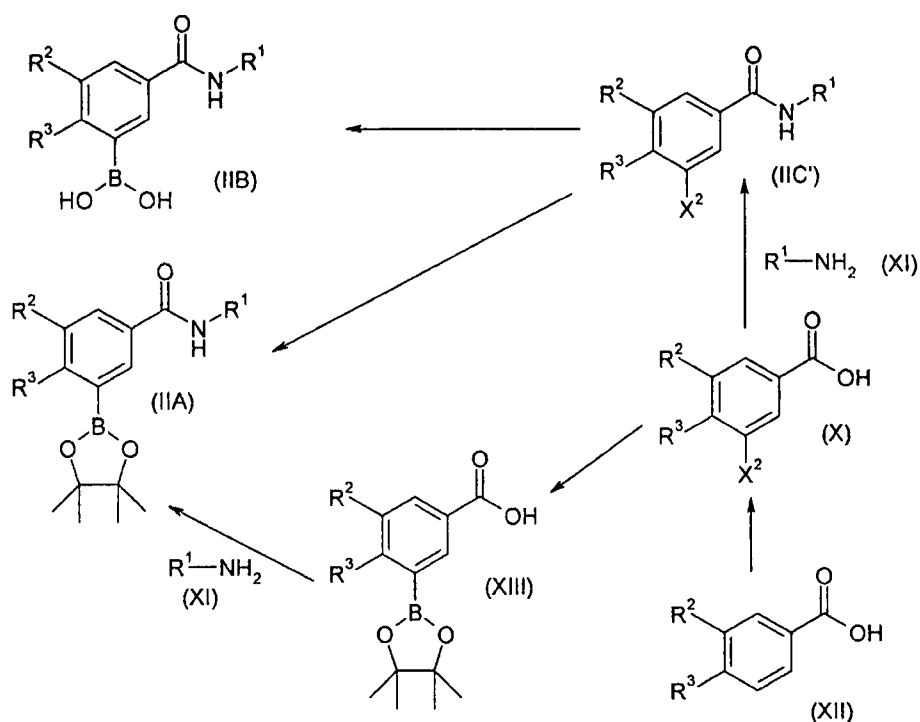
In the particular case, wherein Y^1 and Y^2 are fluorine atoms, compounds of general formula (IA), may also be prepared as shown in figure 2.

Figure 2



- compounds of general formula (IA), may be obtained by reacting a compound of formula
- 5 (IIIA), wherein X¹, L and R⁴ are as defined above, with a base such as butyl lithium or lithium bis(trimethylsilyl)amide and then with zinc chloride in tetrahydrofuran to generate an organozinc compound that would react with a compound of general formula (IIC) using typical Negishi reaction conditions (Negishi, E.-I.; Liu, F. In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; 1998, Diederich, F.; Stang, P.J. eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim,
- 10 Germany, pp 1-47) such as in the presence of tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) or [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene] palladium(II) dichloride dichloromethane complex (1:1) or tris(dibenzylidene-acetone)dipalladium(0) with the use of a ligand such as XANTPHOS or 1,1'-bis(diphenyl-phosphino)ferrocene in tetrahydrofuran.
- 15 Compounds of formula (IIA) and (IIB) may be prepared following the general synthetic procedures disclosed in figure 3.

FIGURE 3



Compounds of formula (IIB) may be prepared by, for example, reacting a compound of formula (IIC') in which R¹, R², and R³ are as hereinbefore defined and X² is halogen atom, in particular iodine atom or bromine atom, with n-butyl lithium and triisopropyl borate in a solvent such as THF.

Compounds of formula (IIA) may be prepared by, for example, reacting a compound of formula (IIC'), as hereinbefore defined, with bis(pinnacolato)diboron, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex (PdCl₂(ppdf)) and potassium acetate in a solvent such as DMF

Compounds of formula (IIC') may readily be prepared from a corresponding acid compound of formula (X) in which R², R³ and X² are as hereinbefore defined, by converting the acid to an activated form of the acid, for example the acid chloride, by treatment with, for example, thionyl chloride, and then reacting the activated acid thus formed with an amine compound of formula R¹-NH₂ (XI) in which R¹ is as hereinbefore defined, under amide forming conditions.

Suitable amide forming conditions are well known in the art and include treating a solution of the acid of formula (X) or the activated form thereof, in for example DMF, with an amine of formula (XI) in the presence of a base such as triethylamine.

- 5 Compounds of general formula (X) are commercially available or can be prepared by direct halogenation of a compound of general formula (XII) with halogenating agents such as *N*-iodosuccinimide in the presence of a strong acid such as triflic acid.

In another alternative, compounds of formula (IIA) may be prepared by, for example,

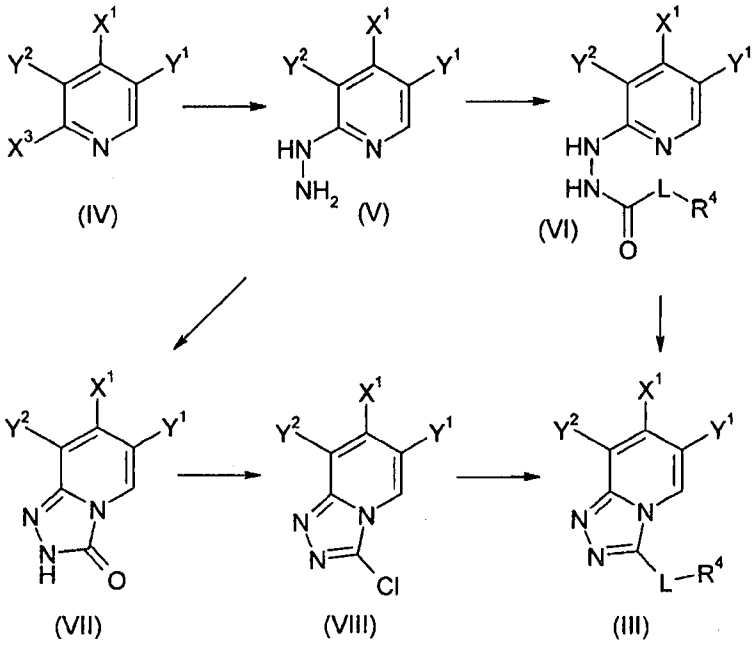
- 10 reacting a compound of formula (XIII) as hereinbefore defined, with an amine and a corresponding coupling agent such as *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), in the presence of a base, such as diisopropylethylamine.

- 15 Compounds of formula (XIII) may be prepared from compounds of formula (X) following a similar procedure described hereinbefore for obtaining compounds of formula (IIA) from compounds of formula (IIC').

Compounds of general formula (III) are prepared following the synthetic scheme illustrated

- 20 in Figure 4.

FIGURE 4



Compounds of formula (V) can be prepared by reacting compounds of formula (IV), wherein Y^1 and Y^2 are as above defined, X^1 represents I, Br or H atom, X^3 represents F or Cl atom) with hydrazine in a solvent such as ethanol or pyridine, at elevated temperature.

- 5 Compounds of general formula (IV) can be prepared by using known methodologies such as those described in *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7832-7838.

- 10 Compounds of formula (VI) where L is a direct bond may be prepared by reacting compounds of formula (V) with a carboxylic acid or acid chloride (R^4 -CO₂H or R^4 -COCl) via amide bond formation procedures which employs for a carboxylic acid a coupling reagent, such as O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), in the presence of a base, such as diisopropylethylamine or in case of acid chlorides in the presence of a base such as triethylamine.

- 15 Alternatively, compounds of formula (VI) where L is O, S or NH may be prepared by reacting compounds of formula (V) with a chloroformate (R^4 -O-COCl), a chlorothioformate (R^4 -S-COCl) or an isocyanate (R^4 -N-(CH₂)₀₋₁-CO) respectively in the presence of a base such as triethylamine or diisopropylethylamine.

- 20 Compounds of formula (III) may be prepared either by reacting compounds of formula (VI) with a chlorinating agent such as POCl₃, either neat or in an inert solvent such as toluene at elevated temperature or using Mitsunobu like conditions such as triphenylphosphine and diethyl azodicarboxylate in the presence of trimethylsilylazide and a base such as triethylamine or diisopropylethylamine in tetrahydrofuran.

- 25 Compounds of formula (VII) may be prepared by reacting compounds of formula (V) with a carbonylating agent such as carbonyldiimidazole or triphosgene in an inert solvent such as tetrahydrofuran. Compounds of formula (VIII) can be prepared by further treatment of compounds of formula (VII) with chlorinating agents such as POCl₃, either neat or in an
30 inert solvent such as toluene at elevated temperature.

Compounds of general formula (III) may be prepared from compounds of formula (VIII) via displacement of the chlorine leaving group by the conjugate base of a compound R^4 -L-H (where L is O, S or NR⁵-(CH₂)₀₋₁) in an inert solvent such as THF in the presence of a base.

The starting material compounds of formula (XII) and (IV) are commercially available or may be readily prepared by using methodologies already known in the art.

BIOLOGICAL TESTING

5

Inhibition assay

10

Enzymatic activity assay was performed in 96-well microtiter plates (Corning, catalog number # 3686) using a total volume of 50 µl of an assay buffer composed of 50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1.75 mM Na₃VO₄.

15

Various concentrations of the test compound or vehicle controls were pre-incubated for one hour with 0.055 µg/ml of the human p38alfa (SAPKa) enzyme (obtained from University of Dundee). The reaction started by addition of biotinylated ATF2 substrate and ATP in concentrations around their Km values (final concentration 0.62µM and 60µM respectively) and took place for one hour at 25°C. Addition of the detection reagents, streptavidin – XL665 and anti-phosphoresidue antibody coupled to Europium cryptate, caused the juxtaposition of the cryptate and the XL665 fluorophore, resulting in fluorescence energy transfer (FRET). The FRET intensity depends on the amount of bounded cryptate antibody, which is proportional to the extent of substrate phosphorylation. FRET intensity was

20

measured using Victor 2V spectrofluorometer. Data were analyzed by non-linear regression (Hill equation) to generate a dose-response curve. The calculated IC₅₀ value is the concentration of the test compound that caused a 50% decrease in the maximal FRET intensity.

25

Table 1 shows the activities inhibiting p38 assay of some compounds of the present invention.

TABLE 1

Example	p38α IC ₅₀ (nM)
1	16
6	6
7	75
9	2
12	1.3

16	83
18	3.2
19	2
23	10
26	81
28	3
30	38
31	0.3
33	30
35	15.4
38	38
42	46
45	3.1
46	11.9
47	15.4

It can be seen from Table 1 that the compounds of formula (I) are potent inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase. Preferred 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide derivatives of the invention possess a IC₅₀ value of inhibition of p38α of less than 1 μM, preferably less than 100 nM, more preferably less than 80 nM and most preferably less than 50 nM.

Functional assay

10 The activity of compounds in inhibiting TNFα production was measured in a cellular assay using the human monocytic cel line THP-1. For this purpose, 2x10⁵ cells/well were plated in tissue-culture treated round-bottom 96-well plates in RPMI (containing 10% FCS, L-Gln 2mM, Hepes buffer 10 mM, sodium pyruvate 1 mM, glucose 4.5 gr/L, HNaCO₃ 1.5 g/L and beta-mercaptoethanol 50 μM), together with compounds at the desired test concentration and LPS (Sigma, L2630) at a final 10 μg/ml concentration. Compounds were resuspended in 100% DMSO at a concentration of 1 mM and titrated thereof in 10x dilutions in medium. Controls included stimulated cells alone and stimulated cells treated with the highest concentration of compound vehicle (1% DMSO). Cells were incubated for 5h at 37° C in a

5% CO₂ atmosphere. Cell supernatant was recovered by centrifugation and diluted 5-fold prior to testing in a standard human TNF α ELISA (RnD systems).

Data were analyzed by non-linear regression (Hill equation) to generate a dose-response curve. The calculated IC₅₀ value is the concentration of the test compound that caused a 50% decrease in the maximal TNF α production.

Compounds of the present invention are good inhibitors of TNF α production. Preferred 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide derivatives of the invention possess an IC₅₀ value for inhibiting TNF α production of less than 100 μ M, preferably less than 10 μ M, more preferably less than 1 μ M and most preferably less than 100 nM.

The 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide derivatives of the invention are useful in the treatment or prevention of diseases known to be susceptible to improvement by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase. Such diseases are, for example rheumatoid arthritis, ischemia-reperfusion injury, cerebral focal ischemia, acute coronary syndrome, asthma, COPD, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, adult respiratory distress syndrome, osteoporosis, Alzheimer's disease, rheumatoid spondylitis, psoriasis, atherosclerosis, osteoarthritis or multiple myeloma.

Accordingly, the 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide derivatives of the invention and pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions comprising such compound and/or salts thereof, may be used in a method of treatment of disorders of the human body which comprises administering to a subject requiring such treatment an effective amount of 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide derivative of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

When the 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide derivatives of the invention are used for the treatment of respiratory diseases such as asthma, chronic obstructive pulmonary disorder, pulmonary fibrosis or emphysema it may be advantageous to use them in combination with other active compounds known to be useful in the treatment of respiratory diseases such as (1) antagonists of M3 muscarinic receptors, (2) β 2-agonists, (3) PDE4 inhibitors, (4) corticosteroids, (5) leukotriene D4 antagonists, (6) inhibitors of egfr-kinase, (7) antagonists of the A_{2B} adenosine receptor, (8) NK1 receptor agonists, (9)

CRTh2 antagonists, (10) syk kinase inhibitors, (11) CCR3 antagonists and (12) VLA-4 antagonists.

The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising a 3-
5 ([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide derivative of the invention and another active compound selected from the groups consisting of (1) antagonists of M3 muscarinic receptors, (2) β 2-agonists, (3) PDE 4 inhibitors, (4) corticosteroids, (5) leukotriene D4 antagonists, (6) inhibitors of egfr-kinase, (7) antagonists of the A_{2B} adenosine receptor, (8) NK1 receptor agonists, (9) CRTh2 antagonists, (10) syk kinase inhibitors, (11) CCR3
10 antagonists, (12) VLA-4 antagonists and (13) disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as methotrexate.

When 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide derivatives of the invention are used for the treatment of respiratory diseases such as asthma, chronic obstructive pulmonary
15 disorder, pulmonary fibrosis, emphysema it may be advantageous to use them in combination with other active compounds known to be useful in the treatment of respiratory diseases such as (1) antagonists of M3 muscarinic receptors, (2) β 2-agonists, (3) PDE4 inhibitors, (4) corticosteroids, (5) CysLT1 and/or CysLT2 antagonists, (6) inhibitors of egfr-kinase, (7) A2b antagonists, (8) NK1 receptor agonists, (9) CRTh2 antagonists, (10) syk
20 kinase inhibitors, (11) CCR3 antagonists and (12) VLA-4 antagonists.

When 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide derivatives of the invention are used for the treatment of autoimmune diseases such as psoriasis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, fibromyalgia, inflammatory bowel
25 disease such as ulcerative colitis and Crohn's disease, multiple sclerosis, diabetes, glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, chronic thyroiditis, Grave's disease, hemolytic anemia, autoimmune gastritis, autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, autoimmune chronic active hepatitis, myasthenia gravis, or Addison's disease it may be advantageous to use them in combination with other active compounds
30 known to be useful in the treatment of autoimmune diseases such as PDE4 inhibitors, CysLT1 and/or CysLT2 antagonists, inhibitors of egfr-kinase, A2b antagonists, NK1 receptor agonists, CCR3 antagonists, VLA-4 antagonists and disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Examples of suitable M3 antagonists (anticholinergics) that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are tiotropium salts, oxitropium salts, flutropium salts, ipratropium salts, glycopyrronium salts, tropium salts, revatropate, espatropate, 3-[2-Hydroxy-2,2-bis(2-thienyl)acetoxy]-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, 1-(2-Phenylethyl)-3-(9H-xanthen-9-ylcarbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-3-carboxylic acid endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester salts (DAU-5884), 3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-1-cyclobutyl-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-one (NPC-14695), N-[1-(6-Aminopyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-cyclopentyl]-2-hydroxy-2-phenylacetamide (J-104135), 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-N-[1-[4(S)-methylhexyl]piperidin-4-yl]-2-phenylacetamide (J-106366), 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-N-[1-(4-methyl-3-pentenyl)-4-piperidinyl]-2-phenylacetamide (J-104129), 1-[4-(2-Aminoethyl)piperidin-1-yl]-2(R)-[3,3-difluorocyclopent-1(R)-yl]-2-hydroxy-2-phenylethan-1-one (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(Cyclohexylmethyl)piperidin-3(R)-ylmethyl]carbamoyl]ethyl]carbamoylmethyl]-3,3,3-triphenylpropionamide (Banyu CPTP), 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetic acid 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-2-butynyl ester (Ranbaxy 364057), UCB-101333, Merck's OrM3, 7-endo-(2-hydroxy-2,2-diphenylacetoxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0(2,4)]nonane salts, 7-(2,2-diphenylpropionyloxy)-7,9,9-trimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0*2,4*]nonane salts, 7-hydroxy-7,9,9-trimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0*2,4*]nonane 9-methyl-9H-fluorene-9-carboxylic acid ester salts, all of them optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof, and optionally in the form of their pharmacologically-compatible acid addition salts. Among the salts chlorides, bromides, iodides and methanesulphonates are preferred.

25

Examples of suitable β 2-agonists that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamine, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, isoetharine, isoprenaline, levosalbutamol, mabuterol, meluadrine, metaprotenerol, nolomirole, orciprenaline, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrine, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfoneterol, terbutaline, tiaramide, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, LAS100977, HOKU-81, KUL-1248, carmoterol, indacaterol and 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 4-hydroxy-7-[2-[[2-[(3-(2-phenylethoxy)propyl)sulfonyl]ethyl]amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolone, 1-(2-fluoro-4-

35

hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzylamino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N - dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-one, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylphenyl)-2-tert-butylamino)ethanol and 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert-butylamino)ethanol optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers, and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts and the compounds claimed in Spanish Patent application numbers P200501229 and P200601082. When the β 2-agonists are in the form of a salt or derivative

It is particularly preferred that it is in a form selected from the sodium salts, sulfobenzoates, phosphates, isonicotinates, acetates, propionates, dihydrogen phosphates, palmitates, pivalates, fumarates, furoates, xinafoates or mixtures thereof.

The following β 2-agonists are of special interest for the combination with the compounds of formula (I): arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamine, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, isoprenaline, levosalbutamol, mabuterol, meluadrine, nolomirole, orciprenaline, pirbuterol, procaterol, (R,R)-formoterol, reproterol, ritodrine, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutaline, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, LAS100977, KUL-1248, carmoterol and indacaterol optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers, and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts

Still most preferred are the following β 2-agonists: formoterol, salmeterol and GSK-597901, milveterol, LAS100977 and indacaterol optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts. Still more preferred are salmeterol and formoterol.

[0010] Examples of suitable PDE4 inhibitors that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are denbufylline, rolipram,

cipamfylline, arofylline, filaminast, piclamilast, mesopram, drotaverine hydrochloride, lirimi-
 last, cilomilast, oglemilast, apremilast, 6-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)thiazol-4-yl]pyridine-2-
 carboxylic acid (tetomilast), (R)-(+)-4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-
 phenylethyl]pyridine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-
 5 3-yl]-2-oxoacetamide(GSK-842470), 9-(2-Fluorobenzyl)-N6-methyl-2-
 (trifluoromethyl)adenine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-8-methoxyquinoline-5-carboxamide,
 N-[9-Methyl-4-oxo-1-phenyl-3,4,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-
 yl]pyridine-4-carboxamide, 3-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxybenzyl]-6-(ethylamino)-8-
 isopropyl-3H-purine hydrochloride, 4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)naphthalen-1-yl]-
 10 1-(2-methoxyethyl)pyridin-2(1H)-one, 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-
 difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-one, *cis* [4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-
 difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst
 2557) and the compounds claimed in the PCT patent application numbers WO03/097613,
 WO2004/058729 A1, WO 2005/049581 A1, WO 2005/123693 and WO 2005/123692.

15

Examples of suitable corticosteroids and glucocorticoids that can be combined with the
 inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are
 prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, dexamethasone cipeclate, naflocort,
 deflazacort, halopredone acetate, budesonide, beclomethasone dipropionate,
 20 hydrocortisone, triamcinolone acetonide, fluocinolone acetonide, fluocinonide, clocortolone
 pivalate, methylprednisolone aceponate, dexamethasone palmitate, tipredane,
 hydrocortisone aceponate, prednicarbate, alclometasone dipropionate, halometasone,
 methylprednisolone suleptanate, mometasone furoate, rimexolone, prednisolone
 farnesylate, ciclesonide, butixocort propionate, RPR-106541, deprodone propionate,
 25 fluticasone propionate, fluticasone furoate, halobetasol propionate, loteprednol etabonate,
 betamethasone butyrate propionate, flunisolide, prednisone, dexamethasone sodium
 phosphate, triamcinolone, betamethasone 17-valerate, betamethasone, betamethasone
 dipropionate, hydrocortisone acetate, hydrocortisone sodium succinate, prednisolone
 sodium phosphate and hydrocortisone probutate.

30

Examples of suitable CysLT1 and/or CysLT2 antagonists that can be combined with the
 inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are
 tomelukast, Ibudilast, pobilukast, pranlukast hydrate, zafirlukast, ritolukast, verlukast,
 sulukast, tipelukast, cinalukast, iralukast sodium, masilukast, montelukast sodium, 5-[3-[3-
 35 (2-Quinolinylmethoxy)phenoxy]propyl]-1H-tetrazole, (E)-8-[2-[4-[4-(4-

- Fluorophenyl)butoxy]phenyl]vinyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-benzopyran-4-one sodium salt, 2-[N-[4-(4-Chlorophenylsulfonamido)butyl]-N-[3-(4-isopropylthiazol-2-ylmethoxy)benzyl]sulfamoyl]benzoic acid, (3R,4R)-3-[6-(5-Fluorobenzothiazol-2-ylmethoxy)-4-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-ylmethyl]benzoic acid, 2-[2-[2-(4-tert-Butylthiazol-2-yl)benzofuran-5-yloxymethyl]phenyl]acetic acid hydrochloride, 5-[2-[4-(Quinolin-2-ylmethoxy)phenoxy]methyl]benzyl]-1H-tetrazole, (E)-2,2-Diethyl-3'-[2-[2-(4-isopropyl)thiazolyl]ethenyl]succinilic acid; 4-[4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)propylsulfonyl]phenyl]-4-oxobutyric acid, [[5-[[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)propyl]thio]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]acetic acid, 9-[(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propylphenoxy)methyl]-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one, 5-[3-[2-(7-Chloroquinolin-2-yl)vinyl]phenyl]-8-(N,N-dimethylcarbamoyl)-4,6-dithiaoctanoic acid sodium salt; 3-[1-[3-[2-(7-Chloroquinolin-2-yl)vinyl]phenyl]-1-[3-(dimethylamino)-3-oxopropylsulfanyl]methylsulfanyl]propionic acid sodium salt, 6-(2-Cyclohexylethyl)-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-one, (R)-3-[2-Methoxy-4-[N-(2-methylphenylsulfonyl)carbamoyl]benzyl]-1-methyl-N-(4,4,4-trifluoro-2-methylbutyl)indole-5-carboxamide, MCC-847 (from AstraZeneca), (+)-4(S)-(4-Carboxyphenylthio)-7-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-5(Z)-heptenoic acid and the compounds claimed in PCT patent application WO2004/043966A1.
- 20 Examples of suitable inhibitors of egfr-kinase that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, erlotinib hydrochloride, canertinib dihydrochloride, lapatinib, and N-[4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl]-4-(dimethylamino)-2(E)-butenamide.
- 25 Examples of suitable antagonists of the A2b adenosine receptor that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are CVT-6883 from CV Therapeutics, 4-(1-butylxanthin-8-yl)benzoic acid, 8-[1-[3-(4-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-dipropylxanthine, N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-[5-(1,3-dipropylxanthin-8-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]acetamide, 8-[4-[5-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy]phenyl]-1,3-dipropylxanthine, 3-[5-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-2-(pyrazin-2-ylamino)thiazol-4-yl]benzonitrile, 4-(2,6-dioxo-1-propyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)benzenesulfonic acid, 1-[2-[8-(3-fluorophenyl)-9-methyl-9H-adenin-2-yl]ethynyl]cyclopentanol hydrochloride, N-(2-acetylphenyl)-2-[4-(1,3-dipropylxanthin-8-yl)phenoxy]acetamide, N-(4-acetylphenyl)-2-[4-(1,3-dipropylxanthin-8-
- 30
- 35

yl)phenoxy]acetamide, N-(4-cyanophenyl)-2-[4-(1,3-dipropylxanthin-8-yl)phenoxy]acetamide, 4-(3,4-dichlorophenyl)-5-(4-pyridinyl)thiazol-2-amine or the compounds of international patent applications WO 2005/040155 A1, WO2005/100353 A1, WO 2007/039297 and WO2007/017096 A1.

5

Examples of suitable NK1-receptor antagonists that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are nelpitantium besilate, dapitant, lanepitant, vofopitant hydrochloride, aprepitant, ezlopitant, N-[3-(2-Pentylphenyl)propionyl]-threonyl-N-methyl-2,3-dehydrotyrosyl-leucyl-D-phenylalanyl-allo-

10 threonyl-asparaginyll-serine C-1.7-O-3.1 lactone, 1-Methylindol-3-ylcarbonyl-[4(R)-hydroxy]-L-prolyl-[3-(2-naphthyl)]-L-alanine N-benzyl-N-methylamide, (+)-(2S,3S)-3-[2-Methoxy-5-(trifluoromethoxy)benzylamino]-2-phenylpiperidine, (2R,4S)-N-[1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzoyl]-2-(4-chlorobenzyl)piperidin-4-yl]quinoline-4-carboxamide, 3-

15 [2(R)-[1(R)-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3(S)-(4-fluorophenyl)morpholin-4-ylmethyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-1-phosphinic acid bis(N-methyl-D-glucamine) salt; [3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3(S)-(4-fluorophenyl)-4-morpholinylmethyl]-2,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phosphonic acid 1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol (1:2) salt, 1'-[2-[2(R)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)morpholin-2-yl]ethyl]spiro[benzo[c]thiophen-1(3H)-4'-piperidine] 2(S)-

20 oxide hydrochloride and the compound CS-003 described in Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst P2664.

Examples of suitable CRTh2 antagonists that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are 2-[5-Fluoro-2-methyl-1-[4-(methylsulfonyl)phenylsulfonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid, Ramatroban, [(3R)-4-(4-chlorobenzyl)-7-fluoro-5-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[b]indol-3-yl]acetic acid and (1R,2R,3S,5S)-7-[2-(5-Hydroxybenzothiophen-3-ylcarboxamido)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl]-5(Z)-heptenoic acid

25

30 Examples of suitable Syk kinase inhibitors that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are piceatannol, 2-(2-Aminoethylamino)-4-[3-(trifluoromethyl)phenylamino] pyrimidine-5-carboxamide, R-091 (from Rigel), R-112 (from Rigel), R-343 (from Rigel), R-788 (from Rigel), 6-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)pyrimidin-4-ylamino]-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-

35 b][1,4]oxazin-3-one benzenesulfonate, 1-(2,4,6-Trihydroxyphenyl)-2-(4-

methoxyphenyl)ethan-1-one, N-[4-[6-(Cyclobutylamino)-9H-purin-2-ylamino]phenyl]-N-methylacetamide, 2-[7-(3,4-Dimethoxyphenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-ylamino]pyridine-3-carboxamide dihydrochloride and AVE-0950 (from Sanofi-Aventis).

- 5 Examples of CCR3 antagonists that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are 4-[3-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)morpholin-2(S)-ylmethyl]ureidomethyl]benzamide, N-[1(R)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl]-N'-(3,4,5-trimethoxyphenyl)urea, N-[1(S)-[4-(4-Chlorobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-hydroxypropyl]-N'-(3,4,5-
- 10 trimethoxyphenyl)urea, 3-[3-(3-Acetylphenyl)ureido]-2-[4-(4-fluorobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-N-methylbenzamide, 4-(3,4-Dichlorobenzyl)-1-methyl-1-[3-methyl-2(R)-[3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ureido]butyl]piperidinium chloride, N-[2-[4(R)-(3,4-Dichlorobenzyl)pyrrolidin-2(S)-yl]ethyl]-2-[5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyrimidin-2-ylsulfanyl]acetamide, CRIC-3 (from IPF Pharmaceuticals), 2(R)-[1-[1-(2,4-Dichlorobenzyl)-
- 15 4(S)-(3-thienyl)pyrrolidin-3(S)-ylmethyl]piperidin-4-ylmethyl]pentanoic acid, 8-[1-(2,4-Dichlorobenzyl)-4(S)-(3-thienyl)pyrrolidin-3(S)-ylmethyl]-3,3-dipropyl-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decane-2(S)-carboxylic acid, 11-[1-(2,4-Dichlorobenzyl)-4(S)-(3-thienyl)pyrrolidin-3(S)-ylmethyl]-3,14-dioxa-11-azadispiro[5.1.5.2]pentadecane-15(S)-carboxylic acid, W-56750 (from Mitsubishi Pharma), N-[1(S)-[3endo-(4-Chlorobenzyl)-8-
- 20 azabicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl]-2(S)-hydroxypropyl]-N'-(3,4,5-trimethoxyphenyl)urea, N-(3-Acetylphenyl)-N'-[(1R,2S)-2-[3(S)-(4-fluorobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]cyclohexyl]urea benzenesulfonate, trans-1-(Cycloheptylmethyl)-4-(2,7-dichloro-9H-xanthen-9-ylcarboxamido)-1-methylpiperidinium iodide, GW-782415 (from GlaxoSmithKline), GW-
- 25 824575 (from GlaxoSmithKline), N-[1'-(3,4-Dichlorobenzyl)-1,4'-bipiperidin-3-ylmethyl]quinoline-6-carboxamide, N-[1-(6-Fluoronaphthalen-2-ylmethyl)pyrrolidin-3(R)-yl]-2-[1-(3-hydroxy-5-methylpyridin-2-ylcarbonyl)piperidin-4-ylidene]acetamide fumarate and DIN-106935 (from Bristol-Myers Squibb).

- Examples of VLA-4 antagonists that can be combined with the inhibitors of the p38
- 30 mitogen-activated protein kinase of the present invention are N-[4-[3-(2-Methylphenyl)ureido]phenylacetyl]-L-leucyl-L-aspartyl-L-valyl-L-proline, 3(S)-[2(S)-[4,4-Dimethyl-3-[4-[3-(2-methylphenyl)ureido]benzyl]-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-4-methylpentanoylamino]-3-phenylpropionic acid, 2(S)-(2,6-Dichlorobenzamido)-3-(2',6'-dimethoxybiphenyl-4-yl)propionic acid, RBx-4638 (from Ranbaxy), R-411 (from Roche),
 - 35 RBx-7796 (from Ranbaxy), SB-683699 (from GlaxoSmithKline), DW-908e (from Daiichi

Pharmaceutical), RO-0270608 (from Roche), AJM-300 (from Ajinomoto), PS-460644 (from Pharmacopeia) and the compounds claimed in PCT patent application numbers WO 02/057242 A2 and WO 2004/099126 A1.

- 5 Examples of disease modifying antirheumatic drugs (DMARs) that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are auranofin, azathioprine, bucillamine, cyclosporine, iguratimod, leflunomide, methotrexate, pentostatin, rimacalib hydrochloride, romazarit, salazodine, sulphasalazine, teriflunomide, (E)-5-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzylidene)-2-ethylisothiazolidine 1,1-dioxide, cis-2-(4-
- 10 Chlorophenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-imidazole hydrochloride, 2-[8-[2-[6-(Methylamino)pyridyl-2-ylethoxy]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-4-(S)-yl]acetic acid, 4-acetoxy-2-(4-methylphenyl)benzothiazole, 3-[4-Methyl-3-[N-methyl-N-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl]-3-oxopropionitrile (CP-690550), 3-Deazaadenosine, 6-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)pyrimidin-4-
- 15 ylamino]-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one benzenesulfonate (R-406), AD-452 from Sosei, AD-827 from Arakis, BB-2983 from British Biotech, SC-12267 from 4SC, CPH-82 from Conpharm, R-1295 from Roche, R-1503 from Roche and N2-[3-[1(S)-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)ethyl]isoxazol-5-yl]morpholine-4-carboxamide hydrochloride (SMP-114).

20

The combinations of the invention may be used in the treatment of disorders which are susceptible to amelioration by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase. Thus, the present application encompasses methods of treatment of these disorders, as well as the use of the combinations of the invention in the manufacture of a medicament for the

25 treatment of these disorders, specially for the treatment of rheumatoid arthritis.

- The present invention also provides pharmaceutical compositions which comprise, as an active ingredient, at least a 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide derivative of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with a
- 30 pharmaceutically acceptable excipient such as a carrier or diluent. The active ingredient may comprise 0.001% to 99% by weight, preferably 0.01% to 90% by weight of the composition depending upon the nature of the formulation and whether further dilution is to be made prior to application. Preferably the compositions are made up in a form suitable for oral, topical, inhaled, nasal, rectal, percutaneous or injectable administration. Compositions
- 35 for oral administration may be in the form of syrups, tablets, capsules, lozenges, controlled-

release preparations, fast-dissolving preparations, etc. Compositions for topical administration may be in the form of creams, ointments, lotions, nasal sprays or aerosols, etc). Compositions for administration by injection may be in the form of subcutaneous, intradermic, intramuscular or intravenous compositions. Compositions for administration by inhalation may be in the form of a dry powder, a solution, a dispersion, etc.

The active compounds in the combination, i.e. the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the invention, and the other optional active compounds may be administered together in the same pharmaceutical composition or in different compositions intended for separate, simultaneous, concomitant or sequential administration by the same or a different route.

One execution of the present invention consists of a kit of parts comprising an the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with another active compound useful in the treatment of a respiratory disease which responds to inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase.

Another execution of the present invention consists of a package comprising an inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of formula (I) and another active compound useful in the treatment of a respiratory disease for the simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to the inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase.

The pharmaceutically acceptable excipients which are admixed with the active compound or salts of such compound, to form the compositions of this invention are well-known *per se* and the actual excipients used depend *inter alia* on the intended method of administering the compositions.

The diluents which may be used in the preparation of the compositions include those liquid and solid diluents which are compatible with the active ingredient, together with colouring or flavouring agents, if desired. Tablets or capsules may conveniently contain between 1 and 500 mg of active ingredient or the equivalent amount of a salt thereof.

The liquid composition adapted for oral use may be in the form of solutions or suspensions. The solutions may be aqueous solutions of a soluble salt or other derivative of the active compound in association with, for example, sucrose to form a syrup. The suspensions may comprise an insoluble active compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with water, together with a suspending agent or flavouring agent.

Compositions for parenteral injection may be prepared from soluble salts, which may or may not be freeze-dried and which may be dissolved in pyrogen free aqueous media or other appropriate parenteral injection fluid.

Dry powder compositions for topical delivery to the lung by inhalation may, for example, be presented in capsules and cartridges of for example gelatine or blisters of for example laminated aluminium foil, for use in an inhaler or insufflator. Formulations generally contain a powder mix for inhalation of the compound of the invention and a suitable powder base (carrier substance) such as lactose or starch. Use of lactose is preferred.

Packaging of the formulation may be suitable for unit dose or multi-dose delivery. In the case of multi-dose delivery, the formulation can be pre-metered or metered in use. Dry powder inhalers are thus classified into three groups: (a) single dose, (b) multiple unit dose and (c) multi dose devices.

For single dose inhalers of the first type, single doses have been weighed by the manufacturer into small containers, which are mostly hard gelatine capsules. A capsule has to be taken from a separate box or container and inserted into a receptacle area of the inhaler. Next, the capsule has to be opened or perforated with pins or cutting blades in order to allow part of the inspiratory air stream to pass through the capsule for powder entrainment or to discharge the powder from the capsule through these perforations by means of centrifugal force during inhalation. After inhalation, the emptied capsule has to be removed from the inhaler again. Mostly, disassembling of the inhaler is necessary for inserting and removing the capsule, which is an operation that can be difficult and burdensome for some patients. Other drawbacks related to the use of hard gelatine capsules for inhalation powders are (a) poor protection against moisture uptake from the ambient air; (b) problems with opening or perforation after the capsules have been exposed previously to extreme relative humidity, which causes fragmentation or indenture, and (c) possible inhalation of capsule

fragments. Moreover, for a number of capsule inhalers, incomplete expulsion has been reported.

Some capsule inhalers have a magazine from which individual capsules can be transferred to a receiving chamber, in which perforation and emptying takes place, as described in WO 92/03175. Other capsule inhalers have revolving magazines with capsule chambers that can be brought in line with the air conduit for dose discharge (e. g. WO91/02558 and GB 2242134). They comprise the type of multiple unit dose inhalers together with blister inhalers, which have a limited number of unit doses in supply on a disk or on a strip.

Blister inhalers provide better moisture protection of the medicament than capsule inhalers. Access to the powder is obtained by perforating the cover as well as the blister foil, or by peeling off the cover foil. When a blister strip is used instead of a disk, the number of doses can be increased, but it is inconvenient for the patient to replace an empty strip. Therefore, such devices are often disposable with the incorporated dose system, including the technique used to transport the strip and open the blister pockets.

Multi-dose inhalers do not contain pre-measured quantities of the powder formulation. They consist of a relatively large container and a dose measuring principle that has to be operated by the patient. The container bears multiple doses that are isolated individually from the bulk of powder by volumetric displacement. Various dose measuring principles exist, including rotatable membranes (e. g. EP0069715) or disks (e. g. GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 and EP 0674533), rotatable cylinders (e. g. EP 0166294; GB 2165159 and WO 92/09322) and rotatable frustums (e. g. WO 92/00771), all having cavities which have to be filled with powder from the container. Other multi dose devices have measuring plungers with a local or circumferential recess to displace a certain volume of powder from the container to a delivery chamber or an air conduit e. g. EP 0505321, WO 92/04068 and WO 92/04928, or measuring slides such as the Novolizer SD2FL (ex. Sofotec) which is described in the following patent applications: WO 97/000703, WO 03/000325 and WO 03/061742.

Apart from applications through dry powder inhalers the compositions of the invention can also be administered in aerosols which operate via propellant gases or by means of so-called atomisers, via which solutions of pharmacologically-active substances can be sprayed under high pressure so that a mist of inhalable particles results. Such atomisers are described, for example, in WO 91/14468 and WO 97/12687.

Effective doses are normally in the range of 1-2000 mg of active ingredient per day. Daily dosage may be administered in one or more treatments, preferably from 1 to 4 treatments, per day.

5

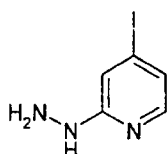
The syntheses of the compounds of the invention and of the intermediates for use therein are illustrated by the following Examples (1 to 53) including Preparation Examples (Intermediates 1-37) which do not limit the scope of the invention in any way.

- 10 ¹H Nuclear Magnetic Resonance Spectra were recorded on a Varian Gemini 300 spectrometer. Melting points were recorded using a Büchi B-540 apparatus. The chromatographic separations were obtained using a Waters 2795 system equipped with a Symmetry C18 (2.1 x 100 mm, 3.5 mm) column. As detectors a Micromass ZMD mass spectrometer using ES ionization and a Waters 996 Diode Array detector were used. The
- 15 mobile phase was formic acid (0.46 ml), ammonia (0.115 ml) and water (1000 ml) (A) and formic acid (0.4 ml), ammonia (0.1 ml), methanol (500 ml) and acetonitrile (500 ml) (B): initially from 0% to 95% of B in 20 min, and then 4 min. with 95% of B. The reequilibration time between two injections was 5 min. The flow rate was 0.4 ml/min. The injection volume was 5 µl. Diode array chromatograms were processed at 210 nm.

20

INTERMEDIATES

INTERMEDIATE 1



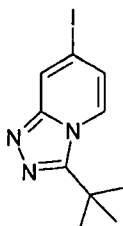
25 **2-Hydrazinyl-4-iodopyridine**

- A solution of 2-fluoro-4-iodopyridine (prepared as described in Rocca, P. et al *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7832-7838) (8.72 g, 39.1 mmol) in 80 mL of ethanol was treated with 20 mL of hydrazine hydrate and the mixture was stirred at room temperature (24-25°C) for 20 hours. At the end of the reaction, the mixture was concentrated in vacuum and the resulting
- 30 solid triturated with a mixture of hexanes/diethyl ether affording (8.52 g, 93%) the desired compound that was used in the following steps without further purification.

LRMS (m/z): 235 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 3.78 (brs, 2H), 5.87 (brs, 1H), 7.02 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.77 (d, J=5.5 Hz, 1H).

INTERMEDIATE 2



5

3-tert-Butyl-7-iodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

a) N'-(4-iodopyridin-2-yl)-2,2-dimethylpropanohydrazide

To a suspension of Intermediate 1 (7.45 g, 31.70 mmol) in toluene (140 mL), under argon atmosphere was added at 0°C triethylamine and pivaloyl chloride leaving the reaction at this temperature for 15 minutes. Afterwards, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.2 hours. Subsequently, the mixture was poured into water (200 mL) and it was extracted with ethyl acetate (3x200 mL). The organic layer was washed with aqueous sodium bicarbonate (4%) (3x200mL) and brine, dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure. The resulting solid (9.64 g) was used in the next step without further purification.

15

b) 3-tert-Butyl-7-iodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

The solid obtained in step a) was reacted with phosphorous oxychloride at 100°C for 50 minutes, then the reaction was poured into ice, neutralized with sodium hydroxide 8M and extracted with ethyl acetate (500 mL). The organic phase was washed with aqueous sodium bicarbonate (4%), water and brine and it was dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure. The resulting residue was triturated with hexanes/diethyl ether to afford 6.72 g (57%) of the desired product. Variable amounts of the 7-chloro analogue were observed (approx. 10%) but the crude product obtained was used in the next step without further purification.

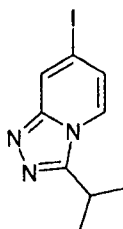
25

LRMS (m/z): 302 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.60 (s, 9H), 7.00 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H).

30

INTERMEDIATE 3

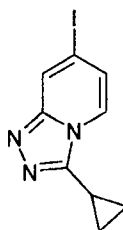
**7-Iodo-3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

Obtained as a white solid (66%) from Intermediate 1 and isobutyryl chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2.

5

LRMS (m/z): 288 (M+1)⁺.

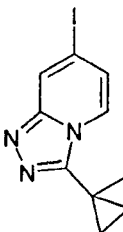
¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.38 (d, J=6.9 Hz, 6H), 3.16 (m, 1H), 7.05 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H).

10 INTERMEDIATE 4**3-Cyclopropyl-7-iodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

Obtained as a yellow solid (73%) from Intermediate 1 and cyclopropanecarbonyl chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2.

15

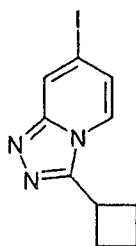
LRMS (m/z): 286 (M+1)⁺.

INTERMEDIATE 520 **7-Iodo-3-(1-methylcyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

Obtained as a brown solid (66%) from Intermediate 1 and 1-methylcyclopropanecarbonyl chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2.

LRMS (m/z): 300 (M+1)⁺.

INTERMEDIATE 6



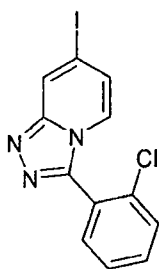
5 **3-Cyclobutyl-7-iodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

Obtained as a yellow solid (61%) from Intermediate 1 and cyclobutanecarbonyl chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2.

LRMS (m/z): 300 (M+1)⁺.

10

INTERMEDIATE 7



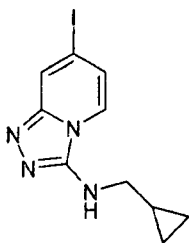
3-(2-Chlorophenyl)-7-iodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

Obtained as a yellow solid (46%) from Intermediate 1 and 2-chlorobenzoyl chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2.

15

LRMS (m/z): 356 (M+1)⁺.

INTERMEDIATE 8



20

N-(Cyclopropylmethyl)-7-iodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-amine

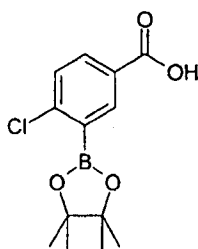
To a solution of triphosgene (220 mg, 0.74 mmol) in dried dichloromethane (5 mL) was added under argon at 0°C, a solution of cyclopropylmethylamine (154 mg, 2.16 mmol) in dichloromethane (3 mL) and afterwards a solution of triethylamine (590 μ L, 4.24 mmol) in dichloromethane (2 mL), allowing the reaction to stir for 2 hours at room temperature.

- 5 Subsequently, the reaction mixture was cooled down to 0°C and a suspension of Intermediate 1 (500 mg, 2.12 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added, stirring at room temperature for 18 hours. At the end of the reaction, a solid appeared that was filtered affording 385 mg of the corresponding urea. This intermediate urea was used in the next step without further purification, forming a suspension in phosphorous oxychloride (5 mL) and stirring the reaction mixture at 75°C overnight. When the reaction was completed, it was allowed to cool to room temperature and was poured into ice-water carefully. This mixture was neutralized with sodium hydroxide 8M and was extracted with ethyl acetate (2x100 mL). The organic phase was washed with brine, dried and concentrated to afford 300 mg of a residue that was purified by reverse phase (C18 Waters 25+S). A yellow solid 15 was obtained (106 mg, 16%) corresponding to the title intermediate compound.

LRMS (m/z): 315 (M+1)⁺.

- 1H-NMR δ (CDCl₃): 0.12-0.44 (m, 2H), 0.45-0.77 (m, 2H), 1.01-1.40 (m, 1H), 3.20-3.56 (m, 2H), 3.94-4.19 (m, 1H), 6.88 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H).

INTERMEDIATE 9



25 **4-Chloro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid**

- In a Schlenk tube were charged 3-bromo-4-chlorobenzoic acid (2 g, 8.49 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octamethyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (3.23 g, 12.72 mmol), potassium acetate (4.17 g, 42.49 mmol) and dimethylformamide (40 mL). The mixture was submitted to three vacuum argon cycles, then [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro- 30 palladium(II) complex with dichloromethane (1:1) (700 mg, 0.87 mmol) was added and the mixture purged in the same way. The reaction was stirred at 80°C under argon for 5 hours.

Subsequently, the dimethylformamide was removed under vacuum, sodium hydroxide 2N (50 mL) was added and this mixture extracted with ethyl acetate (2x100 mL). The aqueous phase was acidified with hydrochloric acid 5N until pH=3 in an ice-water bath, appearing a solid that was filtered affording 1.3 g (54%) of the title compound.

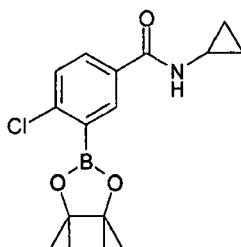
5

LRMS (m/z): 199 (M-1)⁺ (corresponding to the boronic acid generated within the HPLC column).

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1.34 (s, 12H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 12.28 (brs, 1H).

10

INTERMEDIATE 10



4-Chloro-N-cyclopropyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide

To a solution of Intermediate 9 (294 mg, 1.04 mmol) in dimethylformamide (3 mL) was added cyclopropylamine (88 μL, 1.28 mmol), diisopropylethylamine (408 μL, 2.34 mmol) and O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (388 mg, 1.02 mmol). The clear solution was stirred at room temperature for 1 day. Subsequently, the dimethylformamide was evaporated and the residue treated with ethyl acetate (75 mL). This organic phase was washed with aqueous sodium bicarbonate (4%) (100 mL), water and brine, dried and concentrated to afford an oily residue. This oil was treated with a mixture of hexanes-diethyl ether yielding 240 mg (72%) of the title compound.

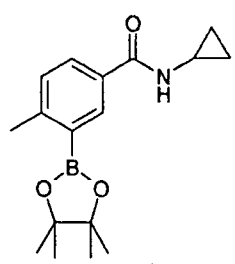
20

LRMS (m/z): 240 (M+1)⁺ (corresponding to the boronic acid generated within the HPLC column).

25

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 0.58 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.33 (s, 12H), 2.84 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.59 (brs 1H).

INTERMEDIATE 11



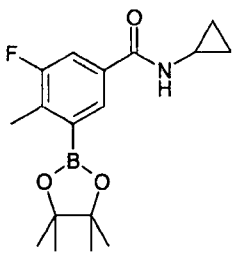
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide

Obtained as a white solid from 3-iodo-4-methylbenzoic acid following the experimental procedures described in Intermediates 9 and 10

5

LRMS (m/z): 302 (M+1)⁺.

INTERMEDIATE 12



10 N-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide

a) N-Cyclopropyl-3-fluoro-5-iodo-4-methylbenzamide

N-Iodosuccinimide (3.31 g) was added in portions to a solution of 3-fluoro-4-methylbenzoic acid (2.27 g) in trifluoromethanesulphonic acid (15 mL) at 0°C over 3 hours and the mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The reaction mixture was poured into ice/water and the precipitate was collected by filtration and rinsed with water. The solid was dissolved in ethyl acetate, washed with aqueous sodium thiosulphate and brine, dried over anhydrous magnesium sulphate and the solvent was removed under vacuum.

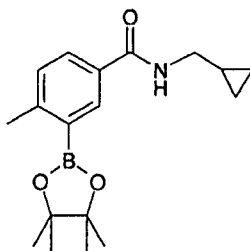
The residue obtained was treated with thionyl chloride (20 mL) and heated at 100°C for 2.5 hours. Excess thionyl chloride was removed under vacuum and the residue was dissolved in dichloromethane (20 mL). Sodium carbonate (3.7 g) and cyclopropylamine (1.9 mL) were added to the solution and the mixture was stirred at room temperature for 72 hours. The mixture was filtered and the residue was rinsed with dichloromethane and ethyl acetate. The combined filtrates and washings were concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography eluting with hexanes:ethyl acetate (10:1 to 5:1) to give 2.13 g (45%) of N-cyclopropyl-3-fluoro-5-iodo-4-methylbenzamide.

b) N-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide

The compound obtained in step a (1.0 g), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octamethyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (1.2 g), potassium acetate (1.23 g) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro-palladium(II) complex with dichloromethane (1:1) (154 mg) were mixed in dimethylformamide (38 mL) and heated at 110°C for 18 hours. The cooled reaction was concentrated in vacuo and the residue was purified by flash chromatography eluting with hexanes:ethyl acetate (6:1) to give the title compound (710 mg, 57% yield).

LRMS (m/z): 320 (M+1)⁺.

INTERMEDIATE 13

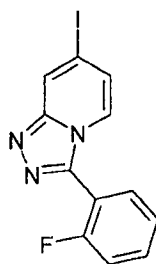


N-(Cyclopropylmethyl)-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide

Obtained as a white solid from 3-iodo-4-methylbenzoic acid following the experimental procedures described for the synthesis of Intermediates 9 and 10.

LRMS (m/z): 316 (M+1)⁺.

INTERMEDIATE 14



3-(2-Fluorophenyl)-7-iodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

This compound was prepared (32%) from Intermediate 1 and 2-fluorobenzoyl chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2.

LRMS (m/z): 339 (M+1)⁺.

5

INTERMEDIATE 15



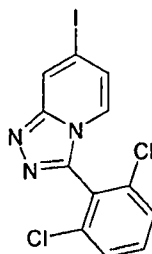
3-(2,6-Difluorophenyl)-7-iodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

This compound was prepared (62%) from Intermediate 1 and 2,6-difluorobenzoyl chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2.

10

LRMS (m/z): 358 (M+1)⁺.

INTERMEDIATE 16



15

3-(2,6-Dichlorophenyl)-7-iodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

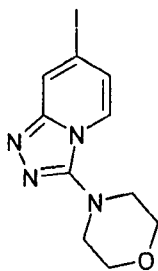
This compound was prepared (34%) from Intermediate 1 and 2,6-dichlorobenzoyl chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2.

20

LRMS (m/z): 390 (M+1)⁺.

INTERMEDIATE 17

43

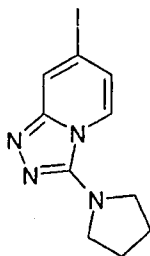
**7-Iodo-3-morpholin-4-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

This compound was prepared (51%) from Intermediate 1 and morpholine-4-carbonyl chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2.

5

LRMS (m/z): 331 (M+1)⁺.

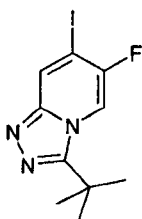
¹H-NMR δ (CDCl₃): 3.24-3.36 (m, 4H), 3.83-4.02 (m, 4H), 6.98 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=0.8$ Hz, 1H).

10 INTERMEDIATE 18**7-Iodo-3-pyrrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

This compound was prepared (15%) from Intermediate 1 and pyrrolidine-1-carbonyl chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2.

15

LRMS (m/z): 315 (M+1)⁺.

INTERMEDIATE 1920 **3-tert-Butyl-6-fluoro-7-iodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

a) 2,5-Difluoro-4-iodopyridine

n-BuLi 2.5M in hexanes (4.9 mL, 12.25 mmol) was added to a solution of diisopropylamine (1.7 mL, 12.20 mmol) in tetrahydrofuran (22 mL) at -20°C, under nitrogen atmosphere, over a period of 10 minutes. The solution was stirred at -20°C for 30 min and then it was cooled to -78°C. A solution of 2,5-difluoropyridine (1.33 g, 11.5 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL) was added over a period of 30 min and the mixture was stirred at -78°C for 4 hours. After this time, a solution of iodine (3.20 g, 12.6 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at -78°C for 1 hour. Water (1 mL) and tetrahydrofuran (3 mL) were added and the temperature was allowed to raise until room temperature, then water (25 mL) and aqueous sodium bisulphite 40% p/v (3 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x50 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulphate and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by silica flash chromatography (5% diethyl ether in hexanes) to yield the title compound (1.35 g, 48%) as a white crystalline solid.

15

b) 5-Fluoro-2-hydrazinyl-4-iodopyridine

A solution of 2,5-difluoro-4-iodopyridine (1.35 g, 5.602 mmol) in ethanol (7 mL) was treated with hydrazine hydrate (2.75 mL) and the mixture was stirred at 50°C for 19 hours. The mixture was concentrated in vacuum and the resulting solid triturated with water, filtered, rinsed with more water and dried to yield the title compound (0.57 g, 35%) that was used in the following steps without further purification.

20

c) N'-(5-Fluoro-4-iodopyridin-2-yl)pivalohydrazide

This compound was obtained as a brown solid (91%) from 5-fluoro-2-hydrazinyl-4-iodopyridine and pivaloyl chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2, step a.

25

d) 3-tert-Butyl-6-fluoro-7-iodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

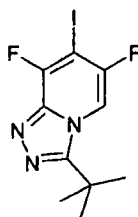
Obtained as a brownish solid (53%) from N'-(5-fluoro-4-iodopyridin-2-yl)pivalohydrazide following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2, step b.

30

LRMS (m/z): 338 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.59 (s, 9H), 8.09 (s, 1H), 8.30 (d, J=6.0 Hz, 1H).

35 INTERMEDIATE 20



3-*tert*-Butyl-6,8-difluoro-7-iodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

a) 2,3,5-Trifluoro-4-iodopyridine

This compound was obtained as a yellowish crystalline solid (84%) from 2,3,5-trifluoropyridine following the experimental procedure described for Intermediate 19, step a.

b) 3,5-Difluoro-2-hydrazinyl-4-iodopyridine

This compound was obtained as an orange solid (67%) from 2,3,5-trifluoro-4-iodopyridine following the experimental procedure described for Intermediate 1.

c) *N*-(3,5-Difluoro-4-iodopyridin-2-yl)pivalohydrazide

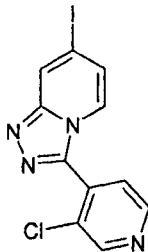
This compound was obtained as a light yellow solid (85%) from 2-hydrazinyl-3,5-difluoro-4-iodopyridine and pivaloyl chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2, step a.

d) 3-*tert*-Butyl-6,8-difluoro-7-iodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

Obtained as an orange solid (82%) from *N*-(3,5-difluoro-4-iodopyridin-2-yl)pivalohydrazide following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2, step b.

LRMS (*m/z*): 338 (*M*+1)⁺.

INTERMEDIATE 21



3-(3-Chloropyridin-4-yl)-7-iodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

a) 3-Chloro-*N*'-(4-iodopyridin-2-yl)isonicotinohydrazide

To a mixture of 3-chloroisonicotinic acid (0.89 g, 5.48 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added *N*-[3-(dimethylamino)propyl]-*N*'-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.05 g, 5.50 mmol)

and 1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ol (0.84 g, 5.50 mmol) and it was stirred at room temperature for 30 min. A solution of Intermediate 1 (1.30 g, 5.30 mmol) and triethyl amine (0.78 mL, 5.6 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added during 15 min and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Water (40 mL) was added and the precipitate was filtered, 5 rinsed with water and dried to yield the title compound as a yellowish solid (1.37 g, 68%).

LRMS (m/z): 375 (M+1)⁺.

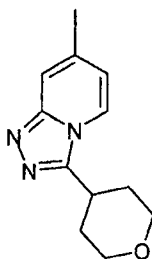
b) 3-(3-Chloropyridin-4-yl)-7-iodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

- 10 To a mixture of 3-chloro-*N'*-(4-iodopyridin-2-yl)isonicotinohydrazide (1.53 g, 4.08 mmol) and polymer supported triphenyl phosphine (2.83 g, 6.19 mmol) in tetrahydrofuran (35 mL) was added trimethylsilylazide (0.82 mL, 6.20 mmol) and a 40% solution of diethyl azodicarboxylate in toluene (3.40 mL, 7.42 mmol) and it was stirred in an orbital stirrer at room temperature for 2.5 hours. The mixture was filtered and rinsed with ethyl acetate, 15 concentrated under reduced pressure and the resulting crude was purified by flash chromatography eluting with hexanes:isopropyl alcohol (3:2) to give the title compound (0.80 g, 55%) as a yellowish solid.

LRMS (m/z): 357 (M+1)⁺.

- 20 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 7.17 (dd, *J*=6.0, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=6.0, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

INTERMEDIATE 22



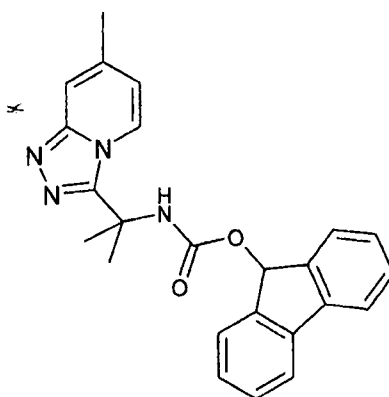
- 25 7-Iodo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridine

This compound was prepared (66%) from Intermediate 1 and tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxylic acid following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21.

- 30 LRMS (m/z): 330 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.97-2.02 (m, 1H), 2.15-2.28 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 2H), 4.12-4.18 (m, 1H), 7.05 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H).

5 INTERMEDIATE 23



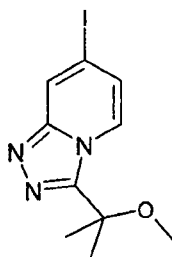
[1-(7-iodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-1-methylethyl]amine

This compound was prepared (32%) from Intermediate 1 and *N*-[(9*H*-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-2-methylalanine following the experimental procedure described for
10 the synthesis of Intermediate 21.

LRMS (*m/z*): 357 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (DMSO-*d*₆): 1.71 (s, 6H), 4.05-4.16 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 7.16 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.57-7.69 (m, 2H), 7.88
15 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H).

INTERMEDIATE 24



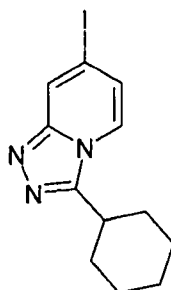
20 **7-iodo-3-(1-methoxy-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine**

This compound was prepared (7%) from Intermediate 1 and 2-methoxy-2-methylpropanoic acid following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21.

LRMS (m/z): 318 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.78 (s, 6H), 3.08 (s, 3H), 7.06 (dd, $J=7.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.12-8.38 (m, 1H).

5 INTERMEDIATE 25



3-Cyclohexyl-7-iodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

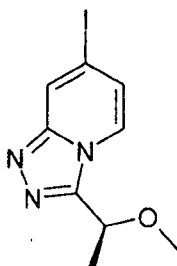
This compound was prepared (60%) from Intermediate 1 and cyclohexanecarbonyl-chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2.

10

LRMS (m/z): 328 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.31-1.66 (m, 4H), 1.71-2.18 (m, 6H), 2.87-3.09 (m, 1H), 7.01 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.2 (s, 1H).

15 INTERMEDIATE 26



7-Iodo-3-[(1S)-1-methoxyethyl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

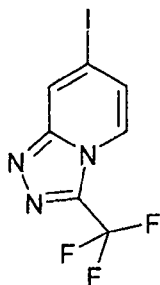
This compound was prepared (50%) from Intermediate 1 and (S)-2-methoxypropionic acid following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21.

20

LRMS (m/z): 304 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.70 (d, $J=9.0$ Hz, 3H), 3.28 (s, 3H), 5.12 (q, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H).

25 INTERMEDIATE 27



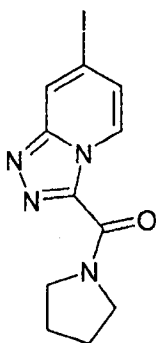
7-iodo-3-(trifluoromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

This compound was prepared (69%) from Intermediate 1 and trifluoroacetic anhydride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21.

5

LRMS (m/z): 314 (M+1)⁺.

INTERMEDIATE 28



10 7-iodo-3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

a) Ethyl [2-(4-iodopyridin-2-yl)hydrazino](oxo)acetate

To a solution of 2-hydrazyl-4-iodopyridine (2.00 g, 8.51 mmol) in dichloromethane (30 mL) under argon atmosphere was added diisopropylethylamine (7.50 mL, 43.10 mmol). The mixture was cooled to -78°C and ethyl 2-chloro-2-oxoacetate (1.00 mL, 8.95 mmol) was added slowly. The resulting mixture was stirred at -78°C for 2 hours, then water was added, extracted with dichloromethane, the combined organic layers were washed with water, brine, dried and the solvent removed under reduced pressure. The resulting crude was purified by flash chromatography eluting with hexanes/ethyl acetate (4:1) to give the title compound (0.68 g, 24%) as a yellow solid.

15

LRMS (m/z): 336 (M+1)⁺.

b) [2-(4-iodopyridin-2-yl)hydrazino](oxo)acetic acid

20

To a solution of ethyl [2-(4-iodopyridin-2-yl)hydrazino](oxo)acetate (0.15 g, 0.41 mmol) in tetrahydrofuran (3.5 mL) was added dropwise a solution of lithium hydroxide (0.030 g, 1.25 mmol) in water (1.5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Water was added and it was acidified using hydrochloric acid 2N until pH=3. The formed
5 precipitate was filtered, rinsed with water and dried under vacuum to yield the title compound (0.20 g, 94%) as a white solid.

LRMS (m/z): 308 (M+1)⁺.

10 c) N-(4-iodopyridin-2-yl)-2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylacetohydrazide

To a solution of [2-(4-iodopyridin-2-yl)hydrazino](oxo)acetic acid (0.64 g, 2.10 mmol) in dimethylformamide (21 mL) was added diisopropylethylamine (1.65 mL, 9.47 mmol), pyrrolidine (0.74 mL, 8.84 mmol) and finally HATU (2.40 g, 6.31 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 18 hours. The solvent was
15 removed under reduced pressure, water was added and it was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried and concentrated. The crude was purified by reverse phase chromatography on a silica C18 cartridge eluting with water/acetonitrile:methanol (1:1), using a gradient from 100% water to 100% acetonitrile:methanol (1:1), to yield the title compound (0.26 g, 30%) as a white solid.

20

LRMS (m/z): 361 (M+1)⁺.

d) 7-Iodo-3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

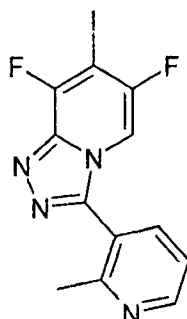
This compound was prepared (90%) from N-(4-iodopyridin-2-yl)-2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylacetohydrazide following the experimental procedure described for the synthesis of
25 Intermediate 21, step b.

LRMS (m/z): 343 (M+1)⁺.

30 INTERMEDIATE 29

5f

51



6,8-Difluoro-7-iodo-3-(3-methylpyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

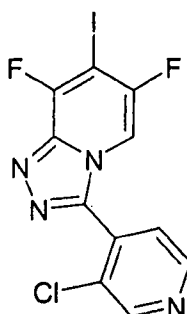
This compound was prepared (38%) from Intermediate 20b and 2-methylnicotinic acid following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21.

5

LRMS (m/z): 373 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2.50 (s, 3H), 7.38 (dd, J=7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=1.9, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=7.7, 1.9 Hz, 1H), 8.77 (dd, J=4.9, 1.9 Hz, 1H).

10 INTERMEDIATE 30



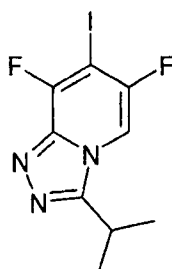
3-(3-Chloropyridin-4-yl)-6,8-difluoro-7-iodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

This compound was prepared (22%) from Intermediate 20b and 3-chloroisonicotinic acid following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21.

15

LRMS (m/z): 393 (M+1)⁺.

INTERMEDIATE 31



6,8-Difluoro-7-iodo-3-isopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

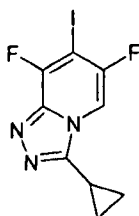
This compound was prepared (76%) from Intermediate 20b and isobutiryl chloride following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 2.

5

LRMS (m/z): 324 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.59 (dd, J=6.9, 2.2 Hz, 6H), 3.27-3.51 (m, 1H), 7.83 (s, 1H).

INTERMEDIATE 32



10

3-Cyclopropyl-6,8-difluoro-7-iodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

a) N'-(3,5-Difluoro-4-iodopyridin-2-yl)cyclopropanecarbohydrazide

This compound was obtained as a beige solid (59%) from Intermediate 20b and cyclopropanecarbonyl chloride following the experimental procedure described for Intermediate 2, step a.

15

b) 3-Cyclopropyl-6,8-difluoro-7-iodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

Obtained as a white solid (82%) from N'-(3,5-difluoro-4-iodopyridin-2-yl)pivalohydrazide following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21, step b.

20

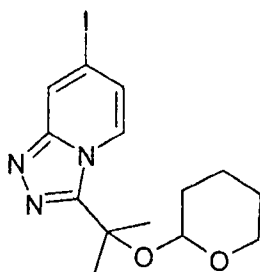
(Triphenylphosphine was used instead of polymer supported triphenylphosphine).

LRMS (m/z): 322 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.01-1.10 (m, 2H), 1.10-1.21 (m, 2H), 2.26-2.49 (m, 1H), 8.88 (s, 1H).

25

INTERMEDIATE 33



7-iodo-3-[1-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

a) Ethyl 2-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanoate

To a solution of ethyl 2-hydroxy-2-methylpropanoate (5.20 mL, 38.06 mmol) in dichloromethane (100 mL) were sequentially added pyridine 4-methylbenzenesulfonate (1.0 g, 3.80 mmol) and 3,4-dihydro-2H-pyran (5.20 mL, 57.0 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Ethyl ether was added (600 mL) and the resulting organic layer was washed with brine (3x100 mL), dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure to give the title compound (7.85 g, 95%).

b) 2-Methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanoic acid

To a solution of ethyl 2-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanoate (0.5 g, 2.31 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) and methanol (6 mL) was added a solution of lithium hydroxide (0.277 g, 11.56 mmol) in water (6 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The organic solvents were removed under reduced pressure and the resulting aqueous phase was acidified using hydrochloric acid 2N until pH=4. The formed precipitate was extracted with ethyl ether (3x25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated to yield the title compound (0.42 g, 96%) as a colourless oil.

LRMS (m/z): 187 (M-1).

c) N-(4-iodopyridin-2-yl)-2-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanohydrazide

To a solution of 2-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanoic acid (1.3 g, 6.91 mmol) and 2-hydrazyl-4-iodopyridine (1.95 g, 8.30 mmol) in dimethylformamide (30 mL) was added diisopropylethylamine (2.7 mL, 15.33 mmol) and HATU (2.52 g, 6.63 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 18 hours. The solvent was concentrated under reduced pressure, ethyl acetate was added and the resulting organic layer was washed with water, an aqueous solution of sodium bicarbonate and brine, dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under reduced pres-

sure. The crude was purified by silica flash chromatography eluting with hexanes/ethyl acetate, using a gradient from 40 % to 80% of ethyl acetate to yield the title compound (0.317 g, 12%) as a solid.

5 LRMS (m/z): 405 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.41-1.64 (m, 10H), 1.70-1.98 (m, 2H), 3.37-3.63 (m, 1H), 3.99-4.22 (m, 1H), 4.70-4.88 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.82 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

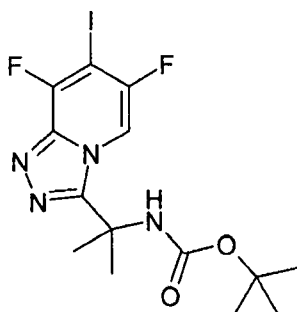
10 d) 7-iodo-3-[1-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

This compound was prepared (23%) from *N'*-(4-iodopyridin-2-yl)-2-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanohydrazide following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21, step b.

15 LRMS (m/z): 388 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.35-1.51 (m, 6H), 1.83 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 3.22-3.38 (m, 1H), 3.65-3.87 (m, 1H), 4.43-4.60 (m, 1H), 7.01 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.31 (d, *J*=7.4 Hz, 1H).

20 INTERMEDIATE 34



tert-Butyl [1-(6,8-difluoro-7-iodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-1-methylethyl]-carbamate

a) 3,5-Difluoro-2-hydrazinopyridine

25 This compound was obtained as a white solid (85%) from 2,3,5-trifluoropyridine following the experimental procedure described for Intermediate 19, step b.

b) tert-Butyl 1-(2-(3,5-difluoropyridin-2-yl)hydrazinyl)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate

This compound was prepared (66%) from 3,5-difluoro-2-hydrazinopyridine and *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methylalanine following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21, step a.

5 c) *tert*-Butyl [1-(6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-yl)-1-methylethyl]carbamate

This compound was prepared (53%) from *tert*-butyl 1-(2-(3,5-difluoropyridin-2-yl)hydrazinyl)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21, step b.

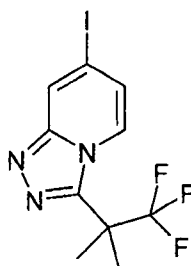
10 d) *tert*-Butyl [1-(6,8-difluoro-7-iodo[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-yl)-1-methylethyl]carbamate

To a solution of *tert*-butyl [1-(6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-yl)-1-methylethyl]carbamate (1.32 g, 4.23 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) under argon atmosphere and at -78°C was slowly added LiHMDS (1M in hexanes, 9.3 mL, 9.3 mmol). It was stirred at -78°C for 45 min, afterwards a solution of iodine (1.13 g, 4.44 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at -78°C for 2 hours, warmed to 0°C and diluted with aqueous sodium bisulphite (10 mL) and saturated ammonia chloride (10 mL). It was warmed to room temperature, extracted with ethyl acetate, dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by silica flash chromatography eluting with hexanes/ethyl acetate, using a gradient from 50 % to 83% of ethyl acetate to yield the title compound (0.979 g, 53%) as a yellow solid.

LRMS (*m/z*): 439 (*M*+1)⁺.

25 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.32 (brs, 9H), 1.91 (s, 6H), 4.03-4.51 (m, 1H), 8.36 (s, 1H).

INTERMEDIATE 35



7-iodo-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridine

30 a) 3,3,3-Trifluoro-*N'*-(4-iodopyridin-2-yl)-2,2-dimethylpropanohydrazide

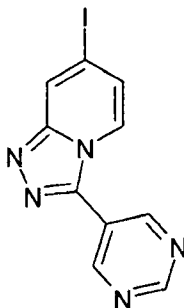
This compound was prepared (81%) from Intermediate 1 and 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropanoic acid following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21, step a.

5 b) 7-Iodo-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

This compound was prepared (80%) from 3,3,3-trifluoro-*N*-(4-iodopyridin-2-yl)-2,2-dimethylpropanohydrazide following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21, step b.

10 LRMS (m/z): 356 (M+1)⁺.

INTERMEDIATE 36



7-Iodo-3-pyrimidin-5-yl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

15 a) *N*-(4-iodopyridin-2-yl)pyrimidine-5-carbohydrazide

This compound was prepared (61%) from Intermediate 1 and pyrimidine-5-carboxylic acid following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21, step a.

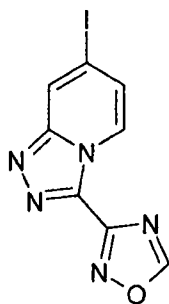
b) 7-Iodo-3-pyrimidin-5-yl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

20 This compound was prepared (61%) from *N*-(4-iodopyridin-2-yl)pyrimidine-5-carbohydrazide following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21, step b.

LRMS (m/z): 324 (M+1)⁺.

25 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 7.89 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 8.05-8.20 (m, 3H), 8.28 (s, 1H).

INTERMEDIATE 37

**7-Iodo-3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine****a) Ethyl 1,2,4-oxadiazole-3-carboxylate**

To a suspension of ethyl 2-(hydroxyamino)-2-iminoacetate (3 g, 22.71 mmol) in triethylorthoformate (14 mL, 84.08 mmol) was added boron trifluoride diethyl etherate (0.144 mL, 1.14 mmol). It was heated for 90 minutes. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in chloroform. The resulting organic layer was washed with aqueous hydrochloric acid 2N (2x80 mL), aqueous sodium bicarbonate 4% (1x80 mL) and water (2x80 mL), it was dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure to yield the title compound (2.70 g, 79%) as a yellow oil.

b) *N*-(4-Iodopyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carbohydrazide

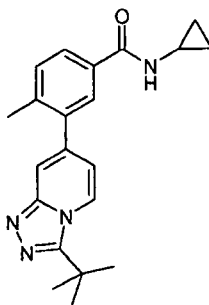
To a solution of Intermediate 1 (4.30 g, 17.75 mmol) in ethanol (65 mL) was added dropwise) a solution of ethyl 1,2,4-oxadiazole-3-carboxylate (2.66 g, 17.78 mmol) in ethanol (10 mL) under argon. It was stirred at room temperature during 8 days. The reaction mixture was filtered and the solid obtained (1.05 g, 13%) was dried and used in the next step without further purification.

c) 7-Iodo-3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

This compound was prepared (24%) from *N*-(4-Iodopyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carbohydrazide following the experimental procedure described for the synthesis of Intermediate 21, step b.

LRMS (m/z): 314 (M+1)⁺.

EXAMPLES**EXAMPLE 1**



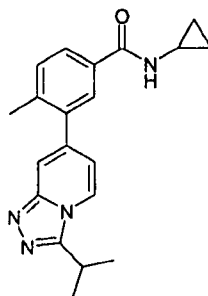
3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide

In a Schlenk tube were charged Intermediate 2 (1.07 g, 3.56 mmol), Intermediate 11 (1.26 g, 4.18 mmol), cesium carbonate (2M aqueous solution, 5 mL, 10.0 mmol) and dioxane (60 mL). The mixture was submitted to three vacuum-argon cycles, then [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) complex with dichloromethane (1:1) (168 mg, 0.206 mmol) was added and the mixture purged in the same way. The reaction was stirred at 95°C under argon for 17 hours. Subsequently, the reaction crude was filtered through Celite® washing with ethyl acetate. This organic phase was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated to yield a greenish oil. This oil was taken up in ethyl acetate and was extracted with hydrochloric acid 2N (3x200 mL). The acidic aqueous phase was basified with sodium hydroxide 2N (620 mL) and extracted with dichloromethane (2x250 mL). The organic phase was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated to give a residue that was purified by column chromatography on silica flash, using ethyl acetate/methanol (10/0.5) as eluents, to yield the title compound (922 mg, 74%) as an off-white solid.

LRMS (m/z): 349 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.64 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 6.39 (brs, 1H), 6.80 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 3H), 8.22 (d, J=7.2 Hz, 1H).

EXAMPLE 2

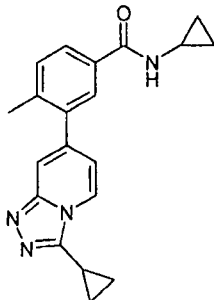


N-Cyclopropyl-3-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide

Obtained as a white solid (47%) from Intermediate 3 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

5 LRMS (m/z): 335 (M+1)⁺.
¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.65 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.57 (d, J=7.1 Hz, 6H), 2.35 (s, 3H),
 2.93 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 6.51 (brs, 1H), 6.83 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.6 Hz,
 1H), 7.59 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.96 (d, J=7.6 Hz, 1H).

10 **EXAMPLE 3**



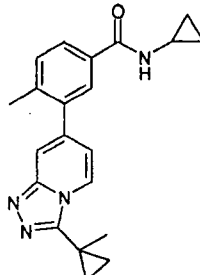
N-Cyclopropyl-3-(3-cyclopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide

Obtained as a white solid (57%) from Intermediate 4 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

15 LRMS (m/z): 333 (M+1)⁺.
¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.60-0.70 (m, 2H), 0.82-0.95 (m, 2H), 1.16-1.32 (m, 4H), 2.02-
 2.17 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.85-3.02 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 1H),
 7.36 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 8.15 (d, J=8.5 Hz, 1H).

20

EXAMPLE 4



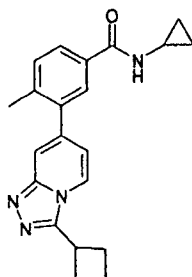
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-(1-methylcyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide

Obtained as a light yellow solid (26%) from Intermediate 5 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 347 (M+1)⁺.

5 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.59-0.69 (m, 2H), 0.83-0.91 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 1.19-1.24 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 1H), 6.38 (brs, 1H), 6.86 (dd, J=7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.71 (dd, J=7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.21 (dd, J=7.0, 1.1 Hz, 1H).

10 **EXAMPLE 5**



3-(3-Cyclobutyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide

Obtained as a white solid (75%) from Intermediate 6 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

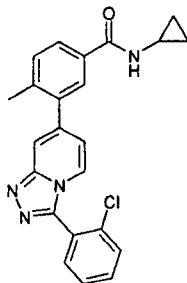
15

LRMS (m/z): 347 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.56-0.73 (m, 2H), 0.84-0.93 (m, 2H), 2.08-2.29 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.53-2.75 (m, 4H), 2.87-2.98 (m, 1H), 3.81-4.00 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.80 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J=6.3 Hz, 1H).

20

EXAMPLE 6



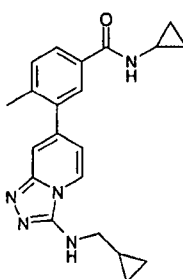
25 **3-(3-(2-Chlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide**

Obtained as a light yellow solid (15%) from Intermediate 7 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 403 (M+1)⁺.

5 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.56-0.70 (m, 2H), 0.82-0.93 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.85-2.97 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.87 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.47-7.66 (m, 3H), 7.68-7.77 (m, 4H), 7.85 (d, J=7.1 Hz, 1H).

EXAMPLE 7



10

N-Cyclopropyl-3-(3-(cyclopropylmethylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide

Obtained as a yellow solid (38%) from Intermediate 8 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

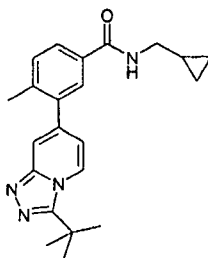
15

LRMS (m/z): 362 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.21-0.37 (m, 2H), 0.45-0.61 (m, 4H), 0.66-0.74 (m, 2H), 1.14-1.33 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.79-2.93 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 6.79-6.89 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.79 (d, J= 4.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J=4.1 Hz, 1H).

20

EXAMPLE 8



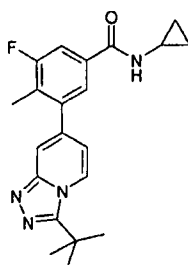
25 **3-(3-tert-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-(cyclopropylmethyl)-4-methylbenzamide**

Obtained as a white solid (52%) from Intermediate 2 and Intermediate 13 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 363 (M+1)⁺.

- 5 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.25-0.30 (m, 2H), 0.53-0.59 (m, 2H), 1.00-1.14 (m, 1H), 1.64 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 3.32 (dd, J=5.5 Hz, 7.0 Hz, 2H), 6.41 (brs, 1H), 6.81 (dd, J=3.0 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=1.1 Hz, 2.1, 1H), 7.72 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=3.0 Hz, 9Hz, 1H), 8.22 (dd, J=3.0 Hz, 9Hz, 1H).

10 **EXAMPLE 9**



3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

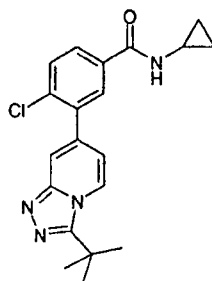
- Obtained as a white solid (49%) from Intermediate 2 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 367 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.63-0.67 (m, 2H), 0.82-0.87 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.91-2.97 (m, 1H), 6.76 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.35 (brs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=6.0 Hz, 1H).

20

EXAMPLE 10



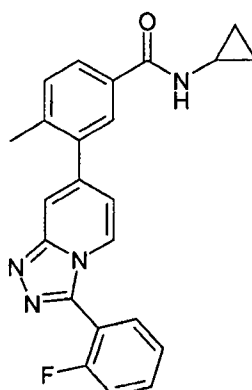
3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-4-chloro-*N*-cyclopropylbenzamide

- Obtained as a white solid (72%) from Intermediate 2 and Intermediate 10, following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 369 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.65-0.70 (m, 2H), 0.83-0.87 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 2.92-2.97 (m, 1H), 6.89 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.54 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.84 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 11



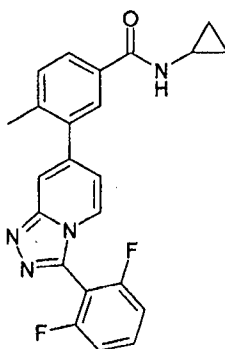
N-Cyclopropyl-3-[3-(2-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide

This compound was prepared (22%) from Intermediate 14 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 387 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.59-0.69 (m, 2H), 0.84-0.91 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.86-2.97 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 2H), 7.56-7.65 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 3H), 7.88 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H).

EXAMPLE 12



N-Cyclopropyl-3-[3-(2,6-difluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide

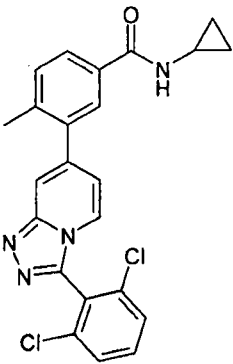
This compound was prepared (29%) from Intermediate 15 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

5

LRMS (m/z): 405 (M+1)⁺.
¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.55-0.69 (m, 2H), 0.82-0.94 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.84-2.97 (m, 1H), 6.49 (brs, 1H), 6.91 (dd, J=7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.53-7.65 (m, 1H), 7.69-7.77 (m, 3H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 1H).

10

EXAMPLE 13



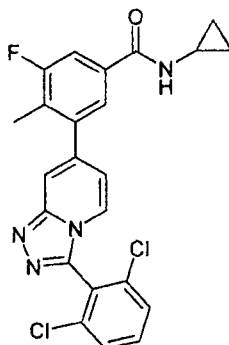
N-Cyclopropyl-3-[3-(2,6-dichlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide

15 Obtained as a yellowish solid (67%) from Intermediate 16 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 437 (M+1)⁺.
¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.53-0.67 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 2H), 2.30-2.42 (m, 3H), 2.80-2.94 (m, 1H), 6.66-6.77 (m, 1H), 6.82-6.93 (m, 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.46-7.59 (m, 3H), 7.61-7.82 (m, 4H).

20

EXAMPLE 14



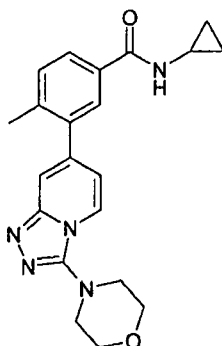
N-Cyclopropyl-3-[3-(2,6-dichlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide

Obtained as a light yellow solid (52%) from Intermediate 16 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 455 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.56-0.65 (m, 2H), 0.77-0.88 (m, 2H), 2.23-2.34 (m, 3H), 2.78-2.93 (m, 1H), 6.86 (dd, *J*=7.0, 1.6 Hz, 2H), 6.89-6.95 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H).

EXAMPLE 15



N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-morpholin-4-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-benzamide

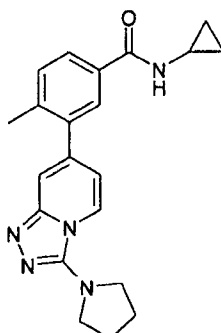
Obtained as a white solid (62%) from Intermediate 17 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 378 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.60-0.69 (m, 2H), 0.83-0.94 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 4H), 3.91-4.01 (m, 4H), 6.42 (s, 1H), 6.77 (dd, *J*=7.0, 1.5 Hz, 1H),

7.35 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.0$ Hz, 1H).

EXAMPLE 16



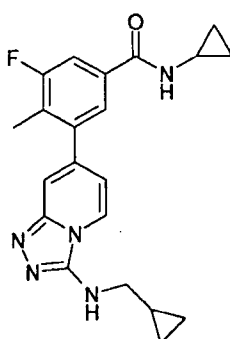
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-pyrrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-benzamide

Obtained as a yellow solid (35%) from Intermediate 18 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 362 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ ($CDCl_3$): 0.64 (m, 2H), 0.84-0.93 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 4H), 6.41 (s, 1H), 6.64 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=7.5$ Hz, 1H).

EXAMPLE 17



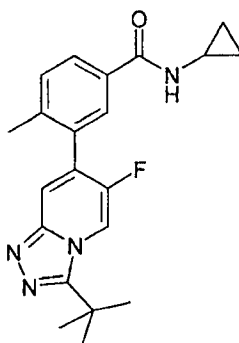
N-Cyclopropyl-3-[3-(cyclopropylmethylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide

Obtained as a yellow solid (38%) from Intermediate 8 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 380 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.27-0.35 (m, 2H), 0.54-0.63 (m, 2H), 0.64-0.71 (m, 2H), 0.85-0.91 (m, 2H), 1.18-1.31 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.87-2.98 (m, 1H), 3.41 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.37-4.56 (m, 1H), 6.58 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 18



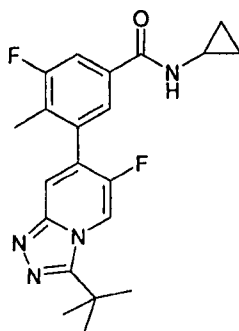
3-(3-*tert*-Butyl-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide

Obtained as a yellow solid (59%) from Intermediate 16 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 367 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.58-0.68 (m, 2H), 0.84-0.91 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.86-2.96 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 19



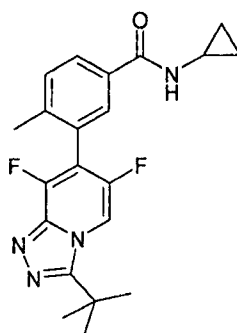
3-(3-*tert*-Butyl-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

Obtained as a white solid (48%) from Intermediate 19 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 385 (M+1)⁺.

5 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.59-0.68 (m, 2H), 0.82-0.93 (m, 2H), 1.63 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 20



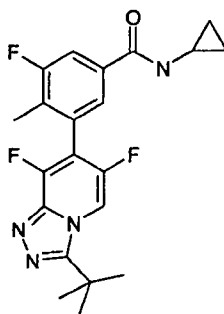
10 **3-(3-*tert*-Butyl-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide**

Obtained as a white solid (22%) from Intermediate 20 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

15 LRMS (m/z): 385 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.51-0.61 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J=4.0 Hz, 1H), 9.05 (d, J=4.0 Hz, 1H).

20 EXAMPLE 21



JS

3-(3-*tert*-Butyl-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

Obtained as a white solid (23%) from Intermediate 20 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

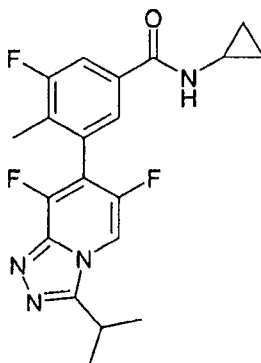
5

LRMS (*m/z*): 403 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.54-0.59 (m, 2H), 0.67-0.74 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.79-2.91 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 9.07 (d, *J*=4.5 Hz, 1H).

10

EXAMPLE 22



15

***N*-Cyclopropyl-3-(6,8-difluoro-3-isopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-4-methylbenzamide**

Obtained as a light pink solid (54%) from Intermediate 31 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

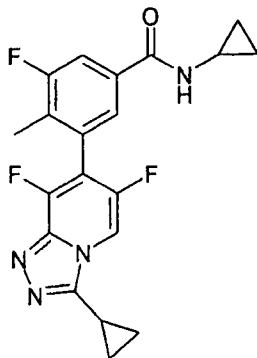
20

LRMS (*m/z*): 389 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.54-0.60 (m, 2H), 0.68-0.74 (m, 2H), 1.41-1.44 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.79-2.89 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.95 (d, *J*=4.5 Hz, 1H).

EXAMPLE 23

76



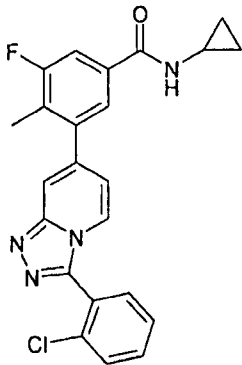
N-cyclopropyl-3-(3-cyclopropyl-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-5-fluoro-4-methylbenzamide

Obtained as a white solid (59%) from Intermediate 32 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 387 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.54-0.59 (m, 2H), 0.67-0.74 (m, 2H), 1.05-1.12 (m, 2H), 1.21-1.30 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).

EXAMPLE 24



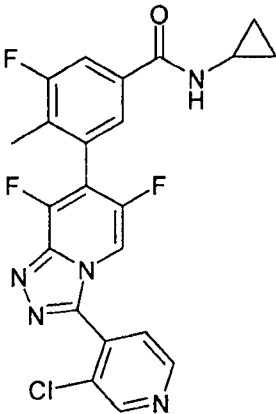
3-(3-(2-Chlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

Obtained as an off-white solid (46%) from Intermediate 7 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 421 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.61-0.65 (m, 2H), 0.84-0.94 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.87-2.94 (m, 1H), 6.55 (brs, 1H), 7.50-7.65 (m, 6H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.85 (d, J=9.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 25

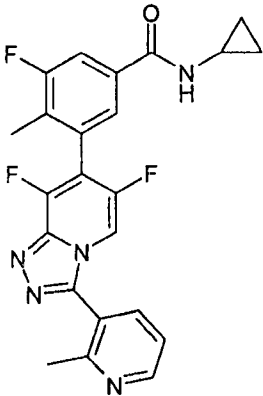


3-[3-(3-Chloropyridin-4-yl)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

Obtained as a white solid (32%) from Intermediate 30 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 458 (M+1)⁺.
¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.55-0.64 (m, 2H), 0.77-0.89 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.82-2.90 (m, 1H), 6.93 (brs, 1H), 7.62-7.66 (m, 3H), 7.83 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H).

EXAMPLE 26



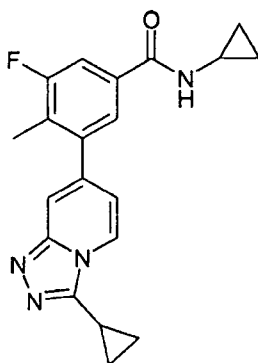
N-Cyclopropyl-3-[6,8-difluoro-3-(2-methylpyridin-3-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide

Obtained as a white solid (27%) from Intermediate 29 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 437 (M+1)⁺.

5 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.59-0.64 (m, 2H), 0.84-0.91 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 1H), 6.46-6.51 (brs, 1H), 7.40 (dd, J=6.0, 3.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (dd, J=6.0, 3.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=6.0, 3.0 Hz, 1H), 8.79 (dd, J=6.0, 3.0 Hz, 1H).

10 EXAMPLE 27



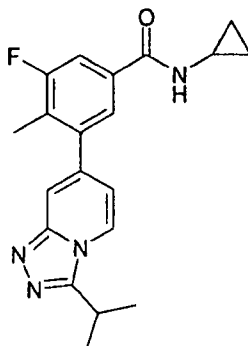
***N*-cyclopropyl-3-(3-cyclopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-4-methylbenzamide**

15 Obtained as a white solid (84%) from Intermediate 4 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 351 (M+1)⁺.

20 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.60-0.69 (m, 2H), 0.84-0.93 (m, 2H), 1.17-1.29 (m, 4H), 2.02-2.16 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.83 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.16 (d, J=7.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 28



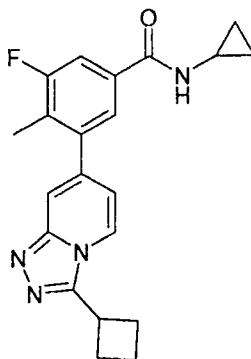
***N*-cyclopropyl-3-fluoro-5-(3-isopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide**

Obtained as a white solid (75%) from Intermediate 3 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (*m/z*): 353 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.62-0.67 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 2H), 1.57 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.38-3.52 (m, 1H), 6.48 (brs, 1H), 6.81 (dd, *J*=9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=9.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 29

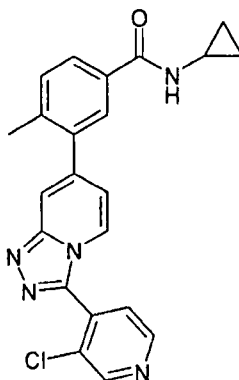


3-(3-Cyclobutyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

Obtained as a white solid (73%) from Intermediate 6 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (*m/z*): 365 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.60-0.70 (m, 2H), 0.84-0.94 (m, 2H), 1.19-1.26 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.52-2.75 (m, 6H), 3.84-3.96 (m, 1H), 6.48 (brs, 1H), 6.78 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.84 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 30

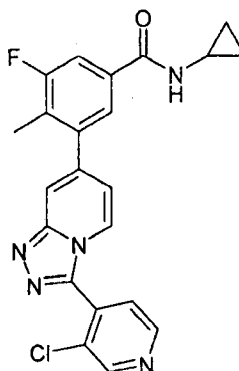
5 **3-[3-(3-Chloropyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide**

Obtained as an off-white solid (83%) from Intermediate 30 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

10 LRMS (m/z): 404 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.61-0.67 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 1H), 6.36 (brs, 1H), 6.97 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.69-7.76 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.76 (d, *J*=7.0 Hz, 1H).

15 **EXAMPLE 31**



3-[3-(3-Chloropyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

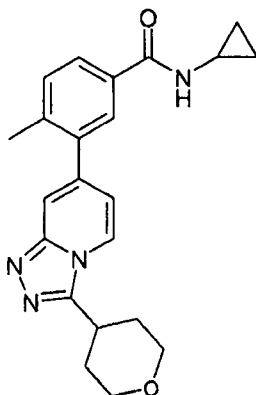
Obtained as a white solid (57%) from Intermediate 30 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

20

LRMS (m/z): 422 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.62-0.67 (m, 2H), 0.87-0.93 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.86-2.97 (m, 1H), 6.34 (brs, 1H), 6.95 (dd, J=7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.72 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J=1.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=7.0, 1.5 Hz, 1H), 8.77 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H).

EXAMPLE 32



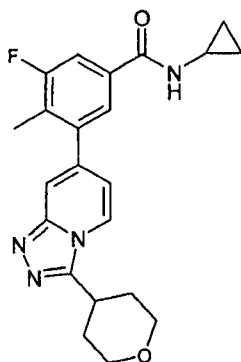
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]benzamide

Obtained as a white solid (94%) from Intermediate 22 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 377 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CD₃OD): 0.61-0.66 (m, 2H), 0.77-0.84 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 4H), 2.81-2.90 (m, 1H), 3.57-3.77 (m, 3H), 4.11 (d, J=12 Hz, 2H), 7.08 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.78 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J=9.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 33



***N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide**

Obtained as a beige solid (87%) from Intermediate 22 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

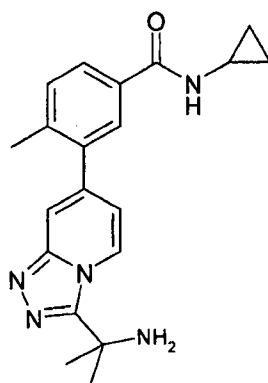
5

LRMS (*m/z*): 395 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CD₃OD): 0.62-0.68 (m, 2H), 0.78-0.87 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.82-2.93 (m, 1H), 3.56-3.79 (m, 3H), 4.10-4.14 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.59-7.74 (m, 3H), 8.54-8.59 (m, 1H).

10

EXAMPLE 34



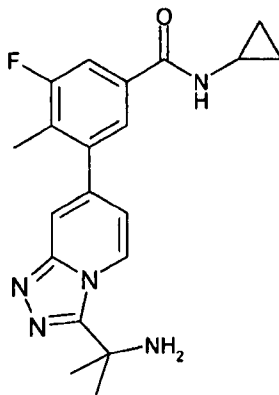
3-[3-(1-Amino-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide

15 Obtained as an off-white solid (45%) from Intermediate 23 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (*m/z*): 350 (*M*+1)⁺.

20 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.61-0.67 (m, 2H), 0.85-0.92 (m, 2H), 1.80 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.87-2.98 (m, 1H), 6.44 (brs, 1H), 6.75 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 9.05 (d, *J*=9.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 35



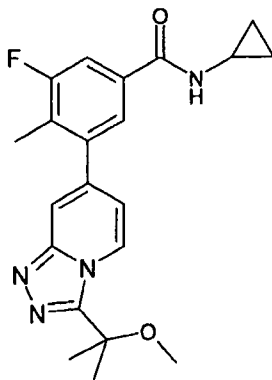
3-[3-(1-Amino-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

Obtained as a beige solid (45%) from Intermediate 23 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 367 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.62-0.67 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 1H), 6.40 (brs, 1H), 6.73 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 9.03 (d, *J*=9.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 36



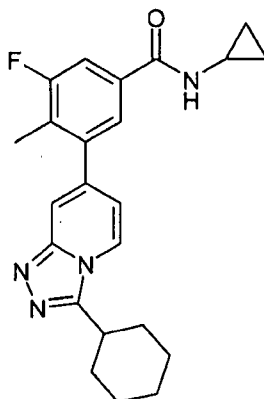
N-Cyclopropyl-3-[3-(1-methoxy-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide

Obtained as an off-white solid (40%) from Intermediate 24 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 383 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.61-0.67 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 2H), 1.84 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.87-2.95 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 6.34 (bs, 1H), 6.82 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.51 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.57 (d, $J=9.0$ Hz, 1H).

5 **EXAMPLE 37**

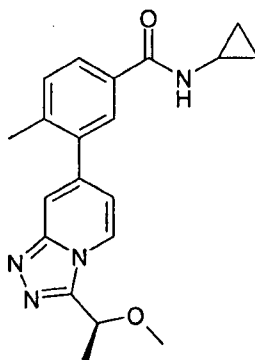


3-(3-Cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

Obtained as an off-white solid (76%) from Intermediate 25 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 393 (M+1)⁺.
¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.61-0.68 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 2H), 1.40-1.54 (m, 2H), 1.79-2.03 (m, 6H), 2.11-2.16 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 1H), 2.99-3.15 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.78 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.50 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.99 (d, $J=9.0$ Hz, 1H).

EXAMPLE 38



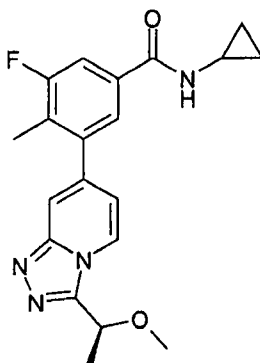
N-Cyclopropyl-3-{3-[(1S)-1-methoxyethyl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl}-4-methylbenzamide

Obtained as a white solid (34%) from Intermediate 26 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 351 (M+1)⁺.

- 5 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.61-0.66 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.77 (d, J=6.0 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 5.18 (q, J=6.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.83 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.70 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J=6.0 Hz, 1H).

10 EXAMPLE 39



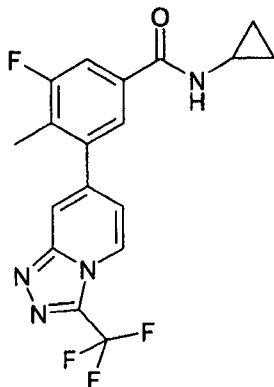
***N*-Cyclopropyl-3-fluoro-5-{3-[(1*S*)-1-methoxyethyl][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl}-4-methylbenzamide**

- 15 Obtained as a white solid (38%) from Intermediate 26 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 351 (M+1)⁺.

- 20 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.62-0.67 (m, 2H), 0.85-0.92 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.77 (d, J=6.0 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 5.17 (q, J=6.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.80 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.41 (d, J=9.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 40



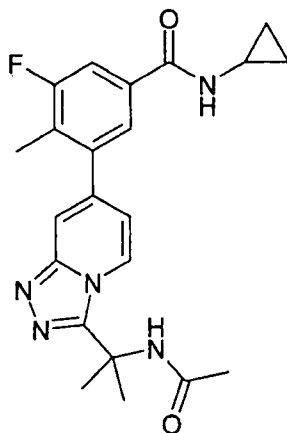
***N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(trifluoromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide**

Obtained as a beige solid (50%) from Intermediate 27 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (*m/z*): 421 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.61-0.69 (m, 2H), 0.84-0.95 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.88-2.98 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=6.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 41



3-{3-[1-(Acetylamino)-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl}-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

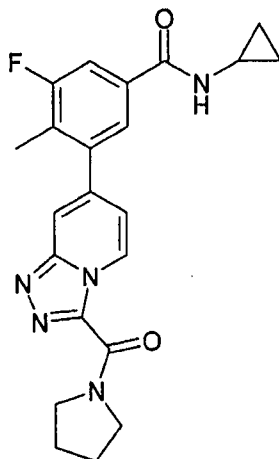
To a solution of Example 35 (0.20g, 0.55 mmol) in dichloromethane (3 mL) under argon atmosphere was added triethylamine (0.15 mL, 0.73 mmol) and acetic anhydride (0.078 mL, 0.82 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 hours, washed with water and an aqueous saturated solution of ammonium chloride, extracted with dichloromethane and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude was purified by reverse

phase chromatography on a C18 cartridge eluting with water/acetonitrile:methanol (1:1), using a gradient from 100% water to 100% acetonitrile:methanol (1:1), to yield the title compound (47%) as a white solid.

5 LRMS (m/z): 410 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CD₃OD): 0.61-0.66 (m, 2H), 0.78-0.84 (m, 2H), 1.87 (s, 6H), 1.96 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.82-2.89 (m, 1H), 7.05 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.51 (d, J=9.0 Hz, 1H).

10 EXAMPLE 42



N-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]benzamide

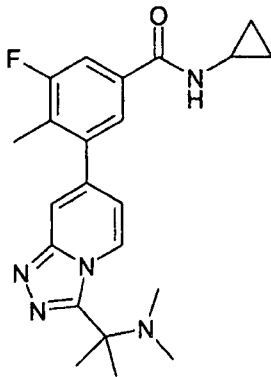
Obtained as a white solid (30%) from Intermediate 28 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 408 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.62-0.68 (m, 2H), 0.86-0.93 (m, 2H), 1.97-2.14 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 1H), 3.79 (t, J=7.0 Hz, 2H), 4.31 (t, J=7.0 Hz, 2H), 6.30-6.36 (brs, 1H), 6.96 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 9.44 (d, J=9.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 43

82



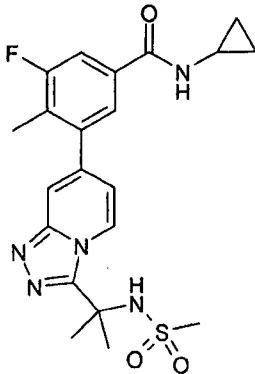
N-Cyclopropyl-3-{3-[1-(dimethylamino)-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide

To a solution of Example 35 (0.27 g, 0.73 mmol) in dichloroethane (3 mL) under argon atmosphere was added formaldehyde (0.067 mL, 0.89 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (0.28 g, 1.28 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. A saturated aqueous sodium bicarbonate solution was added and it was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude was purified by reverse phase chromatography on a C18 cartridge eluting with water/acetonitrile:methanol (1:1), using a gradient from 100% water to 100% acetonitrile:methanol (1:1), to yield the title compound (39%) as a white solid.

LRMS (m/z): 396 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.60-0.67 (m, 2H), 0.85-0.92 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 1H), 6.59 (brs, 1H), 6.72 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.96 (d, J=9.0 Hz, 1H).

EXAMPLE 44



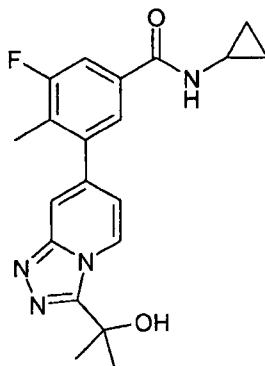
***N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-(3-{1-methyl-1-[(methanesulfonyl)amino]ethyl}[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)benzamide**

To a solution of Example 35 (0.20 g, 0.54 mmol) in dichloromethane (5 mL) under argon atmosphere was added triethylamine (0.152 mL, 1.09 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.063 mL, 0.82 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. More triethylamine (0.152 mL, 1.09 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.063 mL, 0.82 mmol) were added and the mixture stirred at room temperature for one additional night. The mixture was washed with saturated aqueous ammonium chloride (1 mL) and water (2 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was concentrated and purified by reverse phase chromatography on a C18 cartridge eluting with water/acetonitrile:methanol (1:1), using a gradient from 100% water to 100% acetonitrile:methanol (1:1), to yield the title compound (17%) as a white solid.

LRMS (*m/z*): 446 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CD₃OD): 0.54-0.71 (m, 2H), 0.72-0.86 (m, *J*=5.8 Hz, 2H), 1.96 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.85 (brs, 1H), 3.06 (s, 3H), 7.04-7.17 (m, 1H), 7.54-7.82 (m, 3H), 8.85 (brs, 1H).

EXAMPLE 45



***N*-Cyclopropyl-3-fluoro-5-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide**

a) *N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-[1-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide

Obtained as a solid (42%) from Intermediate 33 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (*m/z*): 453 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.57-0.75 (m, 2H), 0.79-0.96 (m, 2H), 1.38-1.66 (m, 6H), 1.84 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.79-3.04 (m, 1H), 3.22-3.45 (m, 1H), 3.74-3.93 (m, 1H), 4.46-4.61 (m, 1H), 6.68-6.88 (m, 2H), 7.43-7.57 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.59 (d, $J=7.4$ Hz, 1H).

5

b) N-Cyclopropyl-3-fluoro-5-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide

To a solution of *N*-cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-[1-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)ethyl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]benzamide (0.065 g, 0.14 mmol) in methanol (1 mL) was added 4-methylbenzenesulfonic acid hydrate (0.010 mg, 0.06 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours, the solvent was concentrated under reduced pressure and the oil obtained was dissolved in ethyl acetate. The organic layer was washed with an aqueous solution of sodium bicarbonate and brine, dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated. The crude was treated with diethyl ether to obtain the title compound (78%) as a solid.

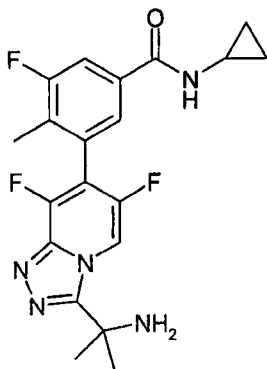
15

LRMS (m/z): 369 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ (CD₃OD): 0.51-0.66 (m, 2H), 0.69-0.85 (m, 2H), 1.76 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.81-2.99 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.09 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.66-7.77 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.59 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J=7.1$ Hz, 1H).

20

EXAMPLE 46



25 3-[3-(1-Amino-1-methylethyl)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

a) *tert*-Butyl [1-(7-[5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluoro-2-methylphenyl]-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-1-methylethyl]carbamate

Obtained as a white solid (40%) from Intermediate 34 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 468 (M+1)⁺.

5 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.52-0.60 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H), 1.21 (brs, 9H), 1.73 (d, $J=3.6$ Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.74-2.91 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.80 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J=4.1$ Hz, 1H).

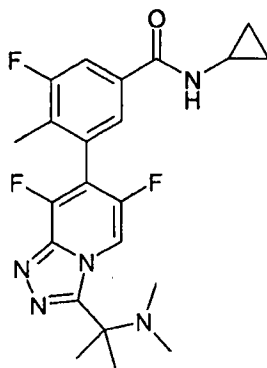
10 b) 3-[3-(1-Amino-1-methylethyl)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-cyclo-propyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

To a solution of *tert*-butyl [1-(7-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluoro-2-methyl-phenyl}[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-1-methylethyl]carbamate (0.160 g, 0.28 mmol) in tetrahydrofuran (2.5 mL) was added concentrated hydrochloric acid (2.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 90 min, it was neutralised with aqueous potassium carbonate until basic pH and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried with a phase separator and concentrated under reduced pressure. The crude was purified with silica C18 chromatography eluting with acetonitrile/water, using a gradient from 5 % to 70% of acetonitrile to yield the title compound (0.114 g, 41%) as a yellow solid.

20 LRMS (m/z): 404 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.69 (brs, 2H), 0.91 (brs, 2H), 1.83 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.96 (brs, 1H), 7.09 (brs, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.68 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 9.13 (s, 1H).

EXAMPLE 47



25

***N*-Cyclopropyl-3-[3-[1-(dimethylamino)-1-methylethyl]-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide**

To a suspension of Example 46 (0.129 g, 0.32 mmol) in dichloroethane (3 mL) were sequentially added paraformaldehyde (0.052 mL, 0.69 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (0.170 g, 0.8 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. Aqueous saturated sodium bicarbonate was added and it was
5 extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by silica C18 chromatography eluting with acetonitrile:methanol (1:1)/water, using a gradient from 0% to 100% of acetonitrile:methanol (1:1) to yield the title compound (0.134 g, 54%) as a white solid.

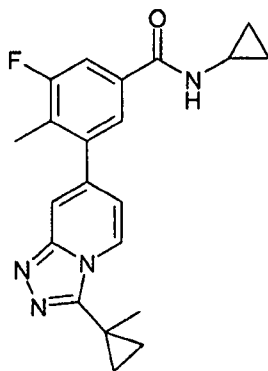
10

LRMS (m/z): 432 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.52-0.70 (m, 2H), 0.79-0.97 (m, 2H), 1.63 (d, J=4.9 Hz, 6H), 2.11-2.29 (m, 9H), 2.77-3.02 (m, 1H), 6.61 (brs, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.88-8.99 (m, 1H).

15

EXAMPLE 48



***N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(1-methylcyclopropyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]benzamide**

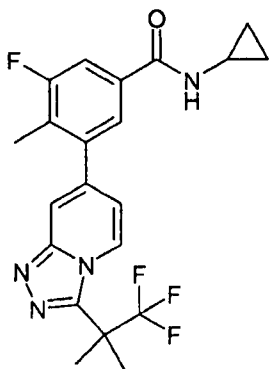
20 Obtained as a beige solid (70%) from Intermediate 5 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 401 (M+1)⁺.

25 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.55-0.71 (m, 2H), 0.80-0.95 (m, 2H), 0.96-1.07 (m, 2H), 1.14-1.31 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.84-3.00 (m, 1H), 6.46 (brs, 1H), 6.84 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.40-7.56 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.22 (d, J=7.1 Hz, 1H).

EXAMPLE 49

93



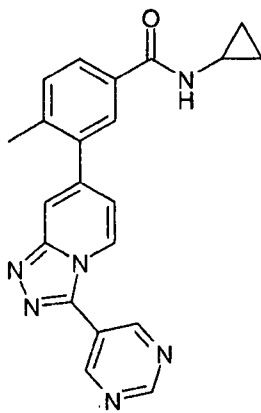
**N-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]pyridin-7-yl]benzamide**

Obtained as a beige solid (50%) from Intermediate 35 and Intermediate 12 following the
5 experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 421 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.63 (brs, 2H), 0.80-0.96 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 2.27 (s, 3H),
2.81-2.99 (m, 1H), 6.33 (brs, 1H), 6.85 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.41-7.56 (m, 2H), 7.72 (s,
10 1H), 8.32 (d, J=7.4 Hz, 1H).

EXAMPLE 50



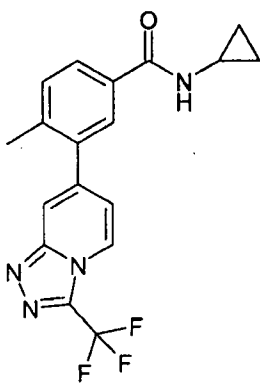
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-pyrimidin-5-yl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide

Obtained as a solid (22%) from Intermediate 36 and Intermediate 11 following the
15 experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 371 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.54-0.73 (m, 2H), 0.80-0.99 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.80-3.05 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65-7.85 (m, 3H), 8.33 (d, J=7.1 Hz, 1H), 9.31 (s, 2H), 9.40 (s, 1H).

5 EXAMPLE 51



N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(trifluoromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]benzamide

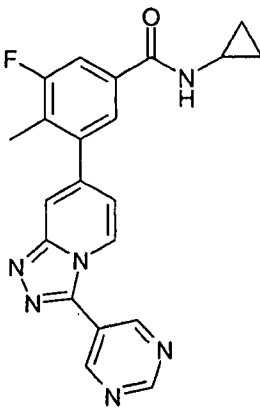
Obtained as a beige solid (22%) from Intermediate 27 and Intermediate 11 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 361 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.64 (brs, 2H), 0.86 (brs, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.91 (brs, 1H), 6.74 (brs, 2H), 7.11 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68-7.88 (m, 2H), 8.27 (d, J=6.6 Hz, 1H).

15

EXAMPLE 52



N-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-(3-pyrimidin-5-yl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)benzamide

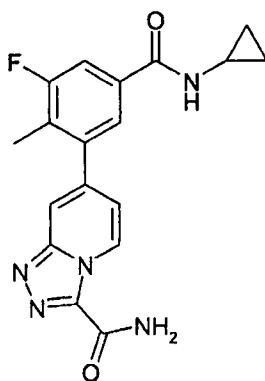
20

Obtained as a solid (34%) from Intermediate 36 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 389 (M+1)⁺.

5 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.57-0.76 (m, 2H), 0.81-1.00 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.81-3.05 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.00 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.44-7.63 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.4 Hz, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.42 (s, 1H).

EXAMPLE 53



7-{5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluoro-2-methylphenyl}[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-3-carboxamide

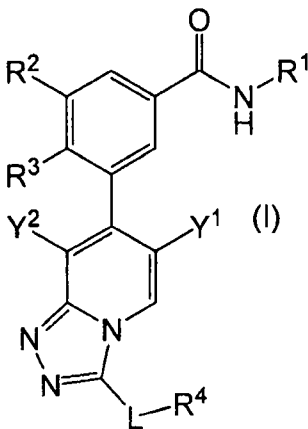
Obtained as a white solid (20%) from Intermediate 37 and Intermediate 12 following the experimental procedure described for the synthesis of Example 1.

LRMS (m/z): 354 (M+1)⁺.

15 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 0.46-0.62 (m, 2H), 0.64-0.79 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.86 (brs, 1H), 7.28 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.61-7.82 (m, 2H), 8.03 (s, 2H), 8.55 (brs, 2H), 9.27 (d, J=7.1 Hz, 1H).

CLAIMS

1. A compound of formula (I)



wherein

R^1 is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl group, C_{3-7} cycloalkyl and $-(CH_2)_{(1-3)}-C_{3-7}$ cycloalkyl)

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen atoms and halogen atoms

R^3 is selected from the group consisting of methyl groups and halogen atoms

L is selected from the group consisting of a direct bond, $-(CR_aR_b)_{(1-2)}-$, $-CO-$, $-S-$, $-O-$, $-(CR_aR_b)_{(0-1)}-NH-CO-$, $-CO-NH-(CR_aR_b)_{(0-1)}-$, $-(CR_aR_b)_{(0-1)}-NH-SO_2-$, $-(CR_aR_b)_{(0-1)}-N(R^5)-$ and $-N(R^5)-(CR_aR_b)_{(0-1)}-$; wherein R_a , R_b and R^5 independently are selected from the group consisting of hydrogen atoms and C_{1-4} alkyl groups,

R^4 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, hydroxy, C_{1-4} alkoxy group, C_{1-4} alkyl groups optionally substituted with fluorine atoms, C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with fluorine atoms or with C_{1-4} alkyl groups, C_{5-14} aryl groups which are optionally substituted with halogen atoms or with groups selected from C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl and difluoromethyl, or 5 to 14-membered heteroaryl groups containing at least one heteroatom selected from N, O and S which heteroaryl groups are optionally substituted with halogen atoms or with groups selected from C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl and difluoromethyl; or 3 to 7 membered heterocyclic groups containing at least one heteroatom selected from N, O and S, which heterocyclic groups are optionally substituted with C_{1-4} alkyl groups,

Y^1 and Y^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen atoms, fluorine and chlorine atoms

and pharmaceutically acceptable salts and N-oxides thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein $-L-R^4$ represents a saturated, nitrogen-containing, 3-7 membered heterocyclic ring linked to the carbon atom of the triazolo ring through a nitrogen atom, which 3-7 membered heterocyclic ring comprises 1 or 2 nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen atoms and is optionally substituted with C_{1-4} alkyl groups.
3. A compound according to claim 1 wherein:
- R^1 is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl group, C_{3-7} cycloalkyl and $-(CH_2)_{(1-3)}-C_{3-7}$ cycloalkyl)
- R^2 is selected from the group consisting of hydrogen atoms and halogen atoms
- R^3 is selected from the group consisting of methyl groups and halogen atoms
- L is selected from the group consisting of $-(CH_2)_{(0-2)}-$, $-S-$, $-O-$ and $-NR^5-(CH_2)_{(0-1)}-$;
- wherein R^5 is selected from the group consisting of hydrogen atoms and C_{1-4} alkyl groups
- R^4 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, C_{1-4} alkyl groups optionally substituted with fluorine atoms, C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with fluorine atoms or with C_{1-4} alkyl groups, C_{5-14} aryl groups which are optionally substituted with halogen atoms or with groups selected from C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl and difluoromethyl or 5 to 14-membered heteroaryl groups containing at least one heteroatom selected from N, O and S which heteroaryl groups are optionally substituted with halogen atoms or with groups selected from C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl and difluoromethyl;
- or $-L-R^4$ represents a saturated, nitrogen-containing, 3-7 membered heterocyclic ring linked to the carbon atom of the triazolo ring through a nitrogen atom, which 3-7 membered heterocyclic ring comprises 1 or 2 nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen atoms and is optionally substituted with C_{1-4} alkyl groups;
- Y^1 and Y^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen atoms, fluorine and chlorine atoms.
4. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^1 is selected from the group consisting of C_{3-6} cycloalkyl and $-(CH_2)_{(1-3)}-C_{3-6}$ cycloalkyl.
5. A compound according to claim 4 wherein R^1 represents a C_{3-4} cycloalkyl.

6. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^2 represents a hydrogen atom or a fluorine atom.
7. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^3 is a methyl group.
8. A compound according to any one of claims 1 and 3-7 wherein L is a direct bond and R^4 is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl groups, C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with a methyl group and a C_{5-6} aryl group which is optionally substituted with halogen atoms.
9. A compound according to claim 8 wherein R^4 is selected from the group consisting of branched C_{3-4} alkyl groups and a phenyl group which is optionally substituted with a chlorine or fluorine atoms.
10. A compound according to any one of the preceding claims wherein Y^1 and Y^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen atom and fluorine atom.
11. A compound according to any one of claims 1 and 3-10 wherein R^1 represents a cyclopropyl group, R^2 is selected from hydrogen atom and fluorine atom, R^3 represents a methyl group, L is a direct bond, R^4 is selected from the group consisting of branched C_{3-4} alkyl groups or a phenyl group which is optionally substituted with a chlorine or fluorine atoms and Y^1 and Y^2 are independently selected from hydrogen atom and fluorine atom.
12. A compound according to claim 1 which is one of:
 - 3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
 - N*-Cyclopropyl-3-(3-isopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide
 - N*-Cyclopropyl-3-(3-cyclopropyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide
 - N*-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-(1-methylcyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)benzamide
 - 3-(3-Cyclobutyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
 - 3-(3-(2-Chlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide

- N*-Cyclopropyl-3-(3-(cyclopropylmethylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide
- 3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-(cyclopropylmethyl)-4-methylbenzamide
- 5 3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-4-chloro-*N*-cyclopropylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-[3-(2-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide
- 10 *N*-Cyclopropyl-3-[3-(2,6-difluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-[3-(2,6-dichlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-[3-(2,6-dichlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 15 *N*-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-morpholin-4-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-benzamide
- N*-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-pyrrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-benzamide
- N*-Cyclopropyl-3-[3-(cyclopropylmethylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 20 3-(3-*tert*-Butyl-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- 3-(3-*tert*-Butyl-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 25 3-(3-*tert*-Butyl-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- 3-(3-*tert*-Butyl-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-(6,8-difluoro-3-isopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 30 *N*-cyclopropyl-3-(3-cyclopropyl-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 3-(3-(2-Chlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

- 3-[3-(3-Chloropyridin-4-yl)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N-Cyclopropyl-3-[6,8-difluoro-3-(2-methylpyridin-3-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 5 N-cyclopropyl-3-(3-cyclopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N-cyclopropyl-3-fluoro-5-(3-isopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-4-methylbenzamide
- 10 3-(3-Cyclobutyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 3-[3-(3-Chloropyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- 3-[3-(3-Chloropyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 15 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]benzamide
- N-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]benzamide
- 20 3-[3-(1-Amino-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide
- 3-[3-(1-Amino-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N-Cyclopropyl-3-[3-(1-methoxy-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 25 3-(3-Cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N-Cyclopropyl-3-[3-[(1S)-1-methoxyethyl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide
- N-Cyclopropyl-3-fluoro-5-[3-[(1S)-1-methoxyethyl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide
- 30 N-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(trifluoromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]benzamide
- 3-[3-[1-(Acetylamino)-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide

- N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide
- N*-Cyclopropyl-3-{3-[1-(dimethylamino)-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl}-5-fluoro-4-methylbenzamide
- 5

N-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-(3-{1-methyl-1-[(methylsulfonyl)amino]ethyl}[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)benzamide
- N*-Cyclopropyl-3-fluoro-5-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-4-methylbenzamide
- 10

3-[3-(1-Amino-1-methylethyl)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-*N*-cyclopropyl-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-{3-[1-(dimethylamino)-1-methylethyl]-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]pyridin-7-yl}-5-fluoro-4-methylbenzamide
- N*-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(1-methylcyclopropyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide
- 15

N-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide
- N*-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-pyrimidin-5-yl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)benzamide
- N*-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(trifluoromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]benzamide
- 20

N-Cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-(3-pyrimidin-5-yl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)benzamide
- 7-{5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluoro-2-methylphenyl}[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridine-3-carboxamide.
- 25 13. A compound according to any of the preceding claims for use in the treatment of the human or animal body.
14. A compound according to any one of claims 1 to 12 for use in the treatment of a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of the p38
- 30 mitogen-activated protein kinase.
15. A compound according to claim 14 wherein the pathological condition or disease is rheumatoid arthritis, ischemia-reperfusion injury, cerebral focal ischemia, acute coronary syndrome, COPD, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, adult

respiratory distress syndrome, osteoporosis, Alzheimer's disease, rheumatoid spondylitis, psoriasis, atherosclerosis, osteoarthritis or multiple myeloma.

- 5 16. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 12 in admixture with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
- 10 17. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 12 in the manufacture of a medicament for the treatment of a pathological condition or disease as defined in any of claims 14 or 15.
18. A method for treating a subject afflicted with a pathological condition or disease as defined in any of claims 14 or 15, which comprises administering to said subject an effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 12.
- 15 19. A combination product comprising:
- (i) a compound according to any one of claims 1 to 12; and
 - (ii) another compound selected from (1) antagonists of M3 muscarinic receptors, (2) β 2-agonists, (3) PDE4 inhibitors, (4) corticosteroids, (5) leukotriene D4 antagonists, (6) inhibitors of egfr-kinase, (7) antagonists of the A2B adenosine receptor, (8) NK1 receptor agonists, (9) CRTh2 antagonists, (10) syk kinase inhibitors, (11) CCR3 antagonists, (12) VLA-4 antagonists and (13) a DMARD (disease modifying antirheumatic drug)
- 20 for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of the human or animal body.
- 25

Nuevos derivados de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la proteína-quinasa p38 activada por mitógenos.

5 Las proteína-quinasas activadas por mitógenos (abreviadamente en lo sucesivo MAPK por la expresión inglesa *Mitogen-Activated Protein Kinases*) son enzimas conservadas evolutivamente que traducen señales de membrana en respuesta a la expresión de genes. En mamíferos se pueden distinguir cuatro familias de MAPK: quinasas
10 relacionadas con señales extracelulares (ERK1/2), quinasas aminoterminales de Jun (JNK1/2/3), proteínas p38 (alfa, beta, gamma y delta) y ERK5. La regulación de estas proteínas es ejercida por una cascada de tres etapas compuesta por MAPK, MAPK quinasa y MAPK quinasa-quinasa.

15 La MAPK denominada p38 se identificó originalmente como la diana de los fármacos anti-inflamatorios supresores de citoquinas (abreviadamente en lo sucesivo CSAID por la expresión inglesa *Cytokine Suppressive Anti-inflammatory Drugs*), que tiene un papel central en la transducción de señales que conduce a la producción de TNF-alfa y otras citoquinas (Lee et al, 1984). La p38 es activada por fosforilación en Thr en Tyr por MKK3,
20 MKK4 o MKK6 (Kyriakis y Avruch, 2001) en respuesta al estrés y los estímulos pro-inflamatorios. A su vez, la p38 fosforila sus efectores en los residuos de Ser y Thr, a saber las proteína-quinasas fosfatasas y los factores de transcripción, tales como ATF-2, MEF2, MAPKAPK2, MSK1/2 o MNK1/2. En conjunto esta cascada de activación da como resultado el control de la expresión de genes a través de cuatro diferentes mecanismos:
25 activación de factores de transcripción; estabilización de mRNA; traducción de mRNA; y fosforilación de histonas en los sitios de unión NF-kB de la cromatina (Shi y Gaestel, 2002; Sacanni et al, 2001).

Hay cuatro diferentes isoformas de p38 codificadas por genes separados: p38 alfa, beta,
30 gama y delta, mostrando cada una de ellas un modelo distinto de expresión en tejidos. Tal como se determina por los niveles de mRNA y proteínas (Beardmore et al, 2005; Wang et al, 1997), p38 alfa y beta se expresan ubicuamente, siendo la expresión de la p38 beta más relevante en los tejidos del sistema nervioso central (SNC) (cerebro, córtex, cerebelo, hipocampo, etc.). La expresión de p38 gamma es más prominente en el músculo
35 esquelético, mientras que la p38 delta se localiza principalmente en el corazón, riñón, pulmón y glándulas supra-renales. Al nivel celular, las p38 alfa y delta parecen ser las isoformas más relevantes en las células inmunes (monocitos, macrófagos, neutrófilos y células T) (Hale et al, 1999). La inhibición farmacológica con inhibidores específicos de p38 alfa/beta, así como los estudios de señalización como dianas de genes han indicado
40 que la p38 alfa es la isoforma que regula las respuestas inflamatorias más probablemente

a través de su sustrato situado aguas abajo (hacia el extremo 3') MAPKAP-K2 (Kotlyarov et al, 1999). Análogamente, esta isoforma es necesaria en el desarrollo embrionario temprano puesto que ratones con p38 alfa KO (inactivado) mueren el día 12,5 del embrión debido a insuficiencia placentar y a defectos vasculares (Allen et al, 2000; Tamura et al, 2000; Adams et al, 2000), un fenotipo que también se reproduce en ratones con MKK3/MKK6 doble KO (Branch et al, 2003). En contraste, los ratones con p38 beta, gamma y delta inactivados no muestran deficiencias en el desarrollo (Beardmore et al 2005; Sabio et al, 2005). Los ratones con p38 beta KO parecen responder similarmente a estímulos pro-inflamatorios (LPS) como los controles de tipo natural, lo que indica que esta isoforma no tiene una función en la inflamación (Beardmore et al 2005).

La contribución de la vía de la MAPK p38 a la inflamación ha sido estudiada tanto *in vitro* como *in vivo* empleando diferentes series químicas de inhibidores de p38 (Pargellis y Regan, 2003; Kumar et al, 2003). La molécula inhibidora más ampliamente usada, SB203580, es, de hecho, un doble inhibidor de p38 alfa/beta. La inhibición de p38 anula la liberación de TNF-alfa, así como otras citoquinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6 e IL-8, en PBMC, sangre completa o la línea celular monocítica humana THP-1.

En virtud de la implicación de p38 en la producción de TNF-alfa, los inhibidores de p38 se han ensayado en modelos de animales con enfermedades en las cuales el TNF-alfa tiene un papel patofisiológico. La inhibición de p38 disminuye la artritis inducida por colágeno en muridos y la gravedad de la artritis inducida por coadyuvantes en ratas (Pargellis y Regan, 2003). Además, los inhibidores de p38 también mejoran la resorción ósea en modelos de animales con artritis, debido probablemente a la implicación de la MAPK p38 en la diferenciación de osteoclastos. La inhibición de p38 atenúa la respuesta inflamatoria en un modelo de muridos de la enfermedad de Crohn y disminuye la producción de TNF-alfa en biopsias de pacientes humanos con la enfermedad de Crohn (Hollenbach et al 2005; Waetzig et al, 2002). Debido al uso exclusivo de la vía de p38 por los neutrófilos, la p38 también ha sido considerada una diana para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Nick et al, 2002). La inhibición de p38 reduce la neutrofilia, las citoquinas inflamatorias, la MMP-9 y la fibrosis pulmonar (Underwood et al, 2000). En modelos de irradiación de piel, la inhibición de p38 protege la epidermis contra la exposición a la radiación ultravioleta aguda bloqueando la apoptosis y las respuestas inflamatorias (Hildesheim et al, 2004). La inhibición de p38 también invierte los defectos hematopoyéticos en la médula ósea de pacientes con síndromes mielodisplásicos, en los que la sobre-producción de TNF-alfa tiene un papel patofisiológico (Katsoulidis et al, 2005).

En los procesos malignos hematopoyéticos, un estudio ha puesto de manifiesto que los inhibidores de p38 pueden bloquear la proliferación de células de mieloma múltiple

inhibiendo la producción de IL-6 y VEGF en las células estromales de la médula ósea (Hideshima et al, 2002).

La p38 está implicada en mecanismos celulares claves, tales como apoptosis, fibrosis e hipertrofia celular, que son comunes a las patologías cardíaca y vascular. La inhibición farmacológica de p38 ha demostrado ser útil en la mejora de la lesión por isquemia-reperfusión, la isquemia focal cerebral, el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardíaca crónica y la remodelación posterior al infarto de miocardio (See et al, 2004).

Se ha descrito que la inhibición experimental de p38 es eficaz en la reducción del dolor en modelos animales de neuropatías que se basan en la expresión de COX-2 y en la producción de TNF-alfa por células gliales (Schafers et al, 2003; Jin et al, 2003; Tsuda et al, 2004).

Por tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en la profilaxis o tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que la quinasa p38 desempeñe una función incluyendo estados causados por una producción excesiva o no regulada de citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo, por ejemplo, la producción excesiva o no regulada de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 en un ser humano u otro animal. La invención se extiende a dicho uso y al uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades o trastornos mediados por citoquinas. Además, la invención se extiende a la administración a un ser humano de una cantidad eficaz de un inhibidor de p38 para tratar dicha enfermedad o trastorno.

Las enfermedades o trastornos en los cuales la quinasa p38 desempeña una función bien directamente o bien vía citoquinas pro-inflamatorias incluyendo las citoquinas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 incluyen sin limitación: enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos óseos destructivos, trastornos neoplásicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedades virales, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, trastornos relacionados con la angiogénesis, y trastornos relacionados con el dolor.

Las enfermedades autoinmunes que pueden impedirse o tratarse incluyen, aunque sin limitación: artritis reumatoide, artropatía psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad inflamatoria intestinal, tal como colitis ulcerante y enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa autoinmune crónica, miastenia grave o enfermedad de Addison.

Las enfermedades inmunes e inflamatorias que pueden impedirse o tratarse incluyen ,
aunque sin limitación: asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis aguda
o crónica, enfermedad de injerto frente al hospedante, síndrome de Behcet, estados
inflamatorios de los ojos, tales como conjuntivitis y uveitis, psoriasis, dermatitis por
5 contacto, dermatitis atópica, sarcoidosis, gota, piresis, rechazo de transplantes, rinitis
alérgica y conjuntivitis alérgica.

Las enfermedades cardiovasculares que pueden impedirse o tratarse incluyen, aunque sin
limitación: lesión por isquemia-reperfusión, isquemia cerebral focal, síndrome coronario
10 agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, miocarditis, aterosclerosis,
vasculitis y reestenosis.

Los trastornos óseos destructivos que pueden impedirse o tratarse incluyen, aunque sin
limitación: osteoporosis, osteoartritis y trastornos de huesos múltiples relacionados con el
15 mieloma.

Los trastornos neoplásicos que pueden impedirse o tratarse incluyen, aunque sin
limitación: tumores sólidos, tales como sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico y
procesos malignos hematopoyéticos, tales como leucemia mielógena aguda o crónica y
20 mieloma múltiple.

Las enfermedades neurodegenerativas que pueden impedirse o tratarse incluyen, aunque
sin limitación: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad
neurodegenerativa causada por lesión traumática o enfermedad de Huntington.

25 Las enfermedades virales que pueden impedirse o tratarse incluyen, aunque sin
limitación: infección por el virus de la hepatitis (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y
hepatitis C), infección por el VIH, infección por el virus de Epstein-Barr, retinitis por
citomegalovirus (CMV), síndrome respiratorio agudo grave (en lo sucesivo
30 abreviadamente SARS por la expresión inglesa *Severe Acute Respiratory Syndrome*) o
infección por el virus A de la gripe aviar.

Las enfermedades infecciosas que pueden impedirse o tratarse incluyen, aunque sin
limitación: septicemia, choque septicémico, choque endotóxico, septicemia gram-negativa,
35 síndrome del choque tóxico, shigellosis o paludismo cerebral.

Los trastornos relacionados con la angiogénesis que pueden impedirse o tratarse
incluyen, aunque sin limitación: hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración
macular o retinopatía diabética.

40

Trastornos relacionados con el dolor que pueden impedirse o tratarse incluyen, aunque sin limitación: dolor neuropático, (tal como neuropatía diabética, neuralgia posherpética o neuralgia del trigémino), dolor relacionado con cáncer, dolor crónico (tal como síndrome de lumbalgia) y dolor inflamatorio.

5

Otros diversos trastornos o enfermedades que pueden impedirse o tratarse incluyen, aunque sin limitación: síndrome mielodisplásico, caquexia, endometriosis, lesiones cutáneas agudas, tal como eritema solar, y cicatrización de heridas.

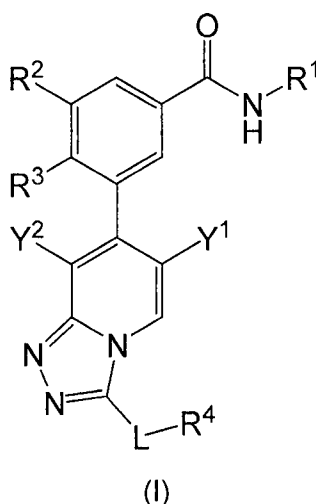
- 10 En vista de los efectos fisiológicos mediados por la inhibición de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos, recientemente se han descrito diversos compuestos para el tratamiento o prevención de: artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, osteoporosis, enfermedades
- 15 neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, osteoartritis, mieloma múltiple. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 99/01449, WO 00/63204, WO 01/01986, WO 01/29042, WO 02/046184, WO 02/058695, WO 02/072576, WO 02/072579, WO 03/008413, WO 03/033502, WO 03/087087, WO 03/097062, WO 03/103590, WO 2004/010995, WO 2004/014900, WO 2004/020438, WO
- 20 2004/020440, WO 2005/018624, WO 2005/032551, WO 2005/073219.

- Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida son nuevos y potentes inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos y por tanto pueden ser usados en el tratamiento o prevención de estas
- 25 enfermedades.

- Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un método para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para
- 30 el tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de ser mejorados por la inhibición de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos; y métodos para el tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de mejorar por la inhibición de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos, que comprende administrar los compuestos de la invención a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

35

Por lo tanto, la presente invención se refiere a nuevos derivados de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida de fórmula (I).



en donde:

- R^1 se selecciona del grupo que consiste en grupo alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} y $-(CH_2)_{(1-3)}$ -
 5 cicloalquilo C_{3-7} ;
 R^2 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de halógeno;
 R^3 se selecciona del grupo que consiste en grupos metilo y átomos de halógeno;
 L se selecciona del grupo que consiste en enlace directo, $-(CR_aR_b)_{(1-2)}$ -, $-CO-$, $-S-$, $-O-$, $-(CR_aR_b)_{(0-1)}-NH-CO-$, $-CO-NH-(CR_aR_b)_{(0-1)}$ -, $-(CR_aR_b)_{(0-1)}-NH-SO_2-$, $-(CR_aR_b)_{(0-1)}-N(R^5)-$ y $-$
 10 $N(R^5)-(CR_aR_b)_{(0-1)}$ -, en donde R_a , R_b y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} ;
 R^4 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, hidroxilo, grupos alcoxi C_{1-4} , grupos alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con átomos de flúor, grupos cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituidos con átomos de flúor o grupos alquilo C_{1-4} , grupos arilo C_{5-14}
 15 que están opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o con grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , trifluorometilo y difluorometilo, o grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, cuyos grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o con grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , trifluorometilo y difluorometilo; o grupos heterocíclicos de 3
 20 a 7 miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, estando dichos grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con grupos alquilo C_{1-4} ;
 Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de flúor y átomos de cloro;
 y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

25

Como se usa en la presente memoria el término alquilo C_{1-4} abarca radicales hidrocarbonados lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los sustituyentes preferidos de los grupos alquilo son átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

30

Ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec.butilo y terc.butilo.

Como se usa en la presente memoria el término alcoxi C_{1-4} abarca opcionalmente radicales hidrocarbonados lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec.butoxi y terc.butoxi.

Como se usa en la presente memoria, el término cicloalquilo abarca radicales carbocíclicos saturados y, salvo especificación contraria, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 5 átomos de carbono y más preferiblemente de 3 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Cuando un radical cicloalquilo lleva 2 ó más sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes preferidos de los grupos cicloalquilo son átomos de halógeno y grupos metilo.

Como se usa en la presente memoria la expresión radical arilo abarca típicamente un radical arilo C_5-C_{14} monocíclico o policíclico, tal como fenilo o naftilo, antranilo o fenantrilo. El preferido es fenilo. Cuando un radical arilo lleva 2 o más sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en la presente memoria, la expresión radical heteroarilo abarca típicamente un sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede constar de un solo anillo o de dos o más anillos condensados en donde al menos un anillo contiene un heteroátomo. Preferiblemente, un radical heteroarilo es de un solo anillo de 5 a 6 miembros.

Ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo y pirazolilo. Los preferidos son piridilo, tienilo, furanilo, piridazinilo, pirimidinilo y quinolilo.

Cuando un radical heteroarilo lleva 2 o más sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en la presente memoria, la expresión grupo heterocíclico abarca típicamente un anillo carbocíclico C_3-C_7 no aromático, saturado o insaturado, tal como un radical de 5,

6 ó 7 miembros, en el cual uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3 de los átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2, están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Los preferidos son los radicales heterociclilo saturados. Un radical heterocíclico puede constar de un solo anillo o de dos o más anillos condensados en donde al menos un anillo
5 contiene un heteroátomo. Cuando un radical heterociclilo lleva 2 o más sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo,
10 pirazolilo, tetrazolilo, cromanilo, isocromanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, azaridinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo y 3-aza-tetrahidrofuranilo. Cuando un radical heterociclilo lleva 2 ó más sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en la presente memoria, la expresión átomo de halógeno abarca átomos de
15 cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, más preferiblemente cloro o flúor. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

Como se usa en la presente memoria, la expresión sal farmacéuticamente aceptable
20 abarca sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico,
25 bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) y de metal alcalino-térreo (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquil-aminas, arilalquil-aminas y aminas heterocíclicas.

30 Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario en donde un equivalente de un anión (X-) está asociado con la carga positiva del átomo de N. X- puede ser un anión de diversos ácidos minerales, tales como por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato,
35 tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X- es preferiblemente un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente X- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

212

Como se usa en la presente memoria, un N-óxido se forma a partir de las aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente oxidante convencional.

En una realización de la presente invención, $-L-R^4$ representa un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros, que contiene nitrógeno, y que está unido al átomo de carbono del anillo de triazolo por medio de un átomo de nitrógeno, comprendiendo dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 0 ó 1 átomos de oxígeno, y está opcionalmente sustituido con grupos alquilo C_{1-4} . Más preferiblemente, $-L-R^4$ representa un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, por ejemplo 3-morfolin-4ilo o pirrolidinilo.

Típicamente, cuando L es enlace directo y R^4 es un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico es preferiblemente un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros, que contiene nitrógeno, y que está unido al átomo de carbono del anillo de triazolo por medio del átomo de nitrógeno, comprendiendo dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 0 ó 1 átomos de oxígeno, y está opcionalmente sustituido con grupos alquilo C_{1-4} .

En una realización de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste en grupo alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} y $-(CH_2)_{(1-3)}$ -cicloalquilo C_{3-7} , R^2 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de halógeno, R^3 se selecciona del grupo que consiste en grupos metilo y átomos de halógeno, L se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_{(0-2)}$ -, $-S-$, $-O-$ y $-NR^5-(CH_2)_{(0-1)}$ -, en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} , R^4 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con átomos de flúor, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituidos con átomos de flúor o grupos alquilo C_{1-4} , grupos arilo C_{5-14} que están opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o con grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , trifluorometilo y difluorometilo o grupos heteroarilos de 5 a 14 miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, cuyos grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o con grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , trifluorometilo y difluorometilo; o $-L-R^4$ representa un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que contiene nitrógeno, unido al átomo de carbono del anillo de triazolo por medio de un átomo de nitrógeno, comprendiendo dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 0 ó 1 átomos de oxígeno, y está opcionalmente sustituido con grupos alquilo C_{1-4} ; e Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de flúor y cloro.

Típicamente, R¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)₍₁₋₃₎-cicloalquilo C₃₋₆. Preferiblemente R¹ representa un cicloalquilo C₃₋₄, más preferiblemente R¹ representa un grupo ciclopropilo.

5 Típicamente, R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

Típicamente, R³ es un grupo metilo.

10 En una realización preferida de la presente invención, L es un enlace directo y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con un grupo metilo y un grupo arilo C₅₋₆ que está opcionalmente sustituido con átomos de halógeno. Preferiblemente R⁴ se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C₃₋₄ ramificados y un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con un átomo de cloro o flúor.

15 Para evitar confusiones, la orientación de la fracción L es tal que el lado izquierdo de la fracción L está unido al anillo triazolo y el lado derecho de la fracción L está unido al sustituyente R⁴.

20 Típicamente, cuando R⁴ es hidrógeno, L es diferente de -CO-, -NHCO- o -(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-NH-SO₂-. Preferiblemente, cuando R⁴ es hidrógeno, L es -CONH-, o -(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-N(R⁵)-

Típicamente, Y¹ y Y² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomo de hidrógeno y átomo de flúor.

25 En otra realización preferida de la presente invención, R¹ representa un grupo ciclopropilo, R² se selecciona de átomo de hidrógeno y átomo de flúor, R³ representa un grupo metilo, L es un enlace directo, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C₃₋₄ ramificados o un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con átomos de cloro o flúor e Y¹ e Y² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomo de hidrógeno y átomo de flúor.

30

Los compuestos particulares de la invención incluyen:

- 35 3-(3-*terc*.Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida
 N-Ciclopropil-3-(3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-4-metilbenzamida
 N-Ciclopropil-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-4-metilbenzamida
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-metilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)benzamida
 3-(3-Ciclobutil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida
40 3-(3-(2-Clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida

- N*-Ciclopropil-3-(3-(ciclopropilmetilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-4-metilbenzamida
- 3-(3-*terc.* Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-metilbenzamida
- 3-(3-*terc.* Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
- 5 3-(3-*terc.* Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-4-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-(2,6-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-(2,6-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-5-fluoro-4-
- 10 metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-(3-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-(ciclopropilmetilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-5-fluoro-4-
- 15 metilbenzamida
- 3-(3-*terc.* Butil-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-(3-*terc.* Butil-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-
- metilbenzamida
- 3-(3-*terc.* Butil-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-
- metilbenzamida
- 20 3-(3-*terc.* Butil-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-
- metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-(6,8-difluoro-3-isopropil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-5-fluoro-4-
- metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-(3-ciclopropil-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-5-fluoro-4-
- 25 metilbenzamida
- 3-(3-(2-Clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-
- metilbenzamida
- 3-[3-(3-Cloropiridin-4-il)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-*N*-ciclopropil-5-
- fluoro-4-metilbenzamida
- 30 *N*-Ciclopropil-3-[6,8-difluoro-3-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-5-
- fluoro-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-(3-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-(3-isopropil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-4-metilbenzamida
- 3-(3-Ciclobutil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
- 35 3-[3-(3-Cloropiridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-[3-(3-Cloropiridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-
- metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-
- il]benzamida

- N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]benzamida
- 3-[3-(1-Amino-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 5 3-[3-(1-Amino-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-(1-metoxi-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida
- 3-(3-Ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
- 10 *N*-Ciclopropil-3-{3-[(1*S*)-1-metoxietil][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il}-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-{3-[(1*S*)-1-metoxietil][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il}-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]benzamida
- 15 3-{3-[1-(Acetilamino)-1-metiletil][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il}-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]benzamida
- N*-Ciclopropil-3-{3-[1-(dimetilamino)-1-metiletil][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il}-5-fluoro-
- 20 4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(3-{1-metil-1-[(metilsulfonil)amino]etil}[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)benzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-4-metilbenzamida
- 25 3-[3-(1-Amino-1-metiletil)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-{3-[1-(dimetilamino)-1-metiletil]-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]piridin-7-il}-5-fluoro-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(1-metilciclopropil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]benzamida
- 30 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]piridin-7-il]benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-(3-pirimidin-5-il[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]benzamida
- 35 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(3-pirimidin-5-il[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)benzamida
- 7-[5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-3-carboxamida

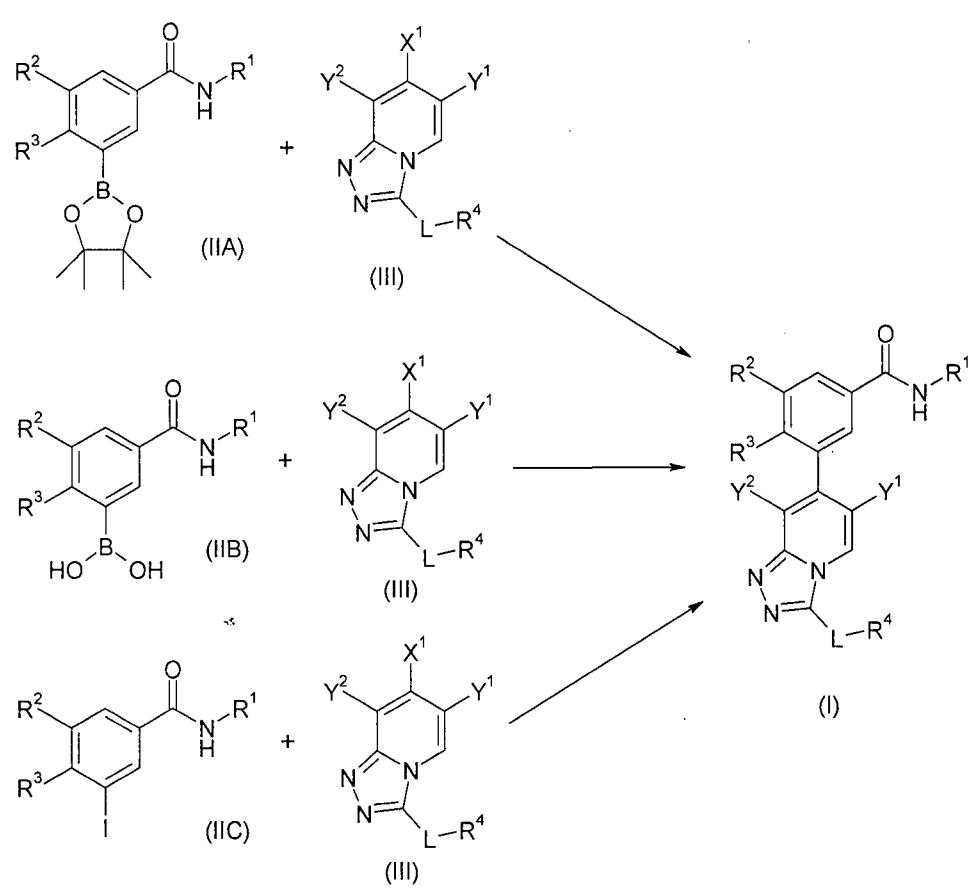
40 De notable interés son:

- 3-(3-*terc.* Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida
N-Ciclopropil-3-(3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-4-metilbenzamida
 3-(3-(2-Clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida
 5 3-(3-*terc.* Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
N-Ciclopropil-3-[3-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-4-metilbenzamida
 3-(3-*terc.* Butil-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida
 3-(3-*terc.* Butil-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-
 metilbenzamida
 10 3-(3-*terc.* Butil-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-
 metilbenzamida
 3-(3-*terc.* Butil-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-
 metilbenzamida
N-Ciclopropil-3-(6,8-difluoro-3-isopropil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-5-fluoro-4-
 15 metilbenzamida
 3-(3-(2-Clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-
 metilbenzamida
N-Ciclopropil-3-fluoro-5-(3-isopropil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-4-metilbenzamida
 20 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula
 general (I) se preparan siguiendo el esquema de síntesis ilustrado en la Figura 1.
- Los derivados de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)benzamida de fórmula (I) pueden
 convertirse por métodos conocidos *per se* en sus sales o N-óxidos farmacéuticamente
 25 aceptables. Las sales preferidas son sales de adición de ácidos obtenibles por tratamiento
 con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácidos fumarico, tartárico, succínico o
 clorhídrico.
- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por métodos tales como los
 30 ilustrados en los siguientes Esquemas. Los disolventes, temperaturas, presiones y otras
 condiciones de reacción pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la
 técnica. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o pueden ser
 preparados fácilmente por un experto en la técnica usando métodos conocidos. Para
 todos los esquemas y compuestos descritos más adelante, R¹, R², R³, L, R⁴, R⁵, Y¹ e Y²
 35 son como se han descrito para un compuesto de fórmula general (I).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula
 general (I) pueden prepararse por una reacción de acoplamiento entre una 7-
 halo[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina de fórmula (III), en donde X¹ representa un átomo de

yodo, bromo o hidrógeno y un derivado de borolano (IIA), ácido borónico (IIB) o un derivado aromático de yodo (IIC) como se muestra en la Figura 1.

FIGURA 1



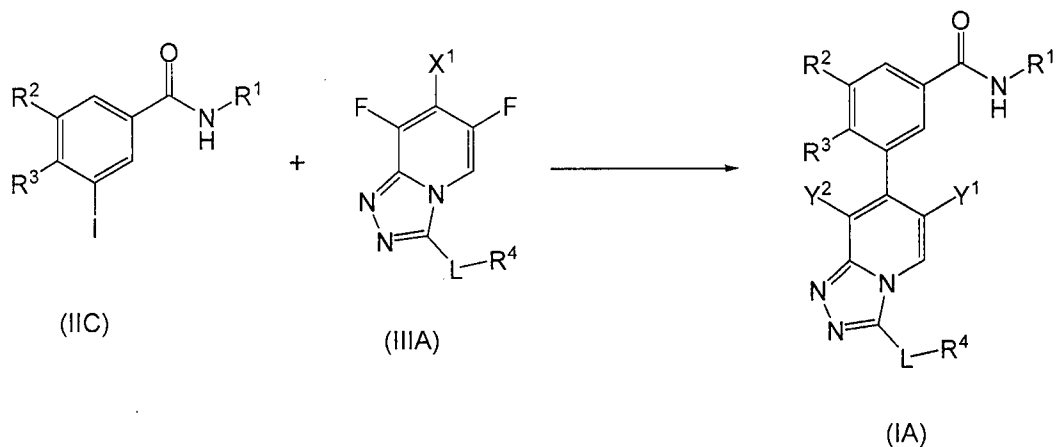
5

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIA) o (IIB) con un compuesto de fórmula general (III) aplicando las condiciones típicas de la reacción de Suzuqui-Miyaura (Miyaura, N.; Suzuqui, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457), tal como en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (1:1) en disolventes, tales como tolueno o dioxano, en una solución acuosa de una base, tal como carbonato de sodio o cesio.

15 En el caso particular en el que Y^1 e Y^2 sean átomos de flúor, los compuestos de la fórmula general (IA) también pueden prepararse como se muestra en la Figura 2.

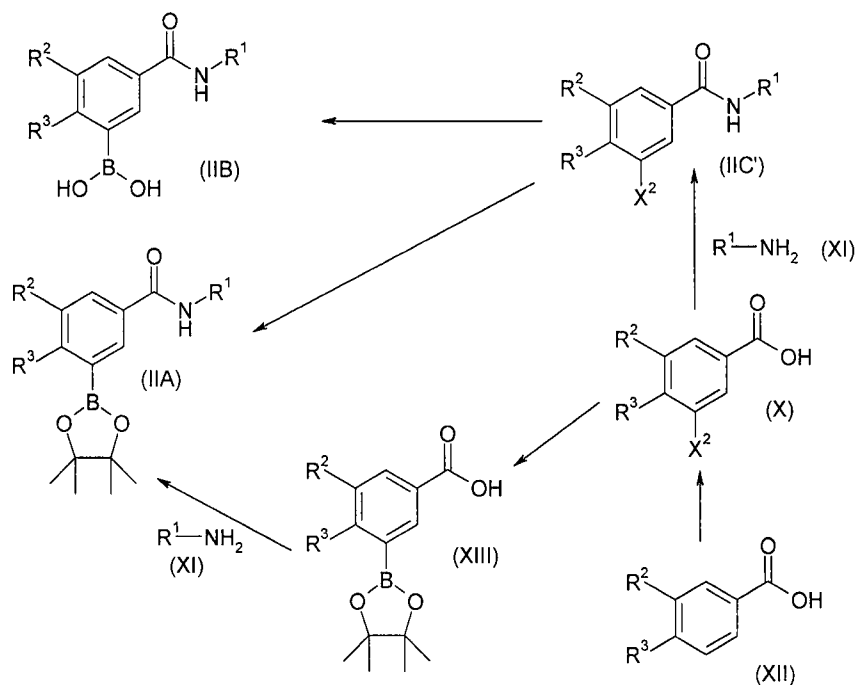
FIGURA 2

114



- Los compuestos de fórmula general (IA), pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIIA), en la que X^1 , L y R^4 son como se han definido anteriormente,
- 5 con una base, tal como butil-litio o bis(trimetilsilil)amida de litio, y a continuación con cloruro de zinc en tetrahidrofurano generando un compuesto de organozinc que reaccionaría con un compuesto de fórmula general (IIC) aplicando las condiciones de reacción típicas de Negishi (Negishi, E.-I.; Liu, F. *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; 1998, Diederich, F.; Stang, P.J. eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim,
- 10 Germany, pp 1-47), tal como en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II) y diclorometano (1:1) o tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0) usando un ligando, tal como XANTPHOS o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno en tetrahidrofurano.
- 15 Los compuestos de fórmulas (IIA) y (IIB) pueden prepararse siguiendo los procedimientos de síntesis generales descritos en la figura 3.

FIGURA 3



Los compuestos de fórmula (IIB) pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un
 5 compuesto de fórmula (IIC') en la que R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente
 y X² es un átomo de halógeno, en particular un átomo de yodo o bromo, con n-butil-litio y
 borato de triisopropilo en un disolvente, tal como THF.

Los compuestos de fórmula (IIA) pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un
 10 compuesto de fórmula (IIC'), como se ha definido anteriormente, con
 bis(pinacolato)diboro, complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
 (PdCl₂(ppdf)) y acetato de potasio en un disolvente, tal como DMF.

Los compuestos de fórmula (IIC') pueden prepararse fácilmente a partir de un compuesto
 15 ácido correspondiente de fórmula (X) en la que R², R³ y X² son como se han definido
 anteriormente, convirtiendo el ácido en una forma activada del ácido, por ejemplo el
 cloruro de ácido, por tratamiento con, por ejemplo, cloruro de tionilo, y luego haciendo
 reaccionar el ácido activado así formado con un compuesto amínico de fórmula R¹-NH₂
 (XI) en la que R¹ es como se ha definido antes, en condiciones de formación de amida.

20

Las condiciones adecuadas para la formación de amida son bien conocidas en la técnica
 e incluyen tratar una solución del ácido de fórmula (X) o su forma activada, en por ejemplo
 DMF, con una amina de fórmula (XI) en presencia de una base, tal como trietilamina.

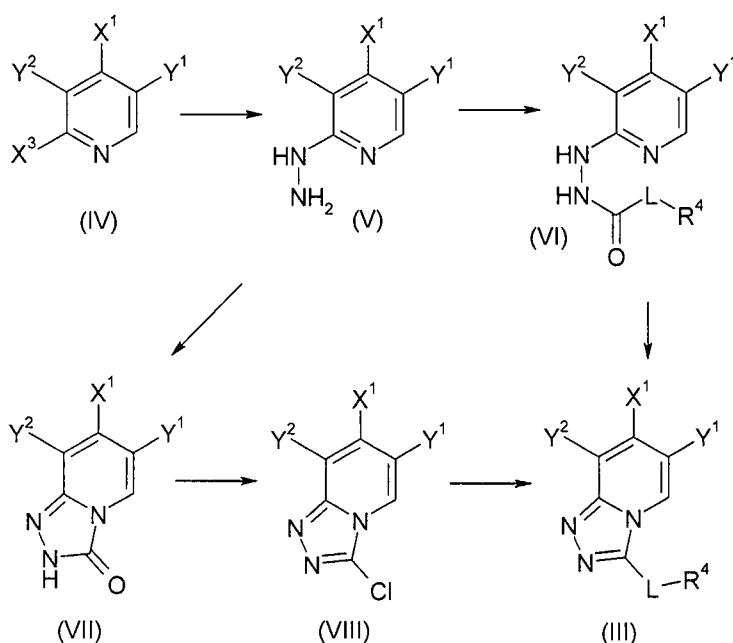
25 Los compuestos de fórmula general (X) están disponibles en el comercio o pueden
 prepararse por halogenación directa de un compuesto de fórmula general (XII) con
 agentes halogenantes, tal como N-yodosuccinimida, en presencia de un ácido fuerte, tal
 como ácido triflico.

En otra alternativa, los compuestos de fórmula (IIA) pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) como se ha definido anteriormente, con una amina y un agente de acoplamiento correspondiente, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina.

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (X) siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente para obtener los compuestos de fórmula (IIA) a partir de los compuestos de fórmula (IIC').

Los compuestos de general fórmula (III) se preparan siguiendo el esquema de síntesis ilustrado en la Figura 4.

FIGURA 4



Los compuestos de la fórmula (V) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IV), (en donde Y¹ e Y² son como se han definido antes, X¹ representa un átomo de I, Br o H, X³ representa un átomo de F o Cl) con hidrazina en un disolvente, tal como etanol o piridina, a temperatura elevada. Los compuestos de fórmula general (IV) pueden prepararse usando metodologías conocidas, tales como las descritas en *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7832-7838.

Los compuestos de fórmula (VI), en donde L es un enlace directo, pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (V) con un ácido carboxílico o un cloruro de ácido (R⁴-CO₂H o R⁴-COCl) por medio de procedimientos de formación de un enlace amídico que emplean para un ácido carboxílico un reactivo de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), en

presencia de una base, tal como diisopropiletilamina, o en caso de cloruros de ácido en presencia de una base, tal como trietilamina.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (VI) en donde L es O, S o NH pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (V) con un cloroformiato ($R^4-O-COCl$), un clorotiolformiato ($R^4-S-COCl$) o un isocianato ($R^4-N-(CH_2)_{0-1}-CO$) respectivamente en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VI) con un agente clorante, tal como $POCl_3$, bien sea en ausencia de disolvente o en un disolvente inerte, tal como tolueno, a temperatura elevada o bien aplicando condiciones similares a las de Mitsunobu, tal como trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo en presencia de trimetilsililazida y una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina en tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (V) con un agente carbonilante, tal como carbonildiimidazol o trifosgeno en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse por tratamiento posterior de los compuestos de fórmula (VII) con agentes clorantes, tal como $POCl_3$, bien sea en ausencia de disolvente o en un disolvente inerte, tal como tolueno, a temperatura elevada.

Los compuestos de fórmula general (III) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (VIII) por medio del desplazamiento del grupo de cloro saliente por la base conjugada de un compuesto R^4-L-H (en donde L es O, S o $NR^5-(CH_2)_{0-1}$) en un disolvente inerte, tal como THF, en presencia de una base.

Los compuestos que son materiales de partida de fórmula (XII) y (IV) están comercialmente disponibles o pueden prepararse fácilmente usando metodologías ya conocidas en la técnica.

ENSAYO BIOLÓGICO

Valoración de la inhibición

35

La valoración de la actividad enzimática se realizó en microplacas de 96 pocillos (Corning, número de catálogo 3686) usando un volumen total de 50 μl de un tampón de valoración compuesto de HEPES 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, Na_3VO_4 1,75 mM.

Se preincubaron, durante una hora, varias concentraciones del compuesto de ensayo o controles con el vehículo con 0,055 µg/mL de la enzima p38alfa (SAPKa) humana (proporcionada por la Universidad de Dundee). La reacción comenzó por la adición del sustrato ATF2 biotinilado y ATP en concentraciones alrededor de sus valores Km (concentración final 0,62 µM y 60 µM respectivamente) y duró una hora a 25°C. La adición de los reactivos de detección, estreptavidina-XL665 y anticuerpo anti-fosfo-residuo acoplado a criptato de europio, provocó la yuxtaposición del criptato y el fluoróforo XL665, dando como resultado una transferencia de energía fluorescente (FRET). La intensidad de la FRET depende de la cantidad de criptato-anticuerpo unido, que es proporcional al grado de fosforilación del sustrato. La intensidad de FRET se midió usando el espectrofluorómetro Victor 2V.

Los datos se analizaron por regresión no lineal (ecuación de Hill) generando una curva dosis-respuesta. El valor CI₅₀ calculado es la concentración del compuesto de ensayo que provoca una disminución del 50% en la intensidad máxima de FRET.

La Tabla 1 muestra la valoración de la actividad de inhibición de p38 de algunos compuestos de la presente invención.

TABLA 1

Ejemplo	CI ₅₀ p38α (nM)
1	16
6	6
7	75
9	2
12	1,3
16	83
18	3,2
19	2
23	10
26	81
28	3
30	38
31	0,3
33	30
35	15,4
38	38
42	46
45	3,1

46	11,9
47	15,4

En la Tabla 1 puede observarse que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos. Los derivados de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida preferidos de la invención poseen un valor CI_{50} de inhibición de p38 α inferior a 1 μ M, preferiblemente inferior a 100 nM, más preferiblemente inferior a 80 nM y lo más preferiblemente inferior a 50 nM.

Valoración funcional

10 La actividad de los compuestos para inhibir la producción de TNF α se midió en una valoración celular usando la línea de células monocíticas humanas THP-1. Con este fin, se cultivaron 2×10^5 células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo redondo tratadas para cultivos tisulares en RPMI (que contenía FCS al 10%, L-Gln 2mM, tampón Hepes 10 mM, piruvato de sodio 1 mM, 4,5 g/l de glucosa, 1,5 g/l de HNaCO₃ y beta-mercaptoetanol 50 μ M), junto con compuestos a la concentración de ensayo deseada y LPS (Sigma, L2630) a una concentración final de 10 μ g/mL. Los compuestos se volvieron a poner en suspensión en DMSO al 100% a una concentración de 1 mM y se valoraron en diluciones 10x de dichos compuestos en el medio. Los controles incluían células estimuladas solas y células estimuladas tratadas con la más alta concentración de vehículo del compuesto (DMSO al 1%). Se incubaron las células durante 5 horas a 37° C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Las células sobrenadantes se recuperaron por centrifugación y se diluyeron 5 veces antes de analizar el TNF α humano por un ELISA estándar (sistemas RnD).

25 Los datos se analizaron por regresión no lineal (ecuación de Hill) generando una curva dosis-respuesta. El valor CI_{50} calculado es la concentración del compuesto de ensayo que provoca una disminución del 50% en la producción máxima de TNF α .

Los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores de la producción de TNF α . Los derivados de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida preferidos de la invención poseen un valor de la CI_{50} para inhibir la producción de TNF α menor que 100 μ M, preferiblemente menor que 10 μ M, más preferiblemente menor que 1 μ M y lo más preferiblemente menor que 100 nM.

35 Los derivados de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades que se sabe que son susceptibles de mejorar por la inhibición de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos. Dichas enfermedades son, por ejemplo, artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, asma, EPOC, enfermedad de Crohn,

síndrome de colon irritable, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, osteoartritis, mieloma múltiple.

5 Por consiguiente, los derivados de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida de la invención, sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y/o sus sales, pueden usarse en un método de tratamiento de trastornos de seres humanos, que comprende administrar a un sujeto que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz del derivado de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cuando los derivados de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida de la invención se usan para el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar o enfisema, puede ser ventajoso usarlos en combinación con otros compuestos activos que se sabe son útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como; (1) antagonistas de los receptores M3 muscarínicos, (2) β 2-agonistas, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticoesteroides, (5) antagonistas de leucotrienos D4, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor A_{2B} de adenosina, (8) agonistas del receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3 y (12) antagonistas de VLA-4.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida de la invención y otro compuesto activo seleccionado de los grupos que consisten en (1) antagonistas de los receptores M3 muscarínicos, (2) β 2-agonistas, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticoesteroides, (5) antagonistas de leucotrienos D4, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor A_{2B} de adenosina, (8) agonistas del receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3, (12) antagonistas de VLA-4 y (13) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), tal como metotrexato.

Cuando se usan los derivados de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida de la invención para el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar o enfisema, puede ser ventajoso usarlos en combinación con otros compuestos activos que se sabe que son útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como (1) antagonistas de los receptores M3 muscarínicos, (2) β 2-agonistas, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticoesteroides, (5) antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor A_{2B} de adenosina, (8) agonistas del receptor NK1, (9)

antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3 y (12) antagonistas de VLA-4.

Cuando los derivados de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida de la invención se
 5 usan para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, tales como psoriasis, artritis reumatoide, artropatía psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad inflamatoria intestinal, tal como colitis ulcerante y enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis
 10 autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa autoinmune crónica, miastenia grave o enfermedad de Addison puede ser ventajosos usarlos en combinación con otros compuestos activos que se conocen por ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, tales como inhibidores de PDE4, antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2, inhibidores de egfr-quinasa, antagonistas del receptor A_{2B} de adenosina,
 15 agonistas del receptor NK1, antagonistas de CCR3, antagonistas de VLA-4 y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

Ejemplos de antagonistas de M3 (anticolinérgicos) adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente
 20 invención son: sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de trospio, revatropato, espatropato, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano, sales de 1-(2-feniletíl)-3-(9H-xanten-9-ilcarbonilo)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano, sales del éster endo-8-metil-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-ílico del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-3-carboxílico
 25 (DAU-5884), 3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), *N*-[1-(6-aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(*R*)-[3,3-difluoro-1(*R*)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(*R*)-ciclopentil-2-hidroxi-*N*-[1-(4(*S*)-metilhexil)piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(*R*)-ciclopentil-2-hidroxi-*N*-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-
 30 2(*R*)-[3,3-difluorociclopent-1(*R*)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), *N*-[*N*-[2-[*N*-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-3(*R*)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabíciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butinílico del ácido 2(*R*)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), UCB-101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-
 35 azoniatriciclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, sales de 7-(2,2-difenilpropionilo)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, sales del éster del ácido 9-metil-9*H*-fluoreno-9-carboxílico y 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, todas ellas opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido

farmacológicamente compatibles. Entre las sales se prefieren los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Ejemplos de β_2 -agonistas adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente invención son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, LAS100977, HOKU-81, KUL-1248, carmoterol, indacaterol y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-[[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil]etil]amino]etil]-2(3*H*)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-*n*-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-*terc*.butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-*terc*.butilamino)etanol opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y los compuestos reivindicados en las Solicitudes de patente española números P200501229 y P200601082. Cuando los β_2 -agonistas están en forma de una sal o derivado se prefiere que estén en una forma seleccionada de las sales sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos, fumaratos, furoatos, xinafoatos de sodio o sus mezclas.

30

Los siguientes β_2 -agonistas son de especial interés para la combinación con los compuestos de fórmula (I): arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, (*R,R*)-formoterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, LAS100977, KUL-1248, carmoterol e indacaterol opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables.

40

Todavía más preferidos son los siguientes β 2-agonistas: formoterol, salmeterol y GSK-597901, milveterol, LAS100977 e indacaterol opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables. Todavía más preferidos son salmeterol y formoterol.

Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente invención son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, hidroccloruro de drotaverina, liramilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridina-2-carboxílico (tetomilast), (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-Fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolona-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida, hidroccloruro de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis*[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (*Eur Respir J* 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las Solicitudes de patentes PCT números WO 03/097613, WO 2004/058729 A1, WO 2005/049581 A1, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

Ejemplos de corticoesteroides y glucocorticoides adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato-propionato de betametasona, flunisolido, prednisona, fosfato de dexametasona y sodio, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona y sodio, fosfato de prednisolona y sodio y probutato de hidrocortisona.

Ejemplos de antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente invención son tomelukast, ibudilast, pobilukast, pranlukast hidratado, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast, tipelukast, cinalukast, iralukast sodio, masilukast, montelukast sodio,

5 5-[3-[3-(2-quinolinilmetoxi)fenoxi]propil]-1*H*-tetrazol, sal de sodio de (*E*)-8-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]vinil]-2-(1*H*-tetrazol-5-il)-4*H*-benzopiran-4-ona, ácido 2-[*N*-(4-(4-clorofenilsulfonamido)butil)-*N*-(3-(4-isopropiltiazol-2-ilmetoxi)bencil)sulfamoil]benzoico, ácido (3*R*,4*R*)-3-[6-(5-fluorobenzotiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-3-ilmetil]benzoico, hidrocloreuro de ácido 2-[2-[2-(4-*terc*.butiltiazol-2-il)benzofuran-5-

10 iloximetil]fenil]acético, 5-[2-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenoximetil]bencil]-1*H*-tetrazol, ácido (*E*)-2,2-dietil-3'-[2-[2-(4-isopropil)tiazolil]etenil]succinanílico; ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico, ácido [[5-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético, 9-[4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de sodio del

15 ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico; sal de sodio del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]propionico, 6-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-*a*]-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-9(1*H*)-ona, (*R*)-3-[2-metoxi-4-[*N*-(2-metilfenilsulfonil)carbamoil]bencil]-1-metil-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-

20 carboxamida, MCC-847 (de Astra Zeneca), ácido (+)-4(*S*)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(*Z*)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la Solicitud de patente PCT WO 2004/043966A1.

Ejemplos de inhibidores de egfr-quinasa adecuados que pueden combinarse con los

25 inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente invención son palifermina, cetuximab, gefitinib, repifermina, hidrocloreuro de erlotinib, dihidrocloreuro de canertinib, lapatinib y *N*-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)-2(*E*)-butenamida.

Ejemplos de antagonistas del receptor A_{2B} de adenosina adecuados que pueden

30 combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente invención son CVT-6883 de CV Therapeutics, ácido 4-(1-butilxantin-8-il)benzoico, 8-[1-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilmetil]-1*H*-pirazol-4-il]-1,3-dipropilxantina, *N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-[5-(1,3-dipropilxantin-8-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-

35 iloxi]acetamida, 8-[4-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetoxi]fenil]-1,3-dipropilxantina, 3-[5-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-4-il]benzonitrilo, ácido 4-(2,6-dioxo-1-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-il)bencenosulfónico, hidrocloreuro de 1-[2-[8-(3-fluorofenil)-9-metil-9*H*-adenin-2-il]etnil]ciclopentanol, *N*-(2-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantin-8-il)fenoxi]acetamida, *N*-(4-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantin-8-

40 il)fenoxi]acetamida, *N*-(4-cianofenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantin-8-il)fenoxi]acetamida, 4-(3,4-

diclorofenil)-5-(4-piridinil)tiazol-2-amina o los compuestos de las Solicitudes de patentes internacionales WO 2005/040155 A1, WO 2005/100353 A1, WO 2007/039297 y WO 2007/017096 A1.

- 5 Ejemplos de antagonistas del receptor NK1 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente invención son besilato de nelpitantio, dapitant, lanepitant, hidrocloreto de vofopitant, aprepitant, ezlopitant, *N*-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-*N*-metil-2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alo-treonil-asparaginil-serina C-1.7-O-3.1 lactona, *N*-bencil-*N*-metilamida de 1-metilindol-3-
 10 ilcarbonil-[4(*R*)-hidroxi]-L-prolil-[3-(2-naftil)]-L-alanina, (+)-(2*S*,3*S*)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)bencilamino]-2-fenilpiperidina, (2*R*,4*S*)-*N*-[1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(4-clorobencil)piperidin-4-il]quinolina-4-carboxamida, sal de bis(*N*-metil-D-glucamina) del ácido 3-[2(*R*)-[1(*R*)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(*S*)-(4-fluorofenil)morfolin-4-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-fosfínico; sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol del
 15 ácido [3-[2(*R*)-[1(*R*)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(*S*)-(4-fluorofenil)-4-morfolinilmetil]-2,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fosfónico (1:2), hidrocloreto del 2(*S*)-óxido de 1'-[2-[2(*R*)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)morfolin-2-il]etil]espiro[benzo[*c*]tiofen-1(3*H*)-4'-piperidina] y el compuesto CS-003 descrito en *Eur Respir J* 2003, 22(Suppl. 45): Abst P2664.

20

Ejemplos de antagonistas de CRTh2 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente invención son ácido 2-[5-fluoro-2-metil-1-[4-(metilsulfonil)fenilsulfonil]-1*H*-indol-3-il]acético, ramatroban, ácido [(3*R*)-4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-
 25 tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il]acético y ácido (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-7-[2-(5-hidroxibenzotiofen-3-ilcarboxamido)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]-5(*Z*)-heptenoico.

- Ejemplos de inhibidores de syk quinasa adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente invención
 30 son piceatanol, 2-(2-aminoetilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenilamino] pirimidina-5-carboxamida, R-091 (de Rigel), R-112 (de Rigel), R-343 (de Rigel), R-788 (de Rigel), bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona, 1-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1-ona, *N*-[4-[6-(ciclobutilamino)-9*H*-purin-2-ilamino]fenil]-*N*-
 35 metilacetamida, dihidrocloreto de 2-[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-ilamino]piridina-3-carboxamida y AVE-0950 (de Sanofi-Aventis).

- Ejemplos de antagonistas de CCR3 que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente invención son 4-[3-[4-(3,4-
 40 diclorobencil)morfolin-2(*S*)-ilmetil]ureidometil]benzamida, *N*-[1(*R*)-[4-(3,4-

diclorobencil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil]-*N'*-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, *N*-[1(*S*)-[4-(4-clorobencil)piperidin-1-ilmetil]-2-hidroxipropil]-*N'*-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, 3-[3-(3-acetilfenil)ureido]-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-ilmetil]-*N*-metilbenzamida, cloruro de 4-(3,4-diclorobencil)-1-metil-1-[3-metil-2(*R*)-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)ureido]butil]piperidinio, *N*-[2-[4(*R*)-(3,4-diclorobencil)pirrolidin-2(*S*)-il]etil]-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-il]sulfanil]acetamida, CRIC-3 (de IPF Pharmaceuticals), ácido 2(*R*)-[1-[1-(2,4-diclorobencil)-4(*S*)-(3-tienil)pirrolidin-3(*S*)-ilmetil]piperidin-4-ilmetil]pentanoico, ácido 8-[1-(2,4-diclorobencil)-4(*S*)-(3-tienil)pirrolidin-3(*S*)-ilmetil]-3,3-dipropil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-2(*S*)-carboxílico, ácido 11-[1-(2,4-diclorobencil)-4(*S*)-(3-tienil)pirrolidin-3(*S*)-ilmetil]-3,14-dioxa-11-azadiespiro[5.1.5.2]pentadecano-15(*S*)-carboxílico, W-56750 (de Mitsubishi Pharma), *N*-[1(*S*)-[3-endo-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2(*S*)-hidroxipropil]-*N'*-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, bencenosulfonato de *N*-(3-acetilfenil)-*N'*-[(1*R*,2*S*)-2-[3(*S*)-(4-fluorobencil)piperidin-1-ilmetil]ciclohexil]urea, yoduro de trans-1-(cicloheptilmetil)-4-(2,7-dicloro-9*H*-xanten-9-ilcarboxamido)-1-metilpiperidinio, GW-782415 (de GlaxoSmithKline), GW-824575 (de GlaxoSmithKline), *N*-[1'-(3,4-diclorobencil)-1,4'-bipiperidin-3-ilmetil]quinolina-6-carboxamida, fumarato de *N*-[1-(6-fluoronaftalen-2-ilmetil)pirrolidin-3(*R*)-il]-2-[1-(3-hidroximetilpiridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-ilideno]acetamida y DIN-106935 (de Bristol-Myers Squibb).

20

Ejemplos de antagonistas de VLA-4 que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente invención son *N*-[4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetil]-L-leucil-L-aspartil-L-valil-L-prolina, ácido 3(*S*)-[2(*S*)-[4,4-dimetil-3-[4-[3-(2-metilfenil)ureido]bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-4-metilpentanoilamino]-3-fenilpropionico, ácido 2(*S*)-(2,6-ciclorobenzamido)-3-(2',6'-dimetoxibifenil-4-il)propionico, RBx-4638 (de Ranbaxy), R-411 (de Roche), RBx-7796 (de Ranbaxy), SB-683699 (de GlaxoSmithKline), DW-908e (de Daiichi Pharmaceutical), RO-0270608 (de Roche), AJM-300 (de Ajinomoto), PS-460644 (de Pharmacopeia) y los compuestos reivindicados en la Solicitud de patente PCT números WO 02/057242 A2 y WO 2004/099126 A1.

30

Ejemplos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMAR) que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente invención son auranofina, azatioprina, bucilamina, ciclosporina, iguratimod, leflunomida, metotrexato, pentostatina, hidrocloreuro de rimacalib, romazarit, salazodina, sulfasalazina, teriflunomida, 1,1-dióxido de (*E*)-5-(3,5-di-*terc*.butil-4-hidroxibencilideno)-2-etilisotiazolidina, hidrocloreuro de *cis*-2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol, ácido 2-[8-[2-[6-(metilamino)piridil-2-iletoxi]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepin-4-(*S*)-il]acético, 4-acetoxi-2-(4-metilfenil)benzotiazol, 3-[4-metil-3-[*N*-metil-*N*-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropionitrilo (CP-690550), 3-desazaadenosina, bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-

40

trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona (R-406), AD-452 de Sosei, AD-827 de Arakis, BB-2983 de British Biotech, SC-12267 de 4SC, CPH-82 de Conpharm, R-1295 de Roche, R-1503 de Roche e hidrocloreuro de *N*2-[3-[1(*S*)-(2-fluorobifenil-4-il)etil]isoxazol-5-il]morfolina-4-carboxamidina (SMP-114).

5

Las combinaciones de la invención pueden usarse en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de mejorar por inhibición de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos. Así, la presente solicitud abarca métodos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de las combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el

10 tratamiento de estos trastornos, especialmente para el tratamiento de artritis reumatoide.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un derivado de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)benzamida de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

15 en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal en como un vehículo o diluyente. El principio activo puede constituir del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se ha de realizar alguna dilución más antes de su aplicación. Preferiblemente las composiciones se preparan en forma adecuada para administración

20 oral, tópica, inhalada, nasal, rectal, percutánea o inyectable. Las composiciones para administración oral pueden estar en forma de jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, etc. Las composiciones para administración tópica pueden estar en forma de cremas, bálsamos, lociones, pulverizaciones nasales o aerosoles, etc. Las composiciones para

25 administración por inyección pueden estar en forma de composiciones subcutáneas, intradérmicas, intramusculares o intravenosas. Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de polvo seco, disolución, dispersión, etc.

Los compuestos activos en la combinación, es decir los inhibidores de la proteína quinasa

30 p38 activada por mitógenos de la invención y los otros compuestos activos opcionales pueden administrarse juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración separada, simultánea o secuencial por la misma o diferente vía.

35 Una realización de la presente invención consiste en un kit que comprende los inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de la presente invención junto con instrucciones para el uso simultáneo, separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a la inhibición de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos.

40

Otra realización de la presente invención consiste en un envase que comprende un inhibidor de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos de fórmula (I) y otro compuesto activo útil en el tratamiento de una enfermedad respiratoria para el uso simultáneo, coexistente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad
5 respiratoria que responde a la inhibición de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o las sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son
10 muy conocidos *per se* y los excipientes usados dependen entre otros factores del método de administración deseado de las composiciones.

Los diluyentes que pueden usarse en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos compatibles con el principio activo, junto con agentes
15 colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente entre 1 y 500 mg del principio activo o la cantidad equivalente de una de sus sales.

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o
20 suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo en asociación con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden contener un compuesto activo insoluble de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables asociado con agua, junto con un agente de puesta en suspensión o un agente aromatizante.

25 Las composiciones de preparaciones inyectables parenterales pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden estar liofilizadas o no y que pueden estar disueltas en medios acuosos exentos de pirógenos u otros fluidos para inyección parenteral apropiados.

30 Las composiciones de polvo seco para administración tópica a los pulmones por inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo gelatina o blísteres de, por ejemplo hoja de aluminio laminado, para uso como inhalador o insuflador. Las formulaciones generalmente contienen una mezcla de polvos para
35 inhalación del compuesto de la invención y un polvo base adecuado (sustancia vehículo), tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa.

El envase de la formulación puede ser adecuado para la administración de monodosis o multi-dosis. En el caso de la administración de multi-dosis, la formulación puede ser pre-
40 dosificada o dosificada en su uso. Los inhaladores de polvos secos se pueden clasificar

por tanto en tres grupos de dispositivos: (a) de monodosis, (b) de monodosis múltiples y (c) de multi-dosis.

- Para inhaladores de monodosis del primer tipo, las monodosis han sido pesadas por el fabricante en pequeños recipientes, que principalmente son cápsulas de gelatina dura. Debe extraerse una cápsula de una caja o recipiente separado e insertarse en la zona del receptáculo del inhalador. A continuación, debe abrirse o perforarse la cápsula con punzones o cuchillas cortadoras para permitir que parte de la corriente del aire inspirado pase a través de la cápsula para arrastrar el polvo o para descargar el polvo de la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, debe retirarse la cápsula vacía del inhalador. Normalmente, es necesario el desmontaje del inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede ser difícil y engorrosa para algunos pacientes. Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son: (a) defectuosa protección contra la absorción de humedad del aire ambiente; (b) problemas con la apertura o perforación cuando las cápsulas han sido expuestas previamente a humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o hendiduras y (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Además, para cierto número de inhaladores de cápsulas se ha descrito una expulsión incompleta.
- Algunos inhaladores de cápsulas tienen un depósito desde el cual pueden transferirse las cápsulas individuales a una cámara receptora, en la cual tiene lugar la perforación y el vaciado, como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsulas tienen depósitos giratorios con cámaras de cápsulas que puede alinearse con el conducto de aire durante la descarga de la dosis (por ejemplo, WO 91/02558 y GB 2242134).
- Dichos inhaladores comprenden el tipo de inhaladores de monodosis múltiples junto con inhaladores con blíster, que tienen un número limitado de monodosis para administración desde un disco o una tira.

Los inhaladores con blíster proporcionan al medicamento mejor protección contra la humedad que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se obtiene perforando la cubierta, así como la hoja del blíster o arrancando la hoja de la cubierta. Cuando se usa una tira de blíster en lugar de un disco, se puede aumentar el número de dosis, pero es inconveniente para el paciente reemplazar una tira vacía. Por lo tanto, dichos dispositivos frecuentemente son desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica usada para transportar la tira y abrir las cavidades del blíster.

- Los inhaladores de multi-dosis no contienen cantidades pre-dosificadas de la formulación de polvo. Consisten en un recipiente relativamente grande y un principio de medida de la dosis que puede ser accionado por el paciente. El recipiente lleva múltiples dosis que están aisladas individualmente de la masa de polvo por desplazamiento volumétrico.

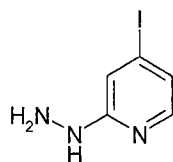
Existen diversos principios de medida de dosis, incluyendo membranas rotatorias (por ejemplo EP 0069715) o discos (por ejemplo GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo, EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y conos o pirámides truncados giratorios (por ejemplo, WO 92/00771), teniendo todas 5 cavidades que han de ser llenadas con el polvo del recipiente. Otros dispositivos multi-dosis tienen émbolos de medida con un entrante local o circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo desde el recipiente a la cámara de administración o un conducto para aire, por ejemplo, EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928 o correderas de medida, tal como Novolizer SD2FL (de Sofotec) que se describe en las siguientes 10 solicitudes de patentes WO 97/000703, WO 03/000325 y WO 03/061742.

Aparte de las aplicaciones a través de los inhaladores de polvo seco las composiciones de la invención también pueden administrarse en aerosoles que pueden funcionar mediante gases propulsores o por medio de los denominados atomizadores, mediante los 15 cuales soluciones de sustancias farmacológicamente activas pueden ser pulverizadas a alta presión de modo que se obtiene como resultado una niebla de partículas finas inhalables. Dichos atomizadores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 91/14468 y WO 97/12687.

20 Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 1-2000 mg de principio activo al día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, al día.

Las síntesis de los compuestos de la invención y de los compuestos intermedios para uso 25 en la presente memoria se ilustra en los siguientes Ejemplos (1 a 53) incluyendo los Ejemplos de preparación (Preparaciones 1-37) que de ningún modo limitan el alcance de la invención.

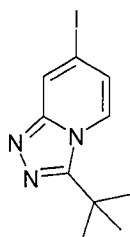
Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H se registraron con un espectrómetro 30 Varian Gemini 300. Los puntos de fusión se midieron usando un aparato Büchi B-540. Las separaciones cromatográficas se obtuvieron usando un sistema Waters 2795 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 100 mm, 3,5 mm). Como detectores se utilizaron un espectrómetro de masas Micromass ZMD que usa ionización ES y un detector con diodos Waters 996. La fase móvil era: (A) ácido fórmico (0,46 mL), amoníaco (0,115 mL) y 35 agua (1000 mL) y (B) ácido fórmico (0,4 mL), amoníaco (0,1 mL), metanol (500 mL) y acetonitrilo (500 mL): inicialmente desde 0% hasta 95% de B en 20 min y a continuación 4 min con 95% de B. El tiempo de reequilibrado entre dos inyecciones fue 5 min. El caudal fue 0,4 mL/min. El volumen de inyección fue 5 μL . Los cromatogramas con diodos se realizaron a 210 nm.

PRODUCTOS INTERMEDIOS**PRODUCTO INTERMEDIO 1****5 2-Hidrazinil-4-yodopiridina**

Una solución de 2-fluoro-4-yodopiridina (preparada como se describe en Rocca, P. et al., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7832-7838) (8,72 g, 39,1 mmol) en 80 mL de etanol se trató con 20 mL de hidrato de hidrazina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (24-25°C) durante 20 horas. Al final de la reacción, la mezcla se concentró a vacío y el sólido
 10 resultante se trituró con una mezcla de hexano/éter dietílico proporcionando (8,52 g, 93%) del compuesto deseado que se usó en las etapas siguientes sin más purificación.

Espectro de masas de baja resolución (en lo sucesivo LRMS, por la expresión inglesa *low resolution mass spectrum*) (m/z): 235 ($M+1$)⁺.

15 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 3,78 (s ancho, 2H), 5,87 (s ancho, 1H), 7,02 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,77 (d, $J=5,5$ Hz, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 2**20 3-terc. Butil-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina****a) N'-(4-yodopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanohidrazida**

A una suspensión del producto intermedio 1 (7,45 g, 31,70 mmol) en tolueno (140 mL), bajo atmósfera de argón se añadió a 0°C trietilamina y cloruro de pivaloilo, dejando la mezcla de reacción a esta temperatura durante 15 minutos. Después, la mezcla de
 25 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,2 horas. Subsiguientemente, la mezcla se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (4%) (3 x 200 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El sólido resultante (9,64 g) se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

30

b) 3-terc. Butil-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

El sólido obtenido en la etapa a) se hizo reaccionar con oxiclورو de fósforo a 100°C durante 50 minutos, luego la mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se neutralizó con

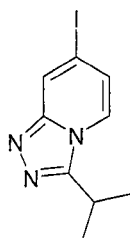
hidróxido de sodio 8M y se extrajo con acetato de etilo (500 mL). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (4%), agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo resultante se trituró con hexano/éter dietílico proporcionando 6,72 g (57%) del producto deseado. Se observaron cantidades variables del análogo 7-cloro (aproximadamente 10%), pero el producto en bruto obtenido se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

LRMS (m/z): 302 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,60 (s, 9H), 7,00 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H).

10

PRODUCTO INTERMEDIO 3



7-Yodo-3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (66%) a partir del producto intermedio 1 y cloruro de isobutirilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2.

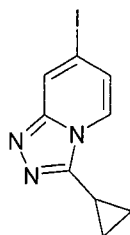
15

LRMS (m/z): 288 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,38 (d, J=6,9 Hz, 6H), 3,16 (m, 1H), 7,05 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H).

20

PRODUCTO INTERMEDIO 4



3-Ciclopropil-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo (73%) a partir del producto intermedio 1 y cloruro de ciclopropanocarbonilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2.

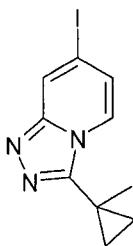
25

LRMS (m/z): 286 (M+1)⁺.

30

PRODUCTO INTERMEDIO 5

- 34 -

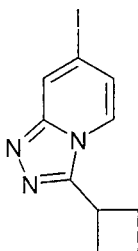


7-Yodo-3-(1-metilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se obtuvo en forma de un sólido pardo (66%) a partir del producto intermedio 1 y cloruro de 1-metilciclopropanocarbonilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2.

LRMS (m/z): 300 (M+1)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 6

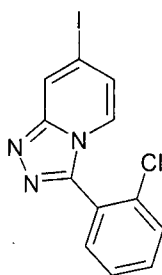


3-Ciclobutil-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo (61%) a partir del producto intermedio 1 y cloruro de ciclobutanocarbonilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2.

LRMS (m/z): 300 (M+1)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 7

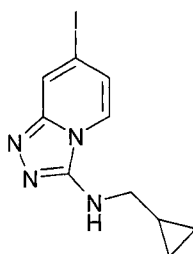


3-(2-Clorofenil)-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo (46%) a partir del producto intermedio 1 y cloruro de 2-clorobenzoilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2.

LRMS (m/z): 356 (M+1)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 8



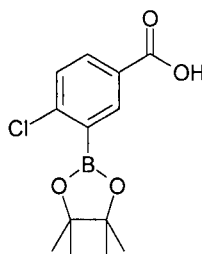
N-(Ciclopropilmetil)-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina

A una solución de trifosgeno (220 mg, 0,74 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) se añadió bajo argón a 0°C, una solución de ciclopropilmetilamina (154 mg, 2,16 mmol) en diclorometano (3 mL) y después una solución de trietilamina (590 µL, 4,24 mmol) en diclorometano (2 mL), dejando la mezcla de reacción bajo agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió una suspensión del producto intermedio 1 (500 mg, 2,12 mmol) en diclorometano (5 mL), agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. Al final de la reacción apareció un sólido que se filtró proporcionando 385 mg de la urea correspondiente. Esta urea intermedia sin más purificación se usó en la etapa siguiente, formando una suspensión en oxiclورو de fósforo (5 mL) y agitando la mezcla de reacción durante la noche a 75°C. Cuando se completó la reacción, se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente sobre agua-hielo. Esta mezcla se neutralizó con hidróxido de sodio 8M y se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró proporcionando 300 mg de un residuo que se cromatografió por HPLC de fase inversa (C18 Waters 25+S). Se obtuvo un sólido amarillo (106 mg, 16%) correspondiente al compuesto intermedio del epígrafe.

LRMS (m/z): 315 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,12-0,44 (m, 2H), 0,45-0,77 (m, 2H), 1,01-1,40 (m, 1H), 3,20-3,56 (m, 2H), 3,94-4,19 (m, 1H), 6,88 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 9



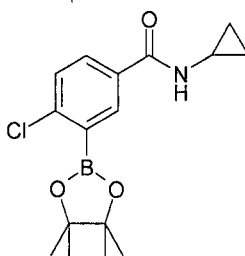
Ácido 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico

En un tubo de Schlenk se cargaron ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (2 g, 8,49 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (3,23 g, 12,72 mmol), acetato de potasio (4,17 g, 42,49 mmol) y dimetilformamida (40 mL). La mezcla se sometió a tres

ciclos de vacío y llenado con argón, luego se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) y diclorometano (1:1) (700 mg, 0,87 mmol) y la mezcla se purgó del mismo modo. La mezcla de reacción se agitó a 80°C bajo argón durante 5 horas. Subsiguientemente, la dimetilformamida se retiró bajo vacío, se añadió hidróxido de sodio 2N (50 mL) y esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 5N hasta pH = 3 en un baño de agua-hielo, apareciendo un sólido que se filtró proporcionando 1,3 g (54%) del compuesto del epígrafe.

- 10 LRMS (m/z): 199 (M-1)⁺ (correspondiente al ácido borónico generado en la columna de HPLC).
¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1,34 (s, 12H), 7,58 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 12,28 (s ancho, 1H),

15 PRODUCTO INTERMEDIO 10

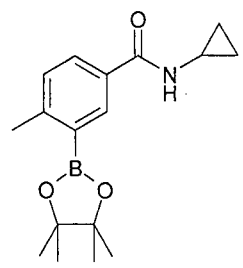


4-Cloro-N-ciclopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

- A una solución del producto intermedio 9 (294 mg, 1,04 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se añadió ciclopropilamina (88 µL, 1,28 mmol), diisopropilamina (408 µL, 2,34 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (388 mg, 1,02 mmol). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Subsiguientemente, la dimetilformamida se evaporó y el residuo se trató con acetato de etilo (75 mL). Esta fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (4%) (100 mL), agua y salmuera, se secó y se concentró proporcionando un residuo oleoso. Este aceite se trató con una mezcla de hexano-éter dietílico proporcionando 240 mg (72%) del compuesto del epígrafe.

- LRMS (m/z): 240 (M+1)⁺ (correspondiente al ácido borónico generado dentro de la columna de HPLC).
¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 0,58 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,33 (s, 12H), 2,84 (m, 1H), 7,51 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,59 (s ancho 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 11

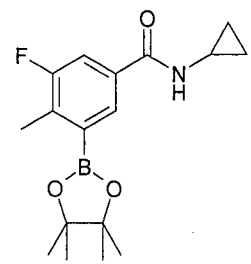


N-Ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico siguiendo los métodos experimentales descritos para la síntesis de los productos inter-
5 medios 9 y 10.

LRMS (m/z): 302 (M+1)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 12



N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

a) N-Ciclopropil-3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida

Se añadió N-yodosuccinimida (3,31 g) en porciones a una solución de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (2,27 g) en ácido trifluorometanosulfónico (15 mL) a 0°C en 3 horas y la
15 mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua/hielo y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con tiosulfato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró bajo vacío. El residuo obtenido se trató con cloruro de tionilo (20 mL) y se calentó a 100°C durante
20 2,5 horas. El cloruro de tionilo en exceso se retiró bajo vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (20 mL). A la solución se añadieron carbonato de sodio (3,7 g) y ciclopropilamina (1,9 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con diclorometano y acetato de etilo. El filtrado y los líquidos de lavado reunidos se concentraron a vacío. El residuo se purificó por
25 cromatografía de desarrollo rápido y se eluyó con hexanos: acetato de etilo (10:1 a 5:1) obteniéndose 2,13 g (45%) de N-ciclopropil-3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida.

b) N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

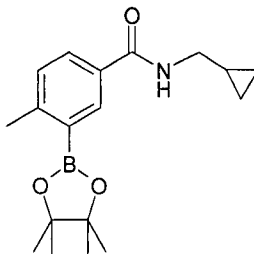
El compuesto obtenido en la etapa a (1,0 g), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (1,2 g), acetato de potasio (1,23 g) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) y diclorometano (1:1) (154 mg) se mezclaron
30

en dimetilformamida (38 mL) y se calentaron a 110°C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con hexanos:acetato de etilo (6:1) para dar el compuesto del epígrafe (710 mg, rendimiento 57%).

5

LRMS (m/z): 320 (M+1)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 13



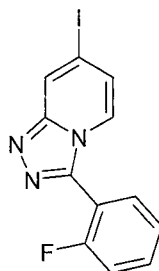
10 **N-(Ciclopropilmetil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida**

Se obtuvo en forma de un sólido blanco a partir de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico siguiendo los métodos experimentales descritos para la síntesis de los productos intermedios 9 y 10.

15

LRMS (m/z): 316 (M+1)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 14



3-(2-Fluorofenil)-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

20 Este compuesto se preparó (32%) a partir del producto intermedio 1 y cloruro de 2-fluorobenzilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2.

LRMS (m/z): 339 (M+1)⁺.

25

PRODUCTO INTERMEDIO 15

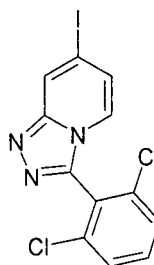


3-(2,6-Difluorofenil)-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Este compuesto se preparó (62%) a partir del producto intermedio 1 y cloruro de 2,6-difluorobenzoilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2.

LRMS (m/z): 358 (M+1)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 16

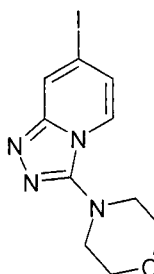


3-(2,6-Diclorofenil)-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Este compuesto se preparó (34%) a partir del producto intermedio 1 y cloruro de 2,6-diclorobenzoilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2.

LRMS (m/z): 390 (M+1)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 17



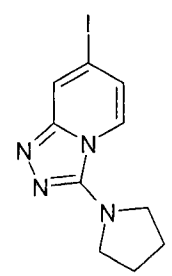
7-Yodo-3-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Este compuesto se preparó (51%) a partir del producto intermedio 1 y cloruro de morfolina-4-carbonilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2.

LRMS (m/z): 331 (M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3,24-3,36 (m, 4H), 3,83-4,02 (m, 4H), 6,98 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=0,8$ Hz, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 18



5

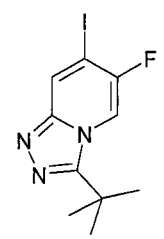
7-Yodo-3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Este compuesto se preparó (15%) a partir del producto intermedio 1 y cloruro de pirrolidina-1-carbonilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2.

10

LRMS (m/z): 315 ($M+1$) $^+$.

PRODUCTO INTERMEDIO 19



15

3-terc.Butil-6-fluoro-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

a) 2,5-Difluoro-4-yodopiridina

Se añadió *n*-BuLi 2,5M en hexanos (4,9 mL, 12,25 mmol) a una solución de diisopropilamina (1,7 mL, 12,20 mmol) en tetrahydrofurano (22 mL) a -20°C , bajo atmósfera de nitrógeno, durante un periodo de 10 minutos. La solución se agitó a -20°C durante 30 min y a continuación se enfrió hasta -78°C . Se añadió una solución de 2,5-difluoropiridina (1,33 g, 11,5 mmol) en tetrahydrofurano (3 mL) durante un periodo de 30 min y la mezcla se agitó a -78°C durante 4 horas. Después de este tiempo, se añadió gota a gota una solución de yodo (3,20 g, 12,6 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadieron agua (1 mL) y tetrahydrofurano (3 mL) y se dejó subir la temperatura hasta la temperatura ambiente, a continuación se añadieron agua (25 mL) y bisulfito de sodio acuoso al 40% p/v (3 mL). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3x50 mL), las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (éter dietílico al 5% en hexanos) obteniéndose el compuesto del epígrafe (1,35 g, 48%) en forma de un sólido cristalino blanco.

30

b) 5-Fluoro-2-hidrazinil-4-yodopiridina

Una solución de 2,5-difluoro-4-yodopiridina (1,35 g, 5,602 mmol) en etanol (7 mL) se trató con hidrazina hidratada (2,75 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 19 horas. La mezcla se concentró a vacío y el sólido resultante se trituró con agua, se filtró, se lavó con más agua y se secó obteniéndose el compuesto del epígrafe (0,57 g, 35%) que se usó en las siguientes etapas sin más purificación.

c) N'-(5-Fluoro-4-yodopiridin-2-il)pivalohidrazida

Este compuesto se obtuvo en forma de un sólido pardo (91%) a partir de 5-fluoro-2-hidrazinil-4-yodopiridina y cloruro de pivaloilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2, etapa a.

d) 3-terc.Butil-6-fluoro-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se obtuvo en forma de un sólido parduzco (53%) a partir de N'-(5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)pivalohidrazida siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2, etapa b.

LRMS (m/z): 338 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,59 (s, 9H), 8,09 (s, 1H), 8,30 (d, J=6,0 Hz, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 20



3-terc.Butil-6,8-difluoro-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

a) 2,3,5-Trifluoro-4-yodopiridina

Este compuesto se obtuvo en forma de un sólido cristalino amarillento (84%) a partir de 2,3,5-trifluoropiridina siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 19, etapa a.

b) 3,5-Difluoro-2-hidrazinil-4-yodopiridina

Este compuesto se obtuvo en forma de un sólido anaranjado (67%) a partir de 2,3,5-trifluoro-4-yodopiridina siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 1.

c) N'-(3,5-Difluoro-4-yodopiridin-2-il)pivalohidrazida

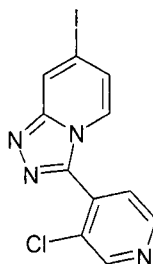
Este compuesto se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro (85%) a partir de 2-hidrazinil-3,5-difluoro-4-yodopiridina y cloruro de pivaloilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2, etapa a.

5 d) 3-*terc*.Butil-6,8-difluoro-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina

Se obtuvo en forma de un sólido anaranjado (82%) a partir de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)pivalohidrazida siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2, etapa b.

10 LRMS (m/z): 338 (M+1)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 21



3-(3-Cloropiridin-4-il)-7-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina

15 a) 3-Cloro-*N*-(4-yodopiridin-2-il)isonicotinohidrazida

A una mezcla de ácido 3-cloroisonicotínico (0,89 g, 5,48 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió hidrocloreto de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (1,05 g, 5,50 mmol) y 1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ol (0,84 g, 5,50 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió durante 15 min una solución del producto intermedio 1 (1,30 g, 5,30 mmol) y trietilamina (0,78 mL, 5,6 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (40 mL) y el precipitado se filtró, lavó con agua y secó obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillento (1,37 g, 68%).

25 LRMS (m/z): 375 (M+1)⁺.

b) 3-(3-Cloropiridin-4-il)-7-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina

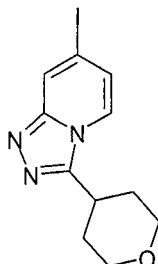
A una mezcla de 3-cloro-*N*-(4-yodopiridin-2-il)isonicotinohidrazida (1,53 g, 4,08 mmol) y trifenilfosfina sobre un soporte de polímero (2,83 g, 6,19 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) se añadió trimetilsililazida (0,82 mL, 6,20 mmol) y una solución al 40% de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (3,40 mL, 7,42 mmol) y se agitó en un agitador orbital a la temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo, se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con hexanos: alcohol isopropílico (3:2) obteniéndose el compuesto del epígrafe (0,80 g, 55%) en forma de un sólido amarillento.

LRMS (m/z): 357 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 7,17 (dd, J=6,0, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=6,0, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,74 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H).

5

PRODUCTO INTERMEDIO 22



7-Yodo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Este compuesto se preparó (66%) a partir del producto intermedio 1 y ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21.

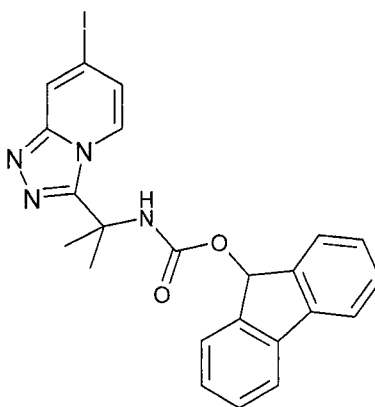
10

LRMS (m/z): 330 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,97-2,02 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 2H), 3,26-3,36 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 2H), 4,12-4,18 (m, 1H), 7,05 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H).

15

PRODUCTO INTERMEDIO 23



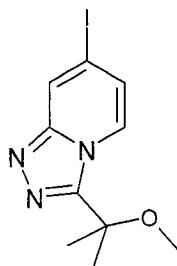
20 [1-(7-Yodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-1-metiletil]amina

Este compuesto se preparó (32%) a partir del producto intermedio 1 y N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-2-metilalanina siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21.

25

LRMS (m/z): 357 (M+1)⁺.

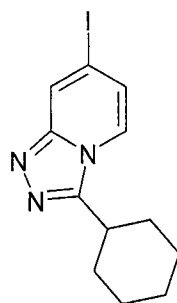
¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1,71 (s, 6H), 4,05-4,16 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 2H), 7,16 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,41 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,57-7,69 (m, 2H), 7,88 (d, J=7,7 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 24**7-Yodo-3-(1-metoxi-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina**

- 5 Este compuesto se preparó (7%) a partir del producto intermedio 1 y ácido 2-metoxi-2-metilpropanoico siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21.

LRMS (m/z): 318 (M+1)⁺.

- 10 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,78 (s, 6H), 3,08 (s, 3H), 7,06 (dd, J=7,4, 2,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,12-8,38 (m, 1H).

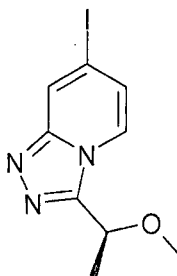
PRODUCTO INTERMEDIO 25

- 15 **3-Ciclohexil-7-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina**

Este compuesto se preparó (60%) a partir del producto intermedio 1 y cloruro de ciclohexanocarbonilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2.

LRMS (m/z): 328 (M+1)⁺.

- 20 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,31-1,66 (m, 4H), 1,71-2,18 (m, 6H), 2,87-3,09 (m, 1H), 7,01 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,2 (s, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 26

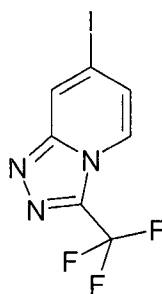
7-Yodo-3-[(1S)-1-metoxietil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Este compuesto se preparó (50%) a partir del producto intermedio 1 y ácido (S)-2-metoxipropionico siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21.

5

LRMS (m/z): 304 (M+1)⁺.

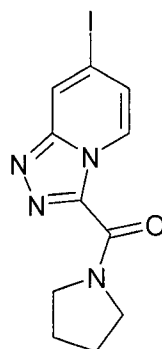
¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,70 (d, J=9,0 Hz, 3H), 3,28 (s, 3H), 5,12 (q, J=9,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H).

10 PRODUCTO INTERMEDIO 27**7-Yodo-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina**

Este compuesto se preparó (69%) a partir del producto intermedio 1 y anhídrido trifluoroacético siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21.

15

LRMS (m/z): 314 (M+1)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 28

20

7-Yodo-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina**a) [2-(4-Yodopiridin-2-il)hidrazino](oxo)acetato de etilo**

A una solución de 2-hidrazil-4-yodopiridina (2,00 g, 8,51 mmol) en diclorometano (30 mL) bajo atmósfera de argón se añadió diisopropiltilamina (7,50 mL, 43,10 mmol). La mezcla se enfrió hasta -78°C y se añadió lentamente 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1,00 mL, 8,95 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas, a continuación se añadió agua, se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto en

25

bruto resultante se purificó por cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1) obteniéndose el compuesto del epígrafe (0,68 g, 24%) en forma de un sólido amarillo.

5 LRMS (m/z): 336 (M+1)⁺.

b) Ácido [2-(4-yodopiridin-2-il)hidrazino](oxo)acético

A una solución de [2-(4-yodopiridin-2-il)hidrazino](oxo)acetato de etilo (0,15 g, 0,41 mmol) en tetrahidrofurano (3,5 mL) se añadió gota a gota una solución de hidróxido de litio (0,030 g, 1,25 mmol) en agua (1,5 mL). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 2N hasta pH=3. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío obteniéndose el compuesto del epígrafe (0,20 g, 94%) en forma de un sólido blanco.

15 LRMS (m/z): 308 (M+1)⁺.

c) N'-(4-yodopiridin-2-il)-2-oxo-2-pirrolidin-1-ilacetohidrazida

A una solución de ácido [2-(4-yodopiridin-2-il)hidrazino](oxo)acético (0,64 g, 2,10 mmol) en dimetilformamida (21 mL) se añadió diisopropiletilamina (1,65 mL, 9,47 mmol), pirrolidina (0,74 mL, 8,84 mmol) y por último HATU (2,40 g, 6,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 18 horas. El disolvente se separó bajo presión reducida, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa en una columna C18 con un cartucho de sílice y eluyendo con agua/acetonitrilo:metanol (1:1), usando un gradiente de 100% de agua a 100% de acetonitrilo:metanol (1:1), obteniéndose el compuesto del epígrafe (0,26 g, 30%) en forma de un sólido blanco.

30 LRMS (m/z): 361 (M+1)⁺.

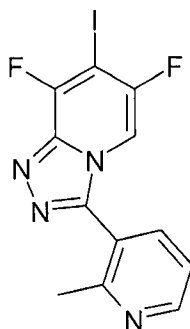
d) 7-Yodo-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Este compuesto se preparó (90%) a partir de N'-(4-yodopiridin-2-il)-2-oxo-2-pirrolidin-1-ilacetohidrazida siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21, etapa b.

35

LRMS (m/z): 343 (M+1)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 29



6,8-Difluoro-7-yodo-3-(3-metilpiridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

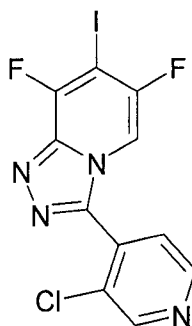
Este compuesto se preparó (38%) a partir del producto intermedio 20b y ácido 2-metilnicotínico siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto
5 intermedio 21.

LRMS (m/z): 373 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2,50 (s, 3H), 7,38 (dd, J=7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=1,9, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,77 (dd, J=4,9, 1,9 Hz, 1H).

10

PRODUCTO INTERMEDIO 30

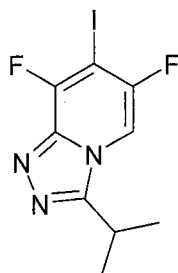


3-(3-Cloropiridin-4-il)-6,8-difluoro-7-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Este compuesto se preparó (22%) a partir del producto intermedio 20b y ácido 3-cloroisonicotínico siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto
15 intermedio 21.

LRMS (m/z): 393 (M+1)⁺.

20 PRODUCTO INTERMEDIO 31



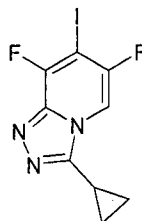
6,8-Difluoro-7-yodo-3-isopropil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Este compuesto se preparó (76%) a partir del producto intermedio 20b y cloruro de isobutirilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2.

5 LRMS (m/z): 324 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,59 (dd, J=6,9, 2,2 Hz, 6H), 3,27-3,51 (m, 1H), 7,83 (s, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 32



10 **3-Ciclopropil-6,8-difluoro-7-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina**

a) N'-(3,5-Difluoro-4-yodopiridin-2-il)ciclopropanocarbhidrazida

Este compuesto se obtuvo en forma de un sólido beige (59%) a partir del producto intermedio 20b y cloruro de ciclopropanocarbonilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 2, etapa a.

15

b) 3-Ciclopropil-6,8-difluoro-7-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (82%) a partir de N'-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)pivalohidrazida siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21, etapa b. (Se usó trifenilfosfina en lugar de trifenilfosfina sobre un soporte polímero).

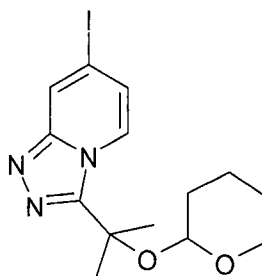
20

LRMS (m/z): 322 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,01-1,10 (m, 2H), 1,10-1,21 (m, 2H), 2,26-2,49 (m, 1H), 8,88 (s, 1H).

25

PRODUCTO INTERMEDIO 33



7-Yodo-3-[1-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

a) 2-Metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanoato de etilo

30 A una solución de 2-hidroxi-2-metilpropanoato de etilo (5,20 mL, 38,06 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadieron secuencialmente 4-metilbencenosulfonato de

piridina (1,0 g, 3,80 mmol) y 3,4-dihidro-2H-piran (5,20 mL, 57,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió éter etílico (600 mL) y la capa orgánica resultante se lavó con salmuera (3x100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó bajo presión reducida obteniéndose el
5 compuesto del epígrafe (7,85 g, 95%).

b) Ácido 2-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanoico

A una solución de 2-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanoato de etilo (0,5 g, 2,31 mmol) en tetrahydrofurano (2 mL) y metanol (6 mL) se añadió una solución de hidróxido de
10 litio (0,277 g, 11,56 mmol) en agua (6 mL). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes orgánicos se separaron bajo presión reducida y la fase acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico 2N hasta pH=4. El precipitado formado se extrajo con éter etílico (3x25 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron
15 obteniéndose el compuesto del epígrafe (0,42 g, 96%) en forma de un aceite incoloro.

LRMS (m/z): 187 (M-1)⁻.

c) N'-(4-yodopiridin-2-il)-2-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanohidrazida

A una solución de ácido 2-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanoico (1,3 g, 6,91 mmol) y 2-hidrazinil-4-yodopiridina (1,95 g, 8,30 mmol) en dimetilformamida (30 mL) se añadió diisopropiletilamina (2,7 mL, 15,33 mmol) y HATU (2,52 g, 6,63 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 18 horas. El disolvente se concentró bajo presión reducida, se añadió acetato de etilo y la capa
25 orgánica resultante se lavó con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido con sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo, usando un gradiente del 40 % al 80% de acetato de etilo obteniéndose el compuesto del epígrafe (0,317 g, 12%) en forma de un sólido.

30

LRMS (m/z): 405-(M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,41-1,64 (m, 10H), 1,70-1,98 (m, 2H), 3,37-3,63 (m, 1H), 3,99-4,22 (m, 1H), 4,70-4,88 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,06-7,19 (m, 2H), 7,82 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H).

35

d) 7-yodo-3-[1-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Este compuesto se preparó (23%) a partir de N'-(4-yodopiridin-2-il)-2-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanohidrazida siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21, etapa b.

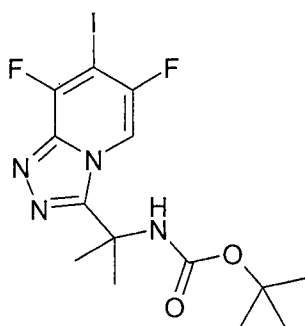
40

LRMS (m/z): 388 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,35-1,51 (m, 6H), 1,83 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 3,22-3,38 (m, 1H), 3,65-3,87 (m, 1H), 4,43-4,60 (m, 1H), 7,01 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,31 (d, J=7,4 Hz, 1H).

5

PRODUCTO INTERMEDIO 34



[1-(6,8-Difluoro-7-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-1-metiletil]-carbamato de *terc.*butilo

10 a) 3,5-Difluoro-2-hidrazinopiridina

Este compuesto se obtuvo en forma de un sólido blanco (85%) a partir de 2,3,5-trifluoropiridina siguiendo el método experimental descrito para el producto intermedio 19, etapa b.

15 b) 1-(2-(3,5-Difluoropiridin-2-il)hidrazinil)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc.*butilo

Este compuesto se preparó (66%) a partir de 3,5-difluoro-2-hidrazinopiridina y *N*-(*terc.*butoxicarbonil)-2-metilalanina siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21, etapa a.

20 c) [1-(6,8-Difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-1-metiletil]carbamato de *terc.*butilo

Este compuesto se preparó (53%) a partir de 1-(2-(3,5-difluoropiridin-2-il)hidrazinil)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc.*butilo siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21, etapa b.

25 d) [1-(6,8-Difluoro-7-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-1-metiletil]carbamato de *terc.*butilo

A una solución de [1-(6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-1-metil-etil]carbamato de *terc.*butilo (1,32 g, 4,23 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) bajo atmósfera de argón y a -78°C se añadió lentamente LiHMDS (1M en hexanos, 9,3 mL, 9,3 mmol). Se agitó a -78°C durante 45 min, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de yodo (1,13 g, 4,44 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas, se calentó hasta 0°C y se diluyó con bisulfito de sodio acuoso (10 mL) y cloruro de amonio saturado (10 mL). Se calentó hasta la temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión

30

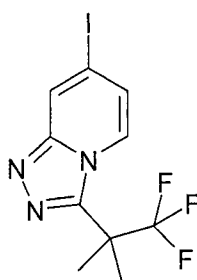
reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido con sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo, usando un gradiente del 50% al 83% de acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del epígrafe (0,979 g, 53%) en forma de un sólido amarillo.

5

LRMS (m/z): 439 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,32 (s ancho, 9H), 1,91 (s, 6H), 4,03-4,51 (m, 1H), 8,36 (s, 1H).

10 PRODUCTO INTERMEDIO 35



7-Yodo-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

a) 3,3,3-Trifluoro-N'-(4-yodopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanohidrazida

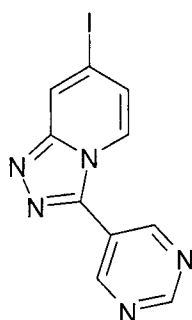
Este compuesto se preparó (81%) a partir del producto intermedio 1 y ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21, etapa a.

b) 7-Yodo-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Este compuesto se preparó (80%) a partir de 3,3,3-trifluoro-N'-(4-yodopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanohidrazida siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21, etapa b.

LRMS (m/z): 356 (M+1)⁺.

25 PRODUCTO INTERMEDIO 36



7-Yodo-3-pirimidin-5-il[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

a) N'-(4-yodopiridin-2-il)pirimidina-5-carbohidrazida

Este compuesto se preparó (61%) a partir del producto intermedio 1 y ácido pirimidina-5-carboxílico siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21, etapa a.

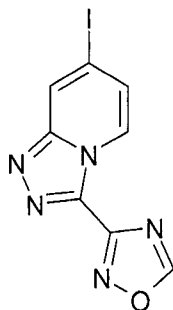
5 **b) 7-Yodo-3-pirimidin-5-il[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina**

Este compuesto se preparó (61%) a partir de *N*-(4-yodopiridin-2-il)pirimidina-5-carbohidrazida siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21, etapa b.

10 LRMS (m/z): 324 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 7,89 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,96-8,03 (m, 1H), 8,05-8,20 (m, 3H), 8,28 (s, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 37



15

7-Yodo-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

a) 1,2,4-Oxadiazol-3-carboxilato de etilo

A una suspensión de 2-(hidroxiamino)-2-iminoacetato de etilo (3 g, 22,71 mmol) en ortoformiato de trietilo (14 mL, 84,08 mmol) se añadió éterato de trifluoruro de boro y dietilo (0,144 mL, 1,14 mmol). Se calentó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo. La capa orgánica resultante se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2N (2x80 mL), bicarbonato de sodio acuoso al 4% (1x80 mL) y agua (2x80 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó bajo presión reducida obteniéndose el compuesto del epígrafe (2,70 g, 79%) en forma de un aceite amarillo.

b) *N*-(4-Yodopiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carbohidrazida

A una solución del producto intermedio 1 (4,30 g, 17,75 mmol) en etanol (65 mL) se añadió gota a gota una solución de 1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (2,66 g, 17,78 mmol) en etanol (10 mL) bajo argón. Se agitó a la temperatura ambiente durante 8 días. La mezcla de reacción se filtró y el sólido obtenido (1,05 g, 13%) se secó y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

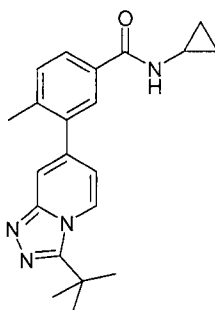
c) 7-Yodo-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Este compuesto se preparó (24%) a partir de *N'*-(4-yodopiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carbohidrazida siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del producto intermedio 21, etapa b.

5 LRMS (m/z): 314 (M+1)⁺.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1



10

3-(3-*tert*.Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida

En un tubo de Schlenk se cargaron el producto intermedio 2 (1,07 g, 3,56 mmol), el producto intermedio 11 (1,26 g, 4,18 mmol), carbonato de cesio (solución acuosa 2M, 5 mL, 10,0 mmol) y dioxano (60 mL). La mezcla se sometió a tres ciclos de vacío y llenado con argón, luego se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II) y diclorometano (1:1) (168 mg, 0,206 mmol) y la mezcla se purgó del mismo modo. La mezcla de reacción se agitó a 95°C bajo argón durante 17 horas. Subsiguientemente, la mezcla de reacción en bruto se filtró a través de Celite® lavando con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró obteniéndose un aceite verdusco. Este aceite se recogió en acetato de etilo y se extrajo con ácido clorhídrico 2N (3x 200 mL). La fase acuosa ácida se alcalinizó con hidróxido de sodio 2N (620 mL) y se extrajo con diclorometano (2x 250 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice, usando acetato de etilo/metanol (10/0,5) como eluyentes, obteniéndose el compuesto del epígrafe (922 mg, 74%) en forma de un sólido blancuzco.

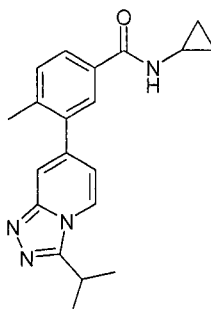
LRMS (m/z): 349 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,64 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 6,39 (s ancho, 1H), 6,80 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 3H), 8,22 (d, *J*=7,2 Hz, 1H).

30

EJEMPLO 2

- 54 -



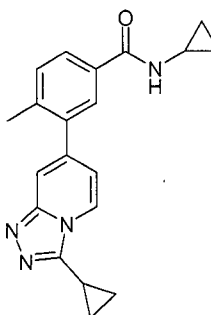
N-Ciclopropil-3-(3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (47%) a partir del producto intermedio 3 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 335 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,65 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 1,57 (d, J=7,1 Hz, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 6,51 (s ancho, 1H), 6,83 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,96 (d, J=7,6 Hz, 1H).

EJEMPLO 3



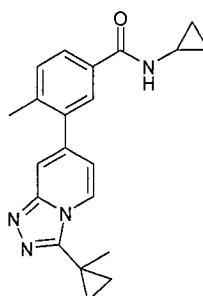
N-Ciclopropil-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (57%) a partir del producto intermedio 4 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 333 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,60-0,70 (m, 2H), 0,82-0,95 (m, 2H), 1,16-1,32 (m, 4H), 2,02-2,17 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,85-3,02 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,87 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 8,15 (d, J=8,5 Hz, 1H).

EJEMPLO 4



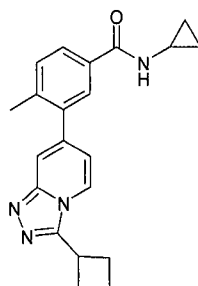
***N*-Ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-metilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida**

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro (26%) a partir del producto intermedio 5 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 347 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,59-0,69 (m, 2H), 0,83-0,91 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 1,19-1,24 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,88-2,97 (m, 1H), 6,38 (s ancho, 1H), 6,86 (dd, J=7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,71 (dd, J=7,0, 1,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J=7,0, 1,1 Hz, 1H).

EJEMPLO 5



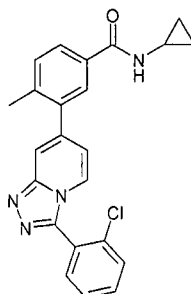
3-(3-Ciclobutil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (75%) a partir del producto intermedio 6 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 347 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,56-0,73 (m, 2H), 0,84-0,93 (m, 2H), 2,08-2,29 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,53-2,75 (m, 4H), 2,87-2,98 (m, 1H), 3,81-4,00 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,80 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J=6,3 Hz, 1H).

EJEMPLO 6



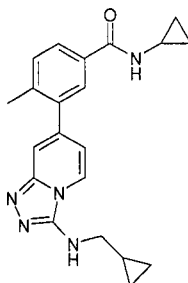
3-(3-(2-Clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro (15%) a partir del producto intermedio 7 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 403 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,56-0,70 (m, 2H), 0,82-0,93 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,85-2,97 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,87 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,47-7,66 (m, 3H), 7,68-7,77 (m, 4H), 7,85 (d, J=7,1 Hz, 1H).

EJEMPLO 7



N-Ciclopropil-3-(3-(ciclopropilmetilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida

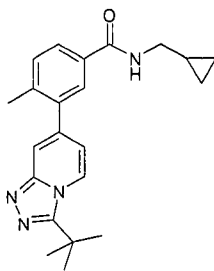
Se obtuvo en forma de un sólido amarillo (38%) a partir del producto intermedio 8 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 362 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,21-0,37 (m, 2H), 0,45-0,61 (m, 4H), 0,66-0,74 (m, 2H), 1,14-1,33 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,79-2,93 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 6,79-6,89 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,79 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,47 (d, J=4,1 Hz, 1H).

EJEMPLO 8

- 57 -



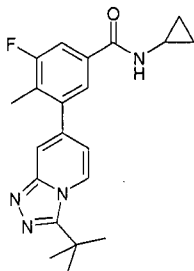
3-(3-*terc.*Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (52%) a partir del producto intermedio 2 y del producto intermedio 13 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis de
5 compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 363 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,25-0,30 (m, 2H), 0,53-0,59 (m, 2H), 1,00-1,14 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 3,32 (dd, $J=5,5$ Hz, 7,0 Hz, 2H), 6,41 (s ancho, 1H), 6,81 (dd, $J=3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,38 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=1,1$ Hz, 2,1, 1H), 7,72 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=3,0$ Hz, 9Hz, 1H), 8,22 (dd, $J=3,0$ Hz, 9Hz, 1H).

EJEMPLO 9



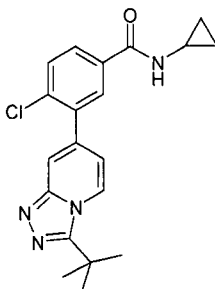
3-(3-*terc.*Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (49%) a partir del producto intermedio 2 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del
compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 367 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,63-0,67 (m, 2H), 0,82-0,87 (m, 2H), 1,59 (s, 9H), 2,23 (s, 3H), 2,91-2,97 (m, 1H), 6,76 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,35 (s ancho, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,57 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J=6,0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 10



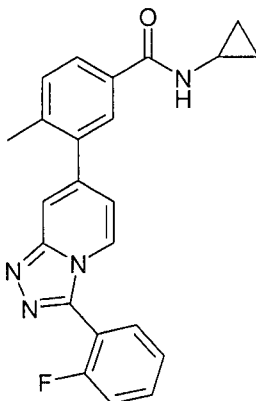
3-(3-*tert*-Butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-4-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (72%) a partir del producto intermedio 2 y del producto intermedio 10, siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (*m/z*): 369 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,65-0,70 (m, 2H), 0,83-0,87 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 2,92-2,97 (m, 1H), 6,89 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,54 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,84 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,15 (d, *J*=6,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 11



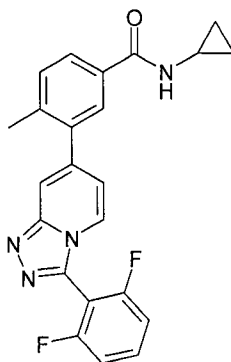
N-Ciclopropil-3-[3-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-4-metil-benzamida

Este compuesto se preparó (22%) a partir del producto intermedio 14 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (*m/z*): 387 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,59-0,69 (m, 2H), 0,84-0,91 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,86-2,97 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,89 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 2H), 7,56-7,65 (m, 1H), 7,69-7,75 (m, 3H), 7,88 (dd, *J*=8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,96-8,03 (m, 1H).

25 EJEMPLO 12



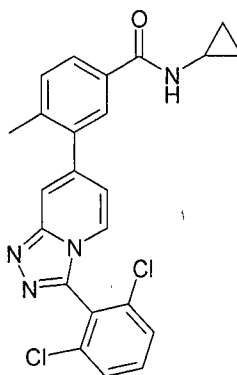
***N*-Ciclopropil-3-[3-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-4-metilbenzamida**

Este compuesto se preparó (29%) a partir del producto intermedio 15 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (*m/z*): 405 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,55-0,69 (m, 2H), 0,82-0,94 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,84-2,97 (m, 1H), 6,49 (s ancho, 1H), 6,91 (dd, *J*=7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,18 (t, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,53-7,65 (m, 1H), 7,69-7,77 (m, 3H), 7,87 (d, *J*=8,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 13



***N*-Ciclopropil-3-[3-(2,6-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-4-metilbenzamida**

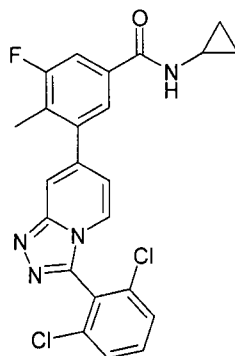
Se obtuvo en forma de un sólido amarillento (67%) a partir del producto intermedio 16 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (*m/z*): 437 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,53-0,67 (m, 2H), 0,75-0,90 (m, 2H), 2,30-2,42 (m, 3H), 2,80-2,94 (m, 1H), 6,66-6,77 (m, 1H), 6,82-6,93 (m, 1H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,46-7,59 (m, 3H), 7,61-7,82 (m, 4H).

EJEMPLO 14

- 60 -



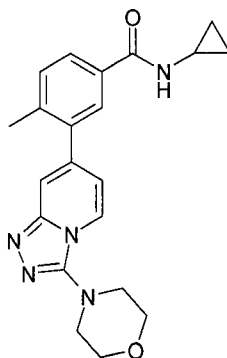
N-Ciclopropil-3-[3-(2,6-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro (52%) a partir del producto intermedio 16 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 455 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,56-0,65 (m, 2H), 0,77-0,88 (m, 2H), 2,23-2,34 (m, 3H), 2,78-2,93 (m, 1H), 6,86 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 2H), 6,89-6,95 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H).

EJEMPLO 15



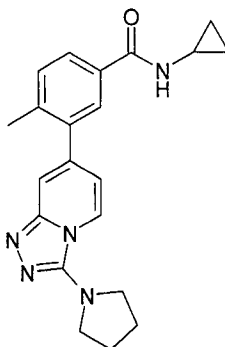
N-Ciclopropil-4-metil-3-(3-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-benzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (62%) a partir del producto intermedio 17 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 378 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,60-0,69 (m, 2H), 0,83-0,94 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,89-2,96 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 4H), 3,91-4,01 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 6,77 (dd, J=7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 16



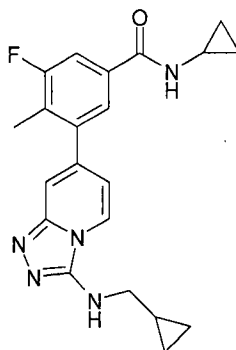
N-Ciclopropil-4-metil-3-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-benzamida

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo (35%) a partir del producto intermedio 18 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 362 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,64 (m, 2H), 0,84-0,93 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,87-2,96 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 6,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J=7,5 Hz, 1H).

EJEMPLO 17



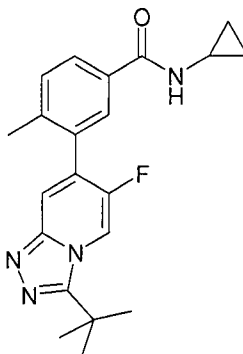
N-Ciclopropil-3-[3-(ciclopropilmetilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo (38%) a partir del producto intermedio 8 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 380 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,27-0,35 (m, 2H), 0,54-0,63 (m, 2H), 0,64-0,71 (m, 2H), 0,85-0,91 (m, 2H), 1,18-1,31 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,87-2,98 (m, 1H), 3,41 (d, J=7,0 Hz, 2H), 4,37-4,56 (m, 1H), 6,58 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J=7,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 18



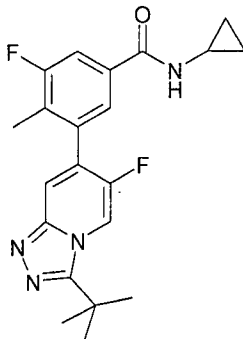
3-(3-*tert*.Butil-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo (59%) a partir del producto intermedio 16 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 367 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,58-0,68 (m, 2H), 0,84-0,91 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,86-2,96 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 7,38 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=8,0, 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=7,0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 19



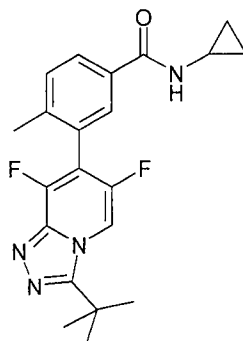
3-(3-*tert*.Butil-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (48%) a partir del producto intermedio 19 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 385 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,59-0,68 (m, 2H), 0,82-0,93 (m, 2H), 1,63 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 2,87-2,97 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,57 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=8,0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 20



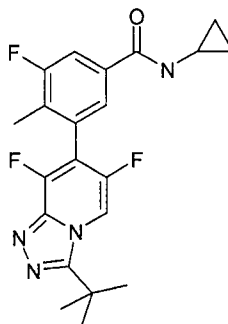
3-(3-*tert*.Butil-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (22%) a partir del producto intermedio 20 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 385 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,51-0,61 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 2,78-2,90 (m, 1H), 7,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,0$, 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 9,05 (d, $J=4,0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 21



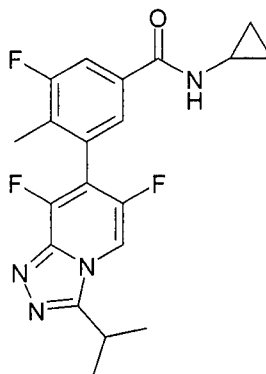
3-(3-*tert*.Butil-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (23%) a partir del producto intermedio 20 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 403 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,54-0,59 (m, 2H), 0,67-0,74 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 2,79-2,91 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,55 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 9,07 (d, $J=4,5$ Hz, 1H).

EJEMPLO 22



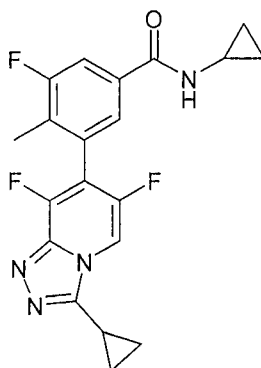
N-Ciclopropil-3-(6,8-difluoro-3-isopropil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido rosa claro (54%) a partir del producto intermedio 31 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 389 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,54-0,60 (m, 2H), 0,68-0,74 (m, 2H), 1,41-1,44 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,79-2,89 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,95 (d, J=4,5 Hz, 1H).

EJEMPLO 23



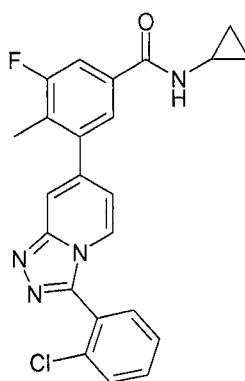
N-Ciclopropil-3-(3-ciclopropil-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (59%) a partir del producto intermedio 32 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 387 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,54-0,59 (m, 2H), 0,67-0,74 (m, 2H), 1,05-1,12 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,40-2,55 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,02 (s, 1H).

EJEMPLO 24

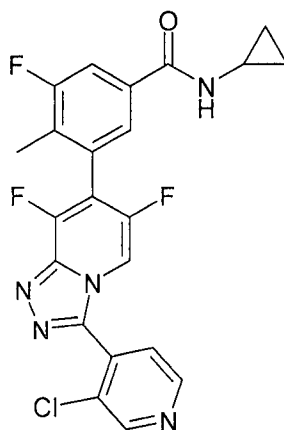


3-(3-(2-Clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blancuzco (46%) a partir del producto intermedio 7 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 421 (M+1)⁺.
¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,61-0,65 (m, 2H), 0,84-0,94 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 1H), 6,55 (s ancho, 1H), 7,50-7,65 (m, 6H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,85 (d, J=9,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 25



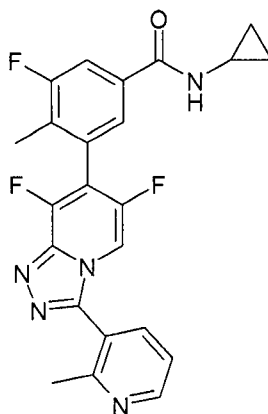
3-[3-(3-Cloropiridin-4-il)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (32%) a partir del producto intermedio 30 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 458 (M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 0,55-0,64 (m, 2H), 0,77-0,89 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,82-2,90 (m, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 7,62-7,66 (m, 3H), 7,83 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,90 (s, 1H).

5 EJEMPLO 26



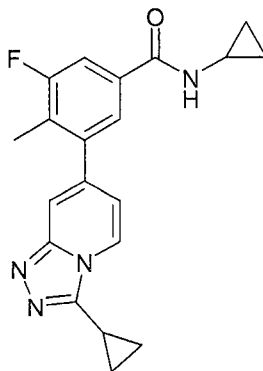
***N*-Ciclopropil-3-[6,8-difluoro-3-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida**

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (27%) a partir del producto intermedio 29 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 437 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 0,59-0,64 (m, 2H), 0,84-0,91 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,85-2,94 (m, 1H), 6,46-6,51 (s ancho, 1H), 7,40 (dd, $J=6,0$, 3,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (dd, $J=6,0$, 3,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=6,0$, 3,0 Hz, 1H), 8,79 (dd, $J=6,0$, 3,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 27



20

***N*-Ciclopropil-3-(3-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida**

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (84%) a partir del producto intermedio 4 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

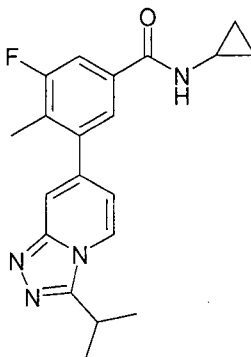
25

LRMS (m/z): 351 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,60-0,69 (m, 2H), 0,84-0,93 (m, 2H), 1,17-1,29 (m, 4H), 2,02-2,16 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,87-2,97 (m, 1H), 6,50 (s ancho, 1H), 6,83 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,16 (d, J=7,0 Hz, 1H).

5

EJEMPLO 28



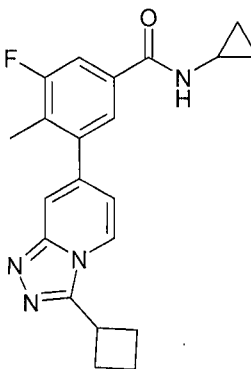
N-Ciclopropil-3-fluoro-5-(3-isopropil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida

- 10 Se obtuvo en forma de un sólido blanco (75%) a partir del producto intermedio 3 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 353 (M+1)⁺.

- 15 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,62-0,67 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), 1,57 (d, J=6,0 Hz, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,88-2,97 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 1H), 6,48 (s ancho, 1H), 6,81 (dd, J=9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,97 (d, J=9,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 29



20

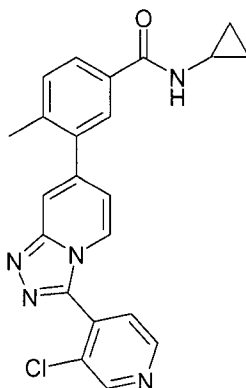
3-(3-Ciclobutil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

- Se obtuvo en forma de un sólido blanco (73%) a partir del producto intermedio 6 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.
- 25

LRMS (m/z): 365 (M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 0,60-0,70 (m, 2H), 0,84-0,94 (m, 2H), 1,19-1,26 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,52-2,75 (m, 6H), 3,84-3,96 (m, 1H), 6,48 (s ancho, 1H), 6,78 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,84 (d, $J=9,0$ Hz, 1H).

5 EJEMPLO 30



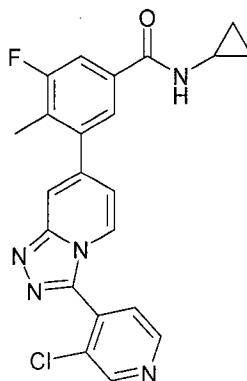
3-[3-(3-Chloropyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

- 10 Se obtuvo en forma de un sólido blancuzco (83%) a partir del producto intermedio 30 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 404 ($M+1$) $^+$.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 0,61-0,67 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,88-2,97 (m, 1H), 6,36 (s ancho, 1H), 6,97 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,69-7,76 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J=7,0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 31



- 20 **3-[3-(3-Chloropyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida**

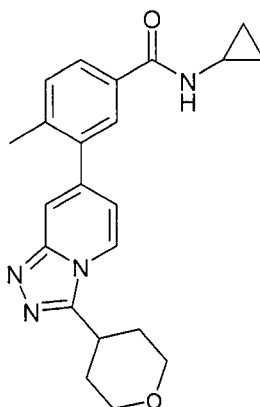
- Se obtuvo en forma de un sólido blanco (57%) a partir del producto intermedio 30 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.
- 25

LRMS (m/z): 422 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,62-0,67 (m, 2H), 0,87-0,93 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,86-2,97 (m, 1H), 6,34 (s ancho, 1H), 6,95 (dd, J=7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,72 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J=1,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=7,0, 1,5 Hz, 1H), 8,77 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H).

5

EJEMPLO 32



N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]benzamida

10

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (94%) a partir del producto intermedio 22 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

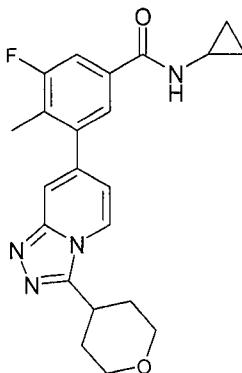
15

LRMS (m/z): 377 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CD₃OD): 0,61-0,66 (m, 2H), 0,77-0,84 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 4H), 2,81-2,90 (m, 1H), 3,57-3,77 (m, 3H), 4,11 (d, J=12 Hz, 2H), 7,08 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,78 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,0 Hz, 1H).

20

EJEMPLO 33



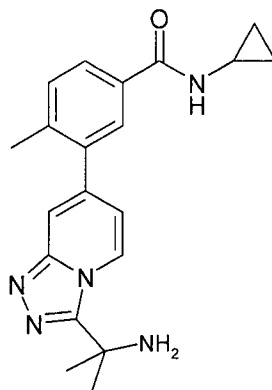
N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]benzamida

Se obtuvo en forma de un sólido beige (87%) a partir del producto intermedio 22 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

5 LRMS (m/z): 395 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CD₃OD): 0,62-0,68 (m, 2H), 0,78-0,87 (m, 2H), 2,03-2,16 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,82-2,93 (m, 1H), 3,56-3,79 (m, 3H), 4,10-4,14 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,59-7,74 (m, 3H), 8,54-8,59 (m, 1H).

10 EJEMPLO 34



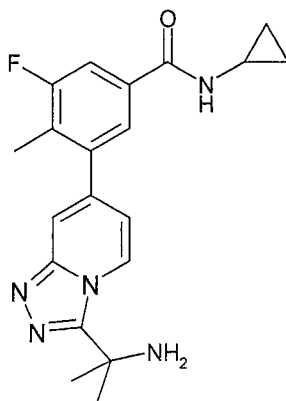
3-[3-(1-Amino-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blancuzco (45%) a partir del producto intermedio 23 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 350 (M+1)⁺.

20 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,61-0,67 (m, 2H), 0,85-0,92 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,87-2,98 (m, 1H), 6,44 (s ancho, 1H), 6,75 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,0 Hz, 1H), 9,05 (d, J=9,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 35



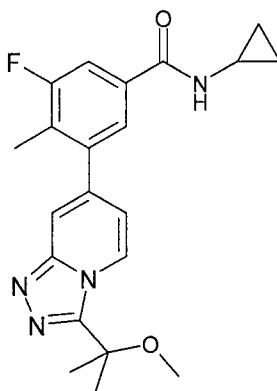
3-[3-(1-Amino-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido beige (45%) a partir del producto intermedio 23 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 367 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,62-0,67 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,87-2,96 (m, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 6,73 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,50 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 9,03 (d, J=9,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 36



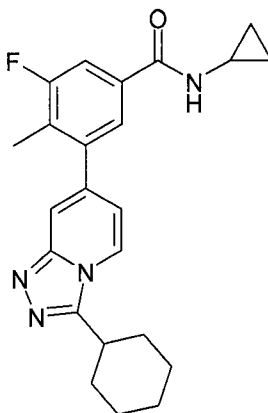
N-Ciclopropil-3-[3-(1-metoxi-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blancuzco (40%) a partir del producto intermedio 24 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 383 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,61-0,67 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), 1,84 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,87-2,95 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 6,34 (s ancho, 1H), 6,82 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,51 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,57 (d, J=9,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 37



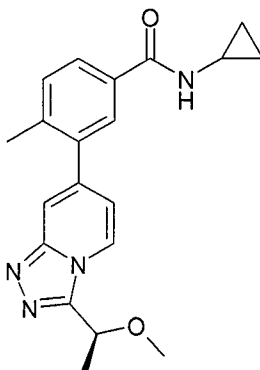
3-(3-Ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blancuzco (76%) a partir del producto intermedio 25 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 393 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,61-0,68 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), 1,40-1,54 (m, 2H), 1,79-2,03 (m, 6H), 2,11-2,16 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,88-2,96 (m, 1H), 2,99-3,15 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,78 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,50 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,99 (d, J=9,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 38

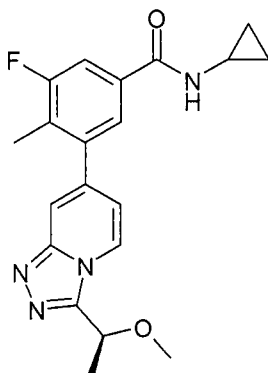


N-Ciclopropil-3-{3-[(1S)-1-metoxietil]}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il}-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (34%) a partir del producto intermedio 26 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 351 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,61-0,66 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,77 (d, J=6,0 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 5,18 (q, J=6,0 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,83 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,70 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J=6,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 39

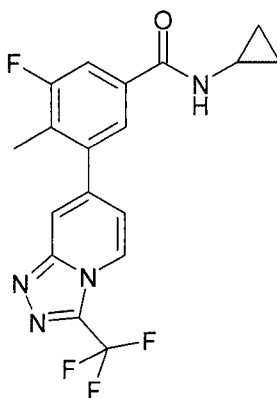
5 **N-Ciclopropil-3-fluoro-5-{3-[(1S)-1-metoxietil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il}-4-metilbenzamida**

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (38%) a partir del producto intermedio 26 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

10 LRMS (m/z): 351 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,62-0,67 (m, 2H), 0,85-0,92 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,77 (d, J=6,0 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,88-2,97 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 5,17 (q, J=6,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,80 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,52 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,41 (d, J=9,0 Hz, 1H).

15

EJEMPLO 40

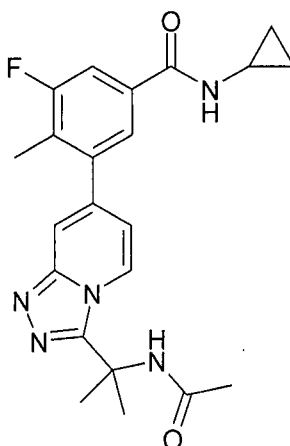
20 **N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]benzamida**

Se obtuvo en forma de un sólido beige (50%) a partir del producto intermedio 27 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 421 (M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 0,61-0,69 (m, 2H), 0,84-0,95 (m, 2H), 1,93 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,85 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,32 (d, $J=6,0$ Hz, 1H).

5 EJEMPLO 41



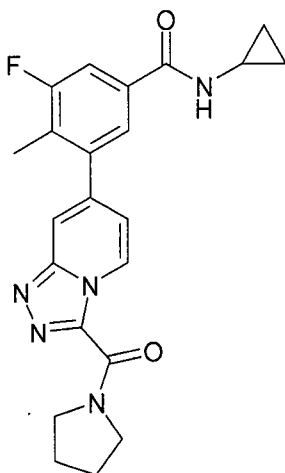
3-{3-[1-(Acetilamino)-1-metiletil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il}-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 35 (0,20g, 0,55 mmol) en diclorometano (3 mL) bajo atmósfera de argón se añadió trietilamina (0,15 mL, 0,73 mmol) y anhídrido acético (0,078 mL, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano y el disolvente se separó bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en fase inversa en una columna C18 con un cartucho de sílice y eluyendo con agua/acetonitrilo:metanol (1:1), usando un gradiente desde el 100% de agua hasta el 100% de acetonitrilo:metanol (1:1), obteniéndose el compuesto del epígrafe (47%) en forma de un sólido blanco.

LRMS (m/z): 410 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD): 0,61-0,66 (m, 2H), 0,78-0,84 (m, 2H), 1,87 (s, 6H), 1,96 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,82-2,89 (m, 1H), 7,05 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,51 (d, $J=9,0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 42



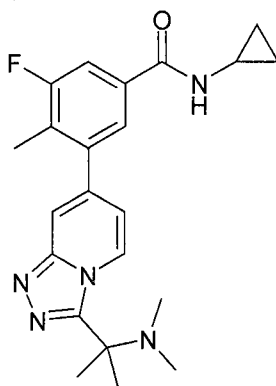
N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]benzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (30%) a partir del producto intermedio 28 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 408 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,62-0,68 (m, 2H), 0,86-0,93 (m, 2H), 1,97-2,14 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,89-2,96 (m, 1H), 3,79 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,31 (t, J=7,0 Hz, 2H), 6,30-6,36 (s ancho, 1H), 6,96 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 9,44 (d, J=9,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 43



N-Ciclopropil-3-{3-[1-(dimetilamino)-1-metiletil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il}-5-fluoro-4-metilbenzamida

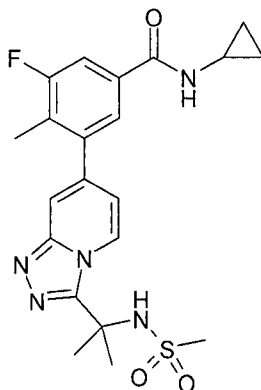
A una solución del compuesto del Ejemplo 35 (0,27 g, 0,73 mmol) en dicloroetano (3 mL) bajo atmósfera de argón se añadió formaldehído (0,067 mL, 0,89 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0,28 g, 1,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y el disolvente se separó bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en fase inversa en una columna C18 con un

cartucho de sílice y eluyendo con agua/acetonitrilo:metanol (1:1), usando un gradiente desde el 100% de agua hasta el 100% de acetonitrilo:metanol (1:1), obteniéndose el compuesto del epígrafe (39%) en forma de un sólido blanco.

5 LRMS (m/z): 396 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,60-0,67 (m, 2H), 0,85-0,92 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 2,22 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,88-2,97 (m, 1H), 6,59 (s ancho, 1H), 6,72 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,96 (d, J=9,0 Hz, 1H).

10 EJEMPLO 44



N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(3-{1-metil-1-[(metilsulfonil)amino]etil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 35 (0,20 g, 0,54 mmol) en diclorometano (5 mL) bajo atmósfera de argón se añadió trietilamina (0,152 mL, 1,09 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,063 mL, 0,82 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron más trietilamina (0,152 mL, 1,09 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,063 mL, 0,82 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche más. La mezcla se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (1 mL) y agua (2 mL). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se concentró y purificó por cromatografía en fase inversa en una columna C18 con un cartucho de sílice y eluyendo con agua/acetonitrilo:metanol (1:1), usando un gradiente desde el 100% de agua hasta el 100% de acetonitrilo:metanol (1:1), obteniéndose el compuesto del epígrafe (17%) en forma de un sólido blanco.

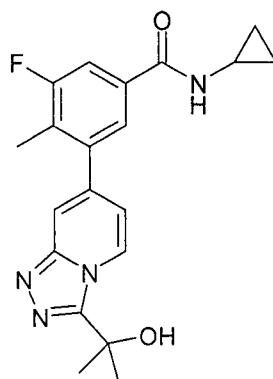
25

LRMS (m/z): 446 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CD₃OD): 0,54-0,71 (m, 2H), 0,72-0,86 (m, J=5,8 Hz, 2H), 1,96 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,85 (s ancho, 1H), 3,06 (s, 3H), 7,04-7,17 (m, 1H), 7,54-7,82 (m, 3H), 8,85 (s ancho, 1H).

30

EJEMPLO 45



***N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-4-metilbenzamida**

a) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{3-[1-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil]

5 [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il}benzamida

Se obtuvo en forma de un sólido (42%) a partir del producto intermedio 33 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

10 LRMS (*m/z*): 453 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,57-0,75 (m, 2H), 0,79-0,96 (m, 2H), 1,38-1,66 (m, 6H), 1,84 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,79-3,04 (m, 1H), 3,22-3,45 (m, 1H), 3,74-3,93 (m, 1H), 4,46-4,61 (m, 1H), 6,68-6,88 (m, 2H), 7,43-7,57 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=7,4 Hz, 1H).

15

b) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-4-metilbenzamida

A una solución de *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{3-[1-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il}benzamida (0,065 g, 0,14 mmol) en metanol (1 mL) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (0,010 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas, el disolvente se concentró bajo presión reducida y el aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto en bruto se trató con éter dietílico obteniéndose el compuesto del epígrafe (78%) en forma de un sólido.

25

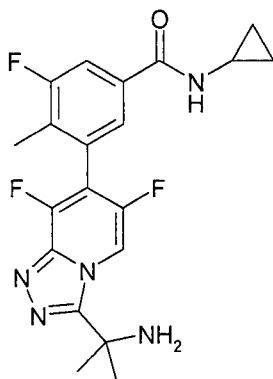
LRMS (*m/z*): 369 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (CD₃OD): 0,51-0,66 (m, 2H), 0,69-0,85 (m, 2H), 1,76 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,81-2,99 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 7,09 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,66-7,77 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=3,9 Hz, 1H), 8,84 (d, *J*=7,1 Hz, 1H)

30

EJEMPLO 46

- 78 -



3-[3-(1-Amino-1-metiletil)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

- 5 a) [1-(7-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-1-metiletil]carbamato de *terc.*butilo

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (40%) a partir del producto intermedio 34 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

- 10 LRMS (m/z): 468 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,52-0,60 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 2H), 1,21 (s ancho, 9H), 1,73 (d, J=3,6 Hz, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,74-2,91 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,80 (d, J=10,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J=3,9 Hz, 1H), 8,76 (d, J=4,1 Hz, 1H).

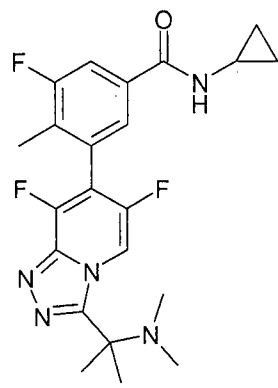
- 15 b) 3-[3-(1-Amino-1-metiletil)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-ciclo-propil-5-fluoro-4-metilbenzamida

- A una solución de [1-(7-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-1-metiletil]carbamato de *terc.*butilo (0,160 g, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 mL) se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 90 min, se neutralizó con carbonato de potasio acuoso hasta pH alcalino y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con un separador de fases y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en una columna C18 con un cartucho de sílice y eluyendo con acetonitrilo/agua, usando un gradiente desde el 5 % hasta el 70% de acetonitrilo, obteniéndose el compuesto del epígrafe (0,114 g, 41%) en forma de un sólido amarillo.

LRMS (m/z): 404 (M+1)⁺.

- 30 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,69 (s ancho, 2H), 0,91 (s ancho, 2H), 1,83 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,96 (s ancho, 1H), 7,09 (s ancho, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,6 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H).

EJEMPLO 47

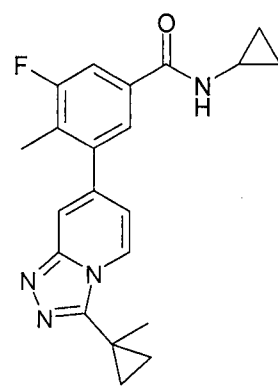


N-Ciclopropil-3-{3-[1-(dimetilamino)-1-metiletil]-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridin-7-il}-5-fluoro-4-metilbenzamida

A una suspensión del compuesto del Ejemplo 46 (0,129 g, 0,32 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadieron secuencialmente paraformaldehído (0,052 mL, 0,69 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,170 g, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en una columna C18 con un cartucho de sílice y eluyendo con acetonitrilo:metanol (1:1)/agua, usando un gradiente desde el 0% hasta el 100% de acetonitrilo:metanol (1:1) obteniéndose el compuesto del epígrafe (0,134 g, 54%) en forma de un sólido blanco.

LRMS (m/z): 432 (M+1)⁺.
¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,52-0,70 (m, 2H), 0,79-0,97 (m, 2H), 1,63 (d, J=4,9 Hz, 6H), 2,11-2,29 (m, 9H), 2,77-3,02 (m, 1H), 6,61 (s ancho, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,61 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,88-8,99 (m, 1H).

EJEMPLO 48



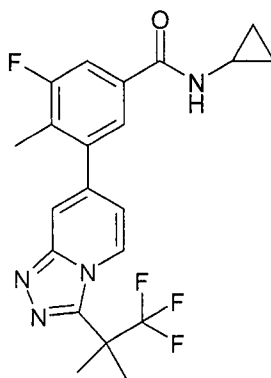
N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(1-metilciclopropil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]benzamida

Se obtuvo en forma de un sólido beige (70%) a partir del producto intermedio 5 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 401 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,55-0,71 (m, 2H), 0,80-0,95 (m, 2H), 0,96-1,07 (m, 2H), 1,14-1,31 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,84-3,00 (m, 1H), 6,46 (s ancho, 1H), 6,84 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,40-7,56 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,22 (d, J=7,1 Hz, 1H).

EJEMPLO 49



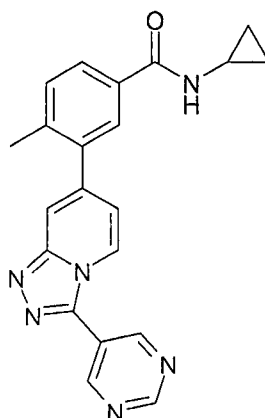
N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)[1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridin-7-il]benzamida

Se obtuvo en forma de un sólido beige (50%) a partir del producto intermedio 35 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 421 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,63 (s ancho, 2H), 0,80-0,96 (m, 2H), 1,93 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,81-2,99 (m, 1H), 6,33 (s ancho, 1H), 6,85 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,41-7,56 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,32 (d, J=7,4 Hz, 1H).

EJEMPLO 50



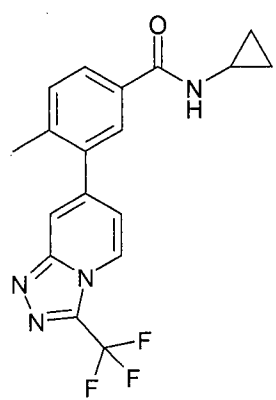
N-Ciclopropil-4-metil-3-(3-pirimidin-5-il[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida

Se obtuvo en forma de un sólido (22%) a partir del producto intermedio 36 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 371 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,54-0,73 (m, 2H), 0,80-0,99 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,80-3,05 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,65-7,85 (m, 3H), 8,33 (d, J=7,1 Hz, 1H), 9,31 (s, 2H), 9,40 (s, 1H).

EJEMPLO 51



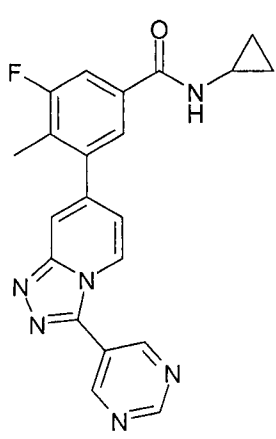
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]benzamida

Se obtuvo en forma de un sólido beige (22%) a partir del producto intermedio 27 y del producto intermedio 11 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 361 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,64 (s ancho, 2H), 0,86 (s ancho, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,91 (s ancho, 1H), 6,74 (s ancho, 2H), 7,11 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,68-7,88 (m, 2H), 8,27 (d, J=6,6 Hz, 1H).

EJEMPLO 52



N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(3-pirimidin-5-il[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida

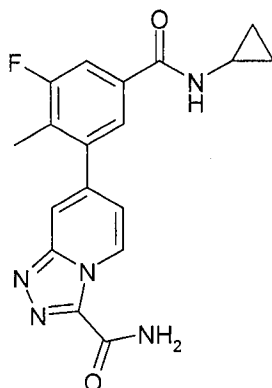
Se obtuvo en forma de un sólido (34%) a partir del producto intermedio 36 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 389 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,57-0,76 (m, 2H), 0,81-1,00 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,81-3,05 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 7,00 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,44-7,63 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,33 (d, J=7,4 Hz, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,42 (s, 1H).

5

EJEMPLO 53



10 7-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-3-carboxamida

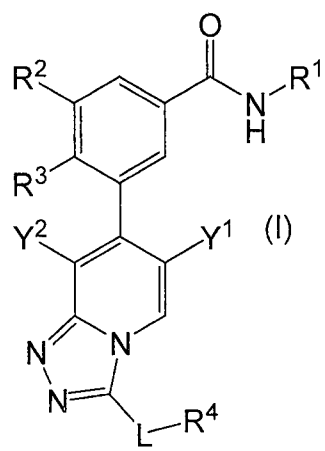
Se obtuvo en forma de un sólido blanco (20%) a partir del producto intermedio 37 y del producto intermedio 12 siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

15 LRMS (m/z): 354 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 0,46-0,62 (m, 2H), 0,64-0,79 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,86 (s ancho, 1H), 7,28 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,61-7,82 (m, 2H), 8,03 (s, 2H), 8,55 (s ancho, 2H), 9,27 (d, J=7,1 Hz, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

en donde
R¹ se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y -
(CH₂)₍₁₋₃₎- cicloalquilo C₃₋₇,
R² se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de
10 halógeno,
R³ se selecciona del grupo que consiste en grupos metilo y átomos de halógeno,
L se selecciona del grupo que consiste en enlace directo, -(CR_aR_b)₍₁₋₂₎-, -CO-, -S-, -
O-, -(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-NH-CO-, -CO-NH-(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-, -(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-NH-SO₂-, -(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-
N(R⁵)- y -N(R⁵)-(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-; en donde R_a, R_b y R⁵ se seleccionan
15 independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos
alquilo C₁₋₄,
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos hidroxí,
grupos alcoxi C₁₋₄, grupos alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con átomos de
flúor, grupos cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituidos con átomos de flúor o con
20 alquilo C₁₋₄, grupos arilo C₅₋₁₄ que están opcionalmente sustituidos con átomos de
halógeno o con grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y
difluorometilo, o grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros que contienen al menos un
heteroátomo seleccionado de N, O y S, estando dichos grupos heteroarilo
opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o con grupos seleccionados de
25 alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y difluorometilo; o grupos heterocíclicos de 3 a 7
miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S,
estando dichos grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con grupos alquilo
C₁₋₄,
Y¹ y Y² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de
30 hidrógeno, flúor y cloro,

30

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde $-L-R^4$ representa un anillo heterocíclico de 3-7 miembros saturado que contiene nitrógeno unido al átomo de carbono del anillo triazolo por medio de un átomo de nitrógeno, conteniendo dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 0 ó 1 átomos de oxígeno y estando opcionalmente sustituidos con grupos alquilo C_{1-4} .
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
- R^1 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} y $-(CH_2)_{(1-3)}-$ cicloalquilo C_{3-7} ,
- R^2 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de halógeno,
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en grupos metilo y átomos de halógeno,
- L se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_{(0-2)}-$, $-S-$, $-O-$ y $-NR^5-(CH_2)_{(0-1)}-$; en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} ,
- R^4 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con átomos de flúor, grupos cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituidos con átomos de flúor o alquilo C_{1-4} , grupos arilo C_{5-14} que están opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o con grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , trifluorometilo y difluorometilo o grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, estando dichos grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o con grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , trifluorometilo y difluorometilo;
- o $-L-R^4$ representa un anillo heterocíclico de 3-7 miembros saturado que contiene nitrógeno unido al átomo de carbono del anillo triazolo por medio de un átomo de nitrógeno, conteniendo dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 0 ó 1 átomos de oxígeno y estando opcionalmente sustituidos con grupos alquilo C_{1-4} ,
- Y^1 y Y^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, flúor y cloro.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} y $-(CH_2)_{(1-3)}-$ cicloalquilo C_{3-6} .
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^1 representa un grupo cicloalquilo C_{3-4} .

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^3 es un grupo metilo.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-7, en donde L es un enlace directo y R^4 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con un grupo metilo y un grupo arilo C_{5-6} que está opcionalmente sustituido con átomos de halógeno.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C_{3-4} ramificados y un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con un átomo de cloro o flúor.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-10, en donde R^1 representa un grupo ciclopropilo, R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor, R^3 representa un grupo metilo, L es un enlace directo, R^4 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C_{3-4} ramificados o un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con átomos de cloro o flúor e Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de:
 - 3-(3-*terc.* Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida
 - N-Ciclopropil-3-(3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida
 - N-Ciclopropil-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida
 - N-Ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-metilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida
 - 3-(3-Ciclobutil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida
 - 3-(3-(2-Clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida
 - N-Ciclopropil-3-(3-(ciclopropilmetilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida
 - 3-(3-*terc.* Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(ciclopropilmetil)-4-metilbenzamida
 - 3-(3-*terc.* Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
 - 3-(3-*terc.* Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-cloro-N-ciclopropilbenzamida

- N*-Ciclopropil-3-[3-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-4-metil-benzamida
N-Ciclopropil-3-[3-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-4-metilbenzamida
N-Ciclopropil-3-[3-(2,6-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-4-metilbenzamida
5 *N*-Ciclopropil-3-[3-(2,6-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida
N-Ciclopropil-4-metil-3-(3-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-benzamida
N-Ciclopropil-4-metil-3-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-benzamida
N-Ciclopropil-3-[3-(ciclopropilmetilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida
10 3-(3-*terc.* Butil-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida
3-(3-*terc.* Butil-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
15 3-(3-*terc.* Butil-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida
3-(3-*terc.* Butil-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
N-Ciclopropil-3-(6,8-difluoro-3-isopropil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida
20 *N*-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida
3-(3-(2-Clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
25 3-[3-(3-Cloropiridin-4-il)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
N-Ciclopropil-3-[6,8-difluoro-3-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida
N-ciclopropil-3-(3-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida
30 *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-(3-isopropil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-4-metilbenzamida
3-(3-Ciclobutil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
3-[3-(3-Cloropiridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida
35 3-[3-(3-Cloropiridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]benzamida
N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]benzamida
40

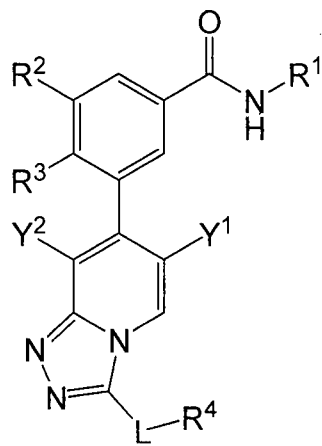
- 3-[3-(1-Amino-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- 3-[3-(1-Amino-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
- 5 N-Ciclopropil-3-[3-(1-metossi-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida
- 3-(3-Ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
- N-Ciclopropil-3-{3-[(1S)-1-metossietil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il}-4-metilbenzamida
- 10 N-Ciclopropil-3-fluoro-5-{3-[(1S)-1-metossietil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il}-4-metilbenzamida
- N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]benzamida
- 15 3-{3-[1-(Acetilamino)-1-metiletil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
- N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]benzamida
- N-Ciclopropil-3-{3-[1-(dimetilamino)-1-metiletil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida
- 20 N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(3-{1-metil-1-[(metilsulfonil)amino]etil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida
- N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-(1-idrossi-1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-4-metilbenzamida
- 25 3-[3-(1-Amino-1-metiletil)-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
- N-Ciclopropil-3-{3-[1-(dimetilamino)-1-metiletil]-6,8-difluoro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridin-7-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida
- N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(1-metilciclopropil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]benzamida
- 30 N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)[1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridin-7-il]benzamida
- N-Ciclopropil-4-metil-3-(3-pirimidin-5-il[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida
- N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]benzamida
- 35 N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(3-pirimidin-5-il[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida
- 7-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-3-carboxamida
- 40

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento del cuerpo humano a animal.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en el que el estado patógeno o enfermedad es artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperusión, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, osteoartritis o mieloma múltiple.
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. Uso de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15.
18. Un método para tratar un sujeto afectado por un estado patológico o enfermedad como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
19. Un producto de combinación que comprende:
 - (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; y
 - (ii) otro compuesto seleccionado de (1) antagonistas de los receptores M3 muscarínicos, (2) β 2-agonistas, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticoesteroides, (5) antagonistas de leucotrienos D4, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor A_{2B} de adenosina, (8) agonistas del receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3, (12) antagonistas de VLA-4 y (13) un DMARD (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad) para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o de animal.

RESUMEN

Esta invención se refiere a nuevos inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos que tienen la fórmula general (I)

5



(I)

a procedimientos para su preparación; a composiciones farmacéuticas que los contienen; y a su uso en terapia.

10

292

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/001616

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/072579 A (PFIZER PROD INC [US]; DOMBROSKI MARK ANTHONY [US]; DUPLANTIER ALLEN JA) 19 September 2002 (2002-09-19) the whole document	1,16-19
A	WO 2004/074290 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]; BROWN REBECCA ELIZABETH [GB]; BURKAMP FRANK) 2 September 2004 (2004-09-02) claims example 38 page 5, line 31 - line 32	1,16-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 May 2008

Date of mailing of the international search report

28/05/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, Jeroen

193

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/001616

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/001616

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02072579 A	19-09-2002	AT 323701 T	15-05-2006
		BG 108133 A	30-09-2004
		BR 0207990 A	27-04-2004
		CA 2440222 A1	19-09-2002
		CN 1496366 A	12-05-2004
		CZ 20032185 A3	16-06-2004
		DE 60210755 T2	16-11-2006
		EE 200300437 A	16-02-2004
		EP 1370559 A1	17-12-2003
		ES 2260415 T3	01-11-2006
		HR 20030719 A2	30-04-2005
		HU 0303415 A2	28-01-2004
		IS 6858 A	23-06-2003
		JP 2004522799 T	29-07-2004
		MA 26991 A1	20-12-2004
		MX PA03008144 A	12-12-2003
		NO 20033969 A	13-10-2003
		NZ 526528 A	25-02-2005
		OA 12552 A	06-06-2006
		PL 363959 A1	29-11-2004
		SK 10272003 A3	07-07-2004
		UY 27199 A1	31-10-2002
		ZA 200304983 A	29-06-2004
WO 2004074290 A	02-09-2004	AU 2004213230 A1	02-09-2004
		CA 2514908 A1	02-09-2004
		EP 1597261 A1	23-11-2005
		JP 2006518364 T	10-08-2006
		US 2006154930 A1	13-07-2006

192

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2008/001616

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SRINIVASAN, Ravi Chandran
J.A. Kemp & Co
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5JJ
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year)
12 August 2009 (12.08.2009)

Applicant's or agent's file reference
N.104056

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2008/001616

International filing date (day/month/year)
29 February 2008 (29.02.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address LABORATORIOS ALMIRALL, S.A. Ronda del General Mitre, 151 E-08022 Barcelona Spain	State of Nationality ES	State of Residence ES
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address ALMIRALL, S.A. Ronda del General Mitre, 151 E-08022 Barcelona Spain	State of Nationality ES	State of Residence ES
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

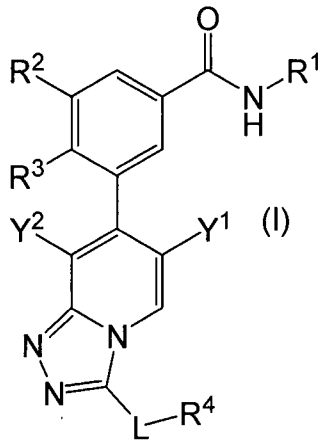
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Blanc Veronique
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail PT06.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 06

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) P200700565 (32) Fecha 02/03/2007 (33) País ES		(51) Int Cl: C07D 471/004 (71) Solicitante(s) ALMIRALL, S.A. (72) Inventor(es) BERNAT VIDAL JUAN Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase 02/10/2009 nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 29/02/2008 No. de solicitud PCT/EP2008/001616		(87) Publicación internacional Fecha: 12/09/2008 N° publicación: WO 2008/107125 A1	
(54) TITULO: NUEVOS DERIVADOS DE 3-([1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)BENZAMIDA			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula (I)

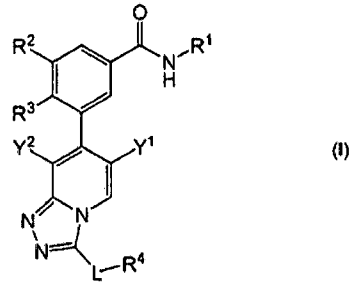


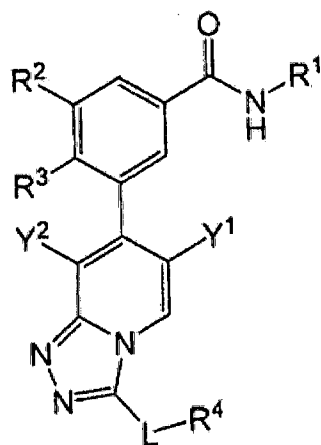
en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y -(CH₂)₍₁₋₃₎- cicloalquilo C₃₋₇,
R² se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de halógeno,
R³ se selecciona del grupo que consiste en grupos metilo y átomos de halógeno,
L se selecciona del grupo que consiste en enlace directo, -(CR_aR_b)₍₁₋₂₎-, -CO-, -S-, -O-, -(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-NH-CO-, -CO-NH-(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-, -(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-NH-SO₂-, -(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-N(R⁵)- y -N(R⁵)-(CR_aR_b)₍₀₋₁₎-; en donde R_a, R_b y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄,
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁₋₄, grupos alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con átomos de flúor, grupos cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituidos con átomos de flúor o con alquilo C₁₋₄, grupos arilo C₅₋₁₄ que están opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o con grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y difluorometilo, o grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, estando dichos grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o con grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y difluorometilo; o grupos heterocíclicos de 3 a 7 miembros que

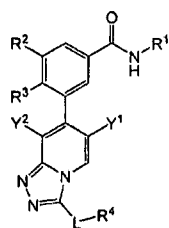
contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, estando dichos grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con grupos alquilo C₁₋₄,
Y¹ y Y² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, flúor y cloro,
y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde -L-R⁴ representa un anillo heterocíclico de 3-7 miembros saturado que contiene nitrógeno unido al átomo de carbono del anillo triazolo por medio de un átomo de nitrógeno, conteniendo dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 0 ó 1 átomos de oxígeno y estando opcionalmente sustituidos con grupos alquilo C₁₋₄.

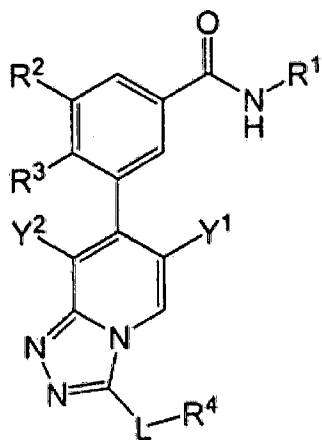




(I)



(II)



(I)

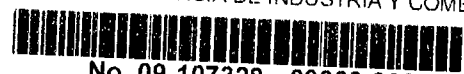
198

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 64,512
FECHA : AGOSTO 31 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107328-00000-0000

Fecha: 2009-09-30 16:51:09 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
VELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854653	31/08/2009	10,185,000.00

***** CONCEPTO *****

NI. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	643,000.00
	TOTAL :	\$ 643,000.00

ON: SEISCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONDE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

: 17153-841-004-3



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M. Nueva Cortés
Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107328- -00000-0000

Fecha: 2009-09-30 16:51:09 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE Y II Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

arrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ALMIRALL, S.A

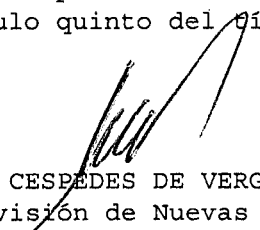
REFERENCIA	Radicación No.	9 107328
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/001616
	Fecha inicio fase nacional	02/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1596

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 17 OCT. 2009
adpall