



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 320 955**

⑫ Número de solicitud: 200700565

⑤① Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

④② Fecha de presentación: **02.03.2007**

④③ Fecha de publicación de la solicitud: **29.05.2009**

④③ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
29.05.2009

⑦① Solicitante/s: **Laboratorios Almirall S.A.**
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES

⑦② Inventor/es: **Vidal Juan, Bernat;**
Eastwood, Paul Robert;
González Rodríguez, Jacob y
Esteve Trias, Cristina

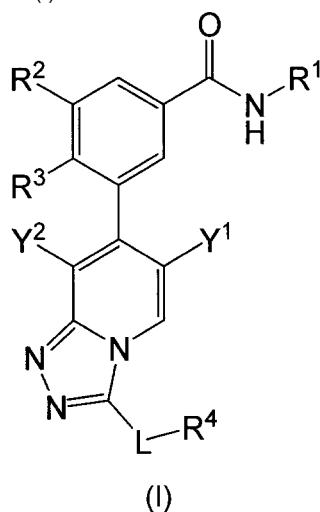
⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

⑤④ Título: **Nuevos derivados de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida.**

⑤⑦ Resumen:

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

Esta invención se refiere a nuevos inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos, que tienen la fórmula general (I)



a procesos para su preparación; a composiciones farmacéuticas que los comprenden; y a su uso en terapia.

ES 2 320 955 A1

DESCRIPCIÓN

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.

Las proteína-quinasas activadas por mitógenos (abreviadamente en lo sucesivo MAP 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 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, quinasa MAPK, y quinasa-quinasa MAPK.

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, 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 fosfatasa 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 mecanismos diferentes: activación de factores de transcripción; estabilización de mRNA; traducción de mRNA; y fosforilación de histonas en los sitios de unión NF-kB en la cromatina (Shi y Gaestel, 2002; Sacanni *et al.*, 2001).

Existen cuatro diferentes isoformas de p38 codificadas por genes separados: p38 alfa, beta, gamma y delta, mostrando cada una de ellas un modelo distinto de expresión en tejidos. Tal como se determina por mRNA y por los niveles de 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 esquelético, mientras que la p38 delta se localiza principalmente en el corazón, riñón, pulmón y glándulas supra-renales. Al nivel celular, la 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 p38alfa/beta, así como los estudios de señalización como dianas de genes han indicado que la p38alfa es la isoforma que regula las respuestas inflamatorias más probablemente a través de su sustrato MAPKAP-K2 (Kotlyarov *et al.*, 1999). Análogamente, esta isoforma es necesaria en el desarrollo embrionario temprano puesto que los ratones que no tienen un gen que codifica la p38alfa (ratones KO p38 alpha) mueren el día 12,5 de la fase embrionaria debido a una insuficiencia placentar y a defectos vasculares (Allen *et al.*, 2000; Tamura *et al.*, 2000; Adams *et al.*, 2000), un fenotipo que se reproduce también en ratones KO MKK3/MKK6 doble (Brancho *et al.*, 2003). En contraste, los ratones KO p38 beta, gamma y delta no muestran deficiencias en el desarrollo (Beardmore *et al.*, 2005; Sabio *et al.*, 2005). Los ratones KO p38 beta 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 inhibidor dual de p38alfa/beta. La inhibición de p38 anulada liberación de TNF-alfa, así como otras citoquinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6, e IL-8, en PBMC, sangre completa, o en la línea celular monocítica humana THP-1.

En virtud de la implicación de p38 en la producción de TNFalpha, se han ensayado los inhibidores de p38 en modelos de animales con enfermedades en las cuales el TNFalpha tiene un papel patofisiológico. La inhibición de p38 disminuye la artritis inducida por colágeno en múridos y la gravedad de la artritis inducida por coadyuvantes en ratas (Pargellis y Regan, 2003). Además, los inhibidores de p38 mejoran también 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 múridos 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 ha sido también 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 del pulmón (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 invierte también 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 las malignidades hematopoyéticas, un estudio ha puesto de manifiesto que los inhibidores de p38 pueden bloquear la proliferación de células de mieloma múltiple mediante la inhibición de 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 cardíacas y vasculares. La inhibición farmacológica de p38 ha demostrado ser útil en mejorar el daño por isquemia-reperusión, 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 reducir el dolor en modelos de animales de neuropatías que se basa en la expresión de COX-2 y la producción de TNF-alfa por células gliales (Schafers *et al*, 2003; Jin *et al*, 2003; Tsuda *et al*, 2004).

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad o desorden, en el cual la quinasa p38 desempeña un papel, incluyendo condiciones causadas 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 mamífero. La invención se extiende a dicho uso y al uso de los compuestos para 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 dicho trastorno o enfermedad.

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 a las mismas, 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 pero sin limitación a las mismas, artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad inflamatoria del intestino, 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 gravis o enfermedad de Addison.

Las enfermedades inmunes e inflamatorias que pueden impedirse o tratarse incluyen, pero sin limitación a las mismas, asma, EPOC, síndrome de malestar respiratorio, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad de injerto frente al huésped, síndrome de Behcet, estados inflamatorios de los ojos, tales como conjuntivitis y uveítis, psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, sarcoidosis, gota, piresis, rechazo de trasplantes, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica.

Las enfermedades cardiovasculares que pueden impedirse o tratarse incluyen, pero sin limitación a las mismas, daño por isquemia-reperusión, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, miocarditis, aterosclerosis, vasculitis y restenosis.

Los trastornos óseos destructivos que pueden impedirse o tratarse incluyen pero sin limitación a los mismos, osteoporosis, osteoartritis y trastornos de huesos múltiples y relacionados con mieloma.

Los trastornos neoplásicos que pueden impedirse o tratarse incluyen, pero sin limitación a los mismos, tumores sólidos, tales como sarcoma de Kaposi, melanoma metastático y malignidades hematopoyéticas, tales como leucemia mielógena aguda o crónica y mieloma múltiple.

Las enfermedades neurodegenerativas que pueden impedirse o tratarse incluyen, pero sin limitación a las mismas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa causada por daño traumático o enfermedad de Huntington.

Las enfermedades virales que pueden impedirse o tratarse incluyen, pero sin limitación a las mismas, infección por virus de hepatitis aguda (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 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, pero sin limitación a las mismas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram-negativa, síndrome del choque tóxico, Shigellosis, o malaria cerebral.

Los trastornos relacionados con la angiogénesis que pueden impedirse o tratarse incluyen, pero sin limitación a los mismos, hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular o retinopatía diabética.

Trastornos relacionados con el dolor que pueden impedirse o tratarse incluyen, pero sin limitación a los mismos, dolor neuropático, (tal como neuropatía diabética, neuralgia post-herpética o neuralgia del trigémino), dolor relacionado con cáncer, dolor crónico (tal como síndrome doloroso de la parte inferior de la espalda, y dolor inflamatorio).

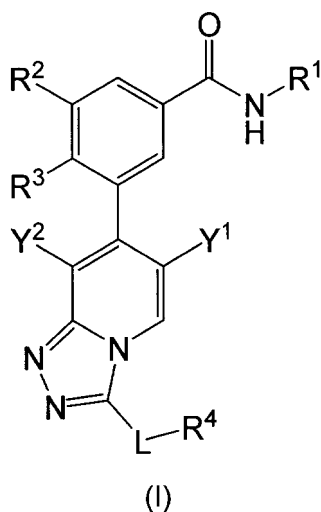
Otros diversos trastornos o enfermedades que pueden impedirse o tratarse incluyen, pero sin limitación a los mismos, síndrome mielodisplásico, caquexia, endometriosis, lesiones agudas en la piel, tales como quemaduras solares, y cicatrización de heridas.

En vista de los efectos fisiológicos mediados por la inhibición de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos se han descrito recientemente diversos compuestos para el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide, daño por isquemia-reperfusión, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome del malestar respiratorio en adultos, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis, mieloma múltiple. Véanse 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 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 activada por mitógenos p38 y por tanto pueden ser usados en el tratamiento o prevención de estas 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 el tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de ser mejorados por la inhibición de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos; y métodos de tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de ser mejorados 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.

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:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en grupo 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 -(CH₂)₍₀₋₂₎-, -S-, -O- y -NR⁵-(CH₂)₍₀₋₁₎-; en donde R⁵ se selecciona 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 alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con átomos de flúor, grupos cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituidos con átomos de flúor o grupos alquilo C₁₋₄; grupos arilo que están opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y difluorometilo y grupos heteroarilo que están opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y difluorometilo;

ES 2 320 955 A1

o -L-R⁴ representa un anillo heterocíclico insaturado de 3 a 7 miembros que contiene nitrógeno y que está unido al átomo de carbono del anillo triazolo a través de un átomo de nitrógeno, cuyo anillo heterocíclico insaturado de 3 a 7 miembros comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno y 0 o 1 átomos de oxígeno y está opcionalmente sustituido por grupos alquilo C₁₋₄;

Y¹ y Y² 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.

Tal como se usa en la presente memoria el término C₁₋₄ alquilo abarca opcionalmente radicales hidrocarbonados opcionalmente sustituidos, lineales o ramificados que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Los sustituyentes preferidos del grupo alquilo son átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

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 cicloalquilo abarca radicales carbocíclicos saturados y, a no ser que se especifique lo contrario, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 5 átomos de carbono y más preferiblemente 3 o 4 átomos de carbono.

Ejemplos incluye 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 en 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 C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico, tal como fenilo o naftilo, antranilo o fenantrilo. El radical 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 anillo 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 ser un anillo sencillo o dos o más anillos fusionados en donde al menos un anillo contiene un heteroátomo.

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 radicales 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 C₃-C₇ saturado o insaturado, tal como un radical de 5, 6 o 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 radicales preferidos son los heterociclilo saturados. Un radical heterocíclico puede tener un solo anillo o dos o más anillos condensados en donde al menos un anillo contiene un heteroátomo. Cuando un radical heterociclilo lleva 2 ó 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, 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 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 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, bencenosulfónico o p-toluensulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, de sodio o potasio) y de metal alcalino-térreos (por ejemplo, de calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquil-aminas, arilalquil-aminas y aminas heterocíclicas.

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 mine-

ES 2 320 955 A1

5 rales 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, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluensulfonato. 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.

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.

10 En una realización de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)₍₁₋₃₎-cicloalquilo C₃₋₆. Preferiblemente R¹ representa un grupo cicloalquilo C₃₋₄.

En otra realización de la presente invención, R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

15 En incluso otra realización de la presente invención, R³ es un grupo metilo.

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 que está opcionalmente sustituido con átomos de halógeno. Preferiblemente R⁴ se selecciona del grupo que consis-
20 te en grupos alquilo C₁₋₄ ramificados y un grupo fenilo que opcionalmente está sustituido con átomos de cloro o flúor.

En otra realización preferida de la presente invención, Y¹ y Y² se seleccionan independientemente del grupo que consiste 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 C₁₋₄ ramificados o un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con átomos de cloro o flúor y Y¹ y Y² se selecciona independientemente del grupo que consiste en átomo de hidrógeno y átomo
30 de flúor.

Entre los compuestos particulares de la invención se incluyen:

3-*(3-terc.*Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida
35 *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
40 *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
45 *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
50 3-(3-*terc.*Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-4-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida

De notable interés son:

3-(3-*terc.*Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida
55 3-(3-(2-Clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida
3-(3-*terc.*Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

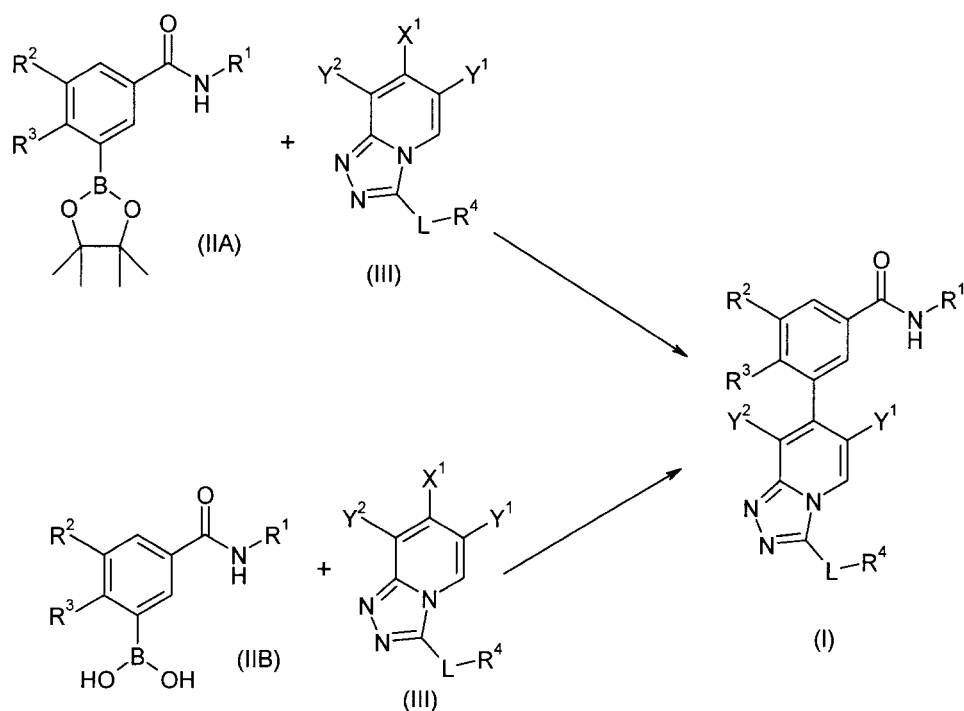
60 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) se preparan siguiendo el esquema ilustrado en la Figura 1.

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 aceptables. Las sales preferidas son sales de adición de
65 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 ilustrados en los siguientes Esquemas. Los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por una persona experta en la materia. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o pueden prepararse fácilmente por una persona experta en la materia usando métodos conocidos. Para todos los esquemas y compuestos descritos más adelante, R^1 , R^2 , R^3 , L , R^4 , R^5 , Y^1 y Y^2 son como tal se han descrito para un compuesto de la fórmula general (I).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento entre una 7-halo[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina de fórmula (III), en donde X^1 representa un átomo de yodo o bromo, y un ácido borónico (IIB) o un derivado de borolano (IIA) como se muestra en la Figura 1.

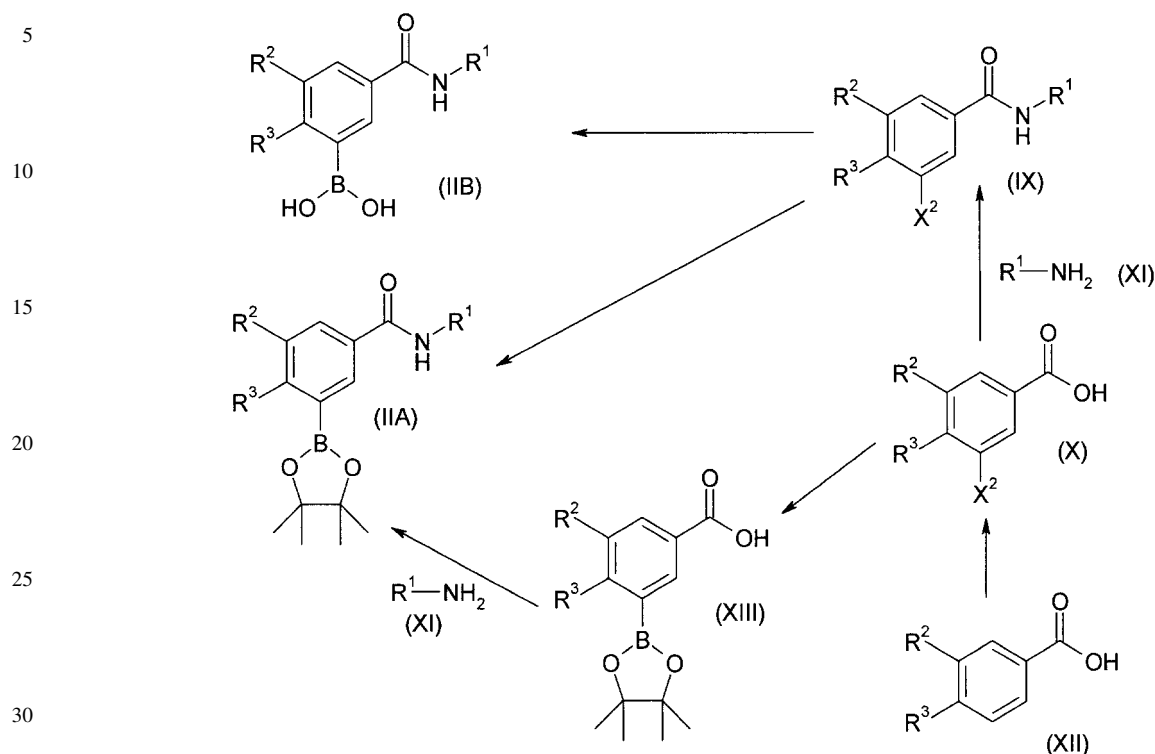
Figura 1



Los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIA) o (IIB) con un compuesto de fórmula general (III) usando condiciones típicas de reacción de Suzuki-Miyaura (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457), tales como en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)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.

Los compuestos de la fórmula (IIA) y (IIB) pueden prepararse siguiendo los métodos generales de síntesis descritos en la Figura 2.

Figura 2



Los compuestos de fórmula (IIB) pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) en la que R^1 , R^2 , y R^3 son tal como se han definido anteriormente y X^2 es halógeno, en particular 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 compuesto de fórmula (IX), como se ha definido anteriormente, con bis(pinacolato)diboro, complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] dicloropaldio(II) ($\text{PdCl}_2(\text{ppdf})$) y acetato de potasio en un disolvente tal como DMF.

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse fácilmente a partir de un compuesto ácido correspondiente de fórmula (X) en la que R^2 , R^3 y X^2 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 amina de fórmula R^1NH_2 (XI) en la que R^1 es como se ha definido anteriormente, en condiciones de formación de amida.

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.

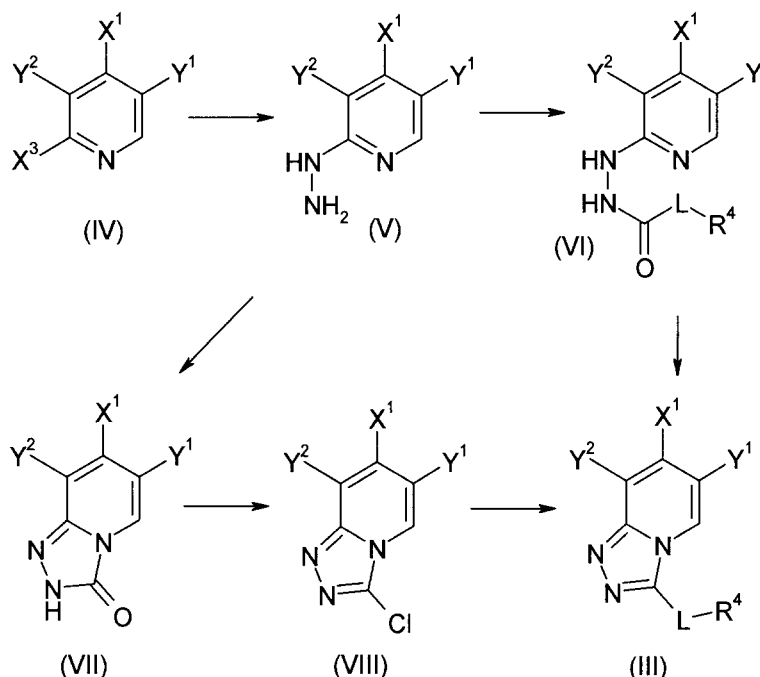
Los compuestos de fórmula general (X) están comercialmente disponibles o pueden prepararse por halogenación directa de un compuesto de fórmula general (XII) con agentes halogenantes, tales como *N*-yodosuccinimida en presencia de un ácido fuerte tal como ácido triflico.

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 diisopropilamina.

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

Los compuestos de fórmula general (III) se preparan siguiendo el esquema de síntesis ilustrado en la Figura 3.

Figura 3



Los compuestos de la fórmula (V) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IV) (en donde X^1 representa átomo de I ó Br, X^3 representa átomo de F o Cl) con hidrazina en un disolvente, tal como etanol o piridina, a elevada temperatura. 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 ($R^4\text{-CO}_2\text{H}$ o $R^4\text{-COCl}$) vía métodos de formación de un enlace amida que emplean para un ácido carboxílico un reactivo de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*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 ó NH pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (V) con un cloroformato ($R^4\text{-O-COC}$), un clorotiolformato ($R^4\text{-S-COCl}$) o un isocianato ($R^4\text{-N}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-CO}$) 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.

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 posterior tratamiento de los compuestos de fórmula (VII) con agentes clorantes tales 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) vía desplazamiento del grupo saliente cloro mediante la base conjugada de un compuesto $R^4\text{-L-H}$ (en donde L es O, S o $\text{NR}^5\text{-(CH}_2)_{0-1}$) en un disolvente inerte, tal como THE 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*

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

10 Se incubaron previamente varias concentraciones del compuesto de ensayo o controles con el vehículo durante una hora con 0,055 μ g/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 K_m (concentración final 0,62 μ M y 60 μ M 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.

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

Valoración funcional

25 La actividad de los compuestos para inhibir la producción de $TNF\alpha$ se midió en una valoración celular usando la línea de células monocíticas humanas THP-1. Con este fin, se cultivaron en placa 2×10^5 células/pocillo sobre placas de 96 pocillos de fondo redondo tratadas para cultivos tisulares en RPMI (que contenía 10% de FCS, L-Gln 2 mM, tampón Hepes 10 mM, piruvato de sodio 1 mM, glucosa 4,5 g/l, $HNaCO_3$ 1,5 g/l y beta-mercaptoetanol 50 NM), 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 un medio. Los controles incluían células estimuladas solas y células estimuladas tratadas con la más alta concentración del compuesto vehículo (DMSO al 1%). Se incubaron las células durante 5 horas a 37°C en una atmósfera de CO_2 al 5%. Las células sobrenadantes se recuperaron por centrifugación y se diluyeron 5 veces antes de analizar el $TNF\alpha$ humano por un ELISA estándar (sistemas RnD).

40 Los datos se analizaron por regresión no lineal (ecuación de Hill) generando una curva de 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 $TNF\alpha$.

Los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores de la producción de $TNF\alpha$. 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 $TNF\alpha$ menor que 100 μ M, preferiblemente menor que 10 μ M, más preferiblemente menor que 1 μ M y siendo el más preferible menor que 100 nM.

45 La Tabla 1 muestra las actividades en la valoración de la inhibición de p38 de algunos compuestos de la presente invención.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

TABLA 1

Ejemplo	p38 α CI ₅₀ (nM)
1	16
2	29
3	26
4	12
5	20
6	6
7	75
8	30
9	2
10	16

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 CI₅₀ de inhibición de p38 α inferior a 1 μ M, preferiblemente inferior a 100 nM, más preferiblemente inferior a 80 nM y siendo el más preferible inferior a 50 nM.

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 conocidos por ser susceptibles de mejorar mediante la inhibición de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos. Dichas enfermedades son, por ejemplo, artritis reumatoide, daño por isquemia-reperfusión, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, asma, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de malestar respiratorio en adultos, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis o mieloma múltiple.

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 conocidos por ser 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) corticosteroides, (5) antagonistas de leucotrienos D4, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}, (8) agonistas del receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3 (12) antagonistas de VLA-4.

La presente invención proporciona también 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 del grupo que consiste en: (1) antagonistas de los receptores M3 muscarínicos, (2) β 2-agonistas, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de leucotrienos D4, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}, (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 tales como metotrexato.

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, trastorno pulmonar obstructivo crónico, fibrosis pulmonar, enfisema, puede ser ventajoso usar los mismos combinados con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2) agonistas β 2, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticoesteroides, (5) antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas de A2B, (8) agonistas de 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 usan para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad inflamatoria del intestino tal como colitis ulcerosa 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 crónica autoinmune, miastenia grave, enfermedad de Adison, puede ser ventajoso usar los mismos en combinación con otros compuestos activos conocidos 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 de A2b, agonistas de receptor NK1, antagonistas de CCR3, antagonistas de VLA-4 y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

Ejemplos de antagonistas de M3 adecuados (anticolinérgicos) que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de trospio, revatropato, espatropato, sales 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarbonyloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales éster endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ílico del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-carboxílico (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-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-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]-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-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butilílico del ácido 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), UCB-101333, OrM3 de Merck, sales 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, sales 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, sales éster del ácido 9-metil-9H-fluoren-9-carboxílico de 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, las cuales pueden estar todas en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos y, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Entre las sales se prefieren cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Ejemplos de agonistas β_2 adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son:

arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolumirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, soterot, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, HOKU-81, (-)-2-[7(S)-hidrocloruro de [2(R)-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi]-N,N-dimetilacetamida monohidratado, carmoterol, QAB-149 y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxi]etil-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{[2-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]amino}etil-2(3H)-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-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-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)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-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 mezclas de los mismos y, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente española números P200501229 y P200601082. Cuando los agonistas β_2 están en forma de una sal o derivado, se prefiere en particular que esté en una forma seleccionada de sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos, fumaratos, furoatos, xinafoatos o sus mezclas.

Los siguientes agonistas β_2 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, nolumirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, (R,R)-formoterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149 opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos y, opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles.

Son más preferibles los siguientes agonistas β_2 : formoterol, salmeterol y GSK-597901, GSK-159797, QAB-149 opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos y, opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Aún más preferibles son salmeterol y formoterol.

Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, hidroclicloruro de drotaverina, lirimilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletíl]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 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]piridin-4-carboxamida, hidroclicloruro 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 patente PCT números WO03/097613, WO2004/058729 A1 y WO 2005/049581 A1.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, nafcort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetónido, flucinolona acetónido, flucinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredan, aceponato de hidrocortisona, prednicartrato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodon, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

Ejemplos de antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2 adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son tomelukast, Ibudilast, pobelukast, pranlukast hidrato, zafirlukast, ritelukast, verlukast, sulukast, tiplelukast, cinalukast, iralukast sódico, masilukast, montelukast sódico, 5-[3-[3-(2-quinolinilmetoxi)fenoxi]propil]-1 H-tetrazol, sal sódica de (E)-8-[2-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]vinil]-2-(1 H-tetrazol-5-il)-4H-benzopiran-4-ona, ácido 2-[N-[4-(4-clorofenilsulfonamido)butil]-N-[3-(4-isopropiltiazol-2-ilmetoxi)bencil]sulfamoil]benzoico, ácido (3R,4R)-3-[6-(5-fluorobenzotiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]benzoico, hidroclicloruro del ácido 2-[2-[2-(4-terc-butiltiazol-2-il)benzofuran-5-iloximetil]fenil]acético, 5-[2-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenoximetil]bencil]-1 H-tetrazol, ácido (E)-2,2-dietil-3'-[2-[2-(4-isopropiltiazolil]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-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal sódica del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(N,N-dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico; sal sódica del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]propiónico, 6-(2-ciclohexiletíl)-[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-carboxamida, MCC-847 (de AstraZeneca), ácido (+)-4(S)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la solicitud de patente PCT WO2004/043966A1.

Ejemplos de inhibidores de egfr-quinasa adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, hidroclicloruro de erlotinib, dihidroclicloruro de canertinib, lapatinib y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinol-6-il]-4-(dimetilamino)-2(E)-butenamida.

Ejemplos antagonistas del receptor de adenosina A2b adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 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-iloxi]acetamida, 8-[4-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetoxi]fenil]-1,3-dipropilxantina, 3-[5-(2-metil-1H-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)benzenosulfónico, hidroclicloruro de 1-[2-[8-(3-fluorofenil)-9-metil-9H-adenin-2-il]etenil]ciclopentanol, N-(2-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantin-8-il)fenoxi]acetamida, N-(4-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantin-8-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 patente internacional WO 2005/040155 A1, WO2005/100353 A1 y las solicitudes de patente española P200502433 y P200501876.

Ejemplos de antagonistas del receptor NK1 adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son besilato de nelpitantio, dapitant, lanepitant, hidroclicloruro de vofopitant, apreptant, ezlopitant, N-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-N-metil-2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alo-treonil-asparaginil-serina C-1,7,0-3,1 lactona, 1-metilindol-3-ilcarbonil-[4(R)-hidroxi]-L-prolil-[3-(2-naftil)]-L-alanina N-bencil-N-metilamida, (+)-(2S,3S)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)bencilamino]-2-fenilpiperidina, (2R,4S)-N-[1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(4-clorobencil)piperidin-4-il]quinolina-4-carboxamida, sal 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-fosfinico; sal 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (1:2) del 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, 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(3H)-4'-piperidina] y el compuesto CS-003 descrito en Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst P2664.

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

10 Ejemplos de inhibidores de Syk quinasa adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son piceatannol, 2-(2-aminoetilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenilamino]pirimidin-5-carboxamida, R-091 (de Rigel), R-112 (de Rigel), R-343 (de Rigel), R-788 (de Rigel), benzenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona, 1-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1-ona, N-[4-[6-(ciclobutilamino)-9H-purin-2-ilamino]fenil]-N-metilacetamida, dihidrocloreto de 2-[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ilamino]piridin-3-carboxamida y AVE-0950 (de Sanofi-Aventis).

15 Ejemplos de antagonistas CCR3 que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son 4-[3-[4-(3,4-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-ilsulfanil]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-azaspiro[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)-[3endo-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2(S)-hidroxipropil]-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, benzenosulfonato de N-(3-acetilfenil)-N'-[(1R,2S)-2-[3(S)-(4-fluorobencil)piperidin-1-ilmetil]ciclohexil]urea, yoduro de trans-1-(cicloheptilmetil)-4-(2,7-dicloro-9H-xanten-9-ilcarboxamido)-1-metilpiperidinio, GW-782415 (de GlaxoSmithKline), GW-824575 (de GlaxoSmithKline), N-[1'-(3,4-diclorobencil)-1,4'-bipiperidin-3-ilmetil]quinolin-6-carboxamida, fumarato de N-[1-(6-fluoronaftalen-2-ilmetil)pirrolidin-3(R)-il]-2-[1-(3-hidroxi-5-metilpiridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-iliden]acetamida y DIN-106935 (de Bristol-Myers Squibb).

20 Ejemplos de antagonistas de VLA-4 que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 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-fenilpropiónico, ácido 2(S)-(2,6-diclorobenzamido)-3-(2',6'-dimetoxibifenil-4-il)propiónico, 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 las solicitudes de patente PCT números WO 02/057242 A2 y WO 2004/099126 A1.

25 Ejemplos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMAR) que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son auranofina, azatioprina, bucilamina, ciclosporina, iguratimod, leflunomida, metotrexato, pentostatina, hidrocloreto de rimacalib, romazarit, salazodina, sulfasalazina, teriflunomida, 1,1-dióxido de (E)-5-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibenciliden)-2-etilisotiazolidina, hidrocloreto 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-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropionitrilo (CP-690550), 3-Desazaadenosina, benzenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-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 hidrocloreto de N2-[3-[1(S)-(2-fluorobifenil-4-il)etil]isoxazol-5-il]morfolina-4-carboxamidina (SMP-114).

30 Las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de mejoría mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Así, la presente solicitud incluye procedimientos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de las combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos, especialmente para el tratamiento de artritis reumatoide.

35 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, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal de cómo un vehículo o diluyente. El principio activo puede comprender 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 antes de su aplicación. Preferiblemente las composiciones se preparan en una forma adecuada para su administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable. Las composiciones para administración oral pueden estar en forma de jarabes,

comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, y similares. Las composiciones para administración tópica pueden estar en forma de cremas, pomadas, lociones, pulverizadores o aerosoles nasales y similares. Las composiciones para administración por inyección pueden estar en forma de composición subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa y similar. Las composiciones para administración

Los compuestos activos en la combinación, es decir, los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la invención, y los otros compuestos activos opcionales se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por una vía diferente.

Una ejecución de la presente invención consiste en un kit de partes que comprende los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, por 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 activada por mitógeno p38.

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

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

Los diluyentes que se pueden utilizar en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos compatibles con el principio activo, junto con agentes 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 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 en asociación con agua, junto con un agente en suspensión o un agente aromatizante.

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

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 en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen generalmente una mezcla de polvos para inhalación del compuesto de la invención y un polvo base adecuado (sustancia vehículo), tales como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa.

El acondicionamiento de la formulación puede ser adecuado para la administración de dosis unitarias o de dosis múltiples. En el caso de la administración de dosis múltiples, la formulación puede estar dosificada previamente o dosificarse durante el uso. Así, los inhaladores de polvo seco se clasifican en tres grupos: dispositivos de (a) dosis única, (b) dosis unitarias múltiples y (c) dosis múltiples.

Para los inhaladores del primer tipo, las dosis únicas han sido pesadas por el fabricante en recipientes pequeños, que son principalmente cápsulas de gelatina dura. Una cápsula debe tomarse de una caja o recipiente separado e insertarse en una zona receptáculo del inhalador. Después, la cápsula debe abrirse o perforarse con agujas o cuchillas para permitir que parte de la corriente de aire de inspiración 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, la cápsula vaciada debe retirarse del inhalador de nuevo. En la mayoría de los casos, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, lo que es una operación que puede ser difícil y molesta para algunos pacientes. Otras desventajas relacionadas con el uso de las cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) protección deficiente contra la captación de humedad del aire ambiental, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido previamente expuestas a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o formación de abolladuras, y (c) posible inhalación de fragmentos de las cápsulas. Además, para numerosos inhaladores de cápsulas, se ha descrito la expulsión incompleta (por ejemplo Nielsen y cols., 1997).

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 carruseles giratorios con cámaras para las cápsulas que puede alinearse con el

conducto de aire durante la descarga de la dosis (por ejemplo, WO91/02558 y GB 2242134). Dichos inhaladores comprenden el tipo de inhaladores de dosis unitarias múltiples junto con inhaladores de blíster, que tienen un número limitado de dosis unitarias suministradas en un disco o una tira.

Los inhaladores de blíster proporcionan al medicamento mejor protección contra la humedad que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se consigue perforando la cubierta, así como la hoja del blíster o desprendiendo 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 incomodo para el paciente reemplazar la 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 dosis múltiples no contienen cantidades previamente medidas de la formulación en polvo. Consisten en un contenedor relativamente grande y un principio de medición de dosis que debe ser manejado por el paciente. El contenedor lleva dosis múltiples que se aíslan de forma individual del resto de polvo mediante desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medición de dosis, que incluyen membranas giratorias (por ejemplo el documento EP0069715) o discos (por ejemplo los documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo los documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y conos truncados giratorios (por ejemplo el documento WO 92/00771), presentando todos cavidades que deben llenarse con polvo desde el contenedor. Otros dispositivos de dosis múltiples tienen émbolos de medida con una cavidad local o circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo desde el contenedor a una cámara de entrega o a un conducto de aire por ejemplo los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928, o resbalones de medición tales como los de Novolizer SD2FL (de Sofotec) que se describen en las siguientes solicitudes de patente: 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 pueden también administrarse en aerosoles que pueden funcionar mediante gases propulsores o por medio de los denominados atomizadores, mediante los cuales soluciones de sustancias farmacológicamente activas pueden ser pulverizadas a alta presión de modo que se obtiene como resultado una neblina de partículas finas. Dichos atomizadores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 91/14468 y WO 97/12687.

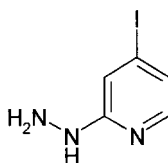
Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 1-2000 mg de principio activo al día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, al día.

Las síntesis de los compuestos de la invención y de los compuestos intermedios para uso en la presente memoria se ilustra en los siguientes Ejemplos (1 a 10) incluyendo los Ejemplos de preparación (Preparaciones 1-13) que de ningún modo limitan el ámbito de la invención.

Los espectros de resonancia magnética nuclear ¹H se registraron con un espectrómetro 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 Waters 996 Diode Array. La fase móvil era ácido fórmico (0,46 mL), amoníaco (0,115 mL) y agua (1000 mL) (A) y ácido fórmico (0,4 mL), amoníaco (0,1 mL), metanol (500 mL) y acetonitrilo (500 mL) (B): 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 de 5 min. El caudal fue de 0,4 mL/min. El volumen de inyección fue de 5 µL. Los cromatogramas con diodos se procesaron a 210 nm.

Productos intermedios

Producto intermedio 1



2-Hidrazinil-4-yodopiridina

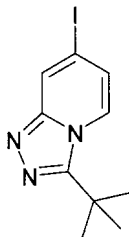
Una solución de 2-fluoro-4-yodopiridina (preparada tal como se describe en Rocca, P. *et al J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7832-7838) (8,72 g, 39,1 mmol) en 80 mL de etanol se trató con 20 mL de hidrato de hidrazina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (24-25°C) durante 20 horas. Al final de la reacción, la mezcla se concentró al vacío y el sólido 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 purificación adicional.

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

ES 2 320 955 A1

^1H -RMN δ (CDCl_3): 3,78 (singlete ancho, 2H), 5,87 (singlete ancho, 1H), 7,02 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H).

5 Producto intermedio 2



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

20 Etapa a)

A una suspensión del producto intermedio 1 (7,45 g, 31,70 mmol) en 140 mL de tolueno, 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 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 NaHCO_3 al 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 purificación adicional.

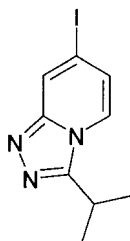
30 Etapa b)

El sólido obtenido en la etapa a) se hizo reaccionar con POCl_3 a 100°C durante 50 minutos, luego la mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se neutralizó con NaOH 8M y se extrajo con acetato de etilo (500 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 al 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 para proporcionar 6,72 g (57%) de producto deseado. Se observaron cantidades variables del análogo 7-cloro (aproximadamente 10%), pero el producto bruto obtenido se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 302 ($\text{M}+1$)⁺.

^1H -RMN δ (CDCl_3): 1,60 (s, 9H), 7,00 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H).

45 Producto intermedio 3



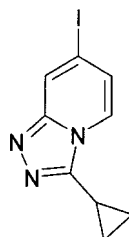
7-Yodo-3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

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.

LRMS (m/z): 288 ($\text{M}+1$)⁺.

^1H -RMN δ (CDCl_3): 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).

Producto intermedio 4

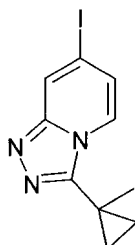


3-Ciclopropil-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

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.

LRMS (m/z): 286 (M+1)⁺.

Producto intermedio 5

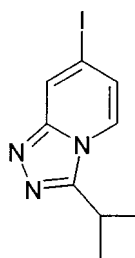


7-Yodo-3-(1-metilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

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



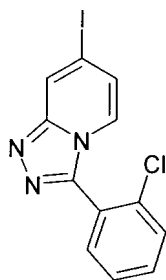
3-Ciclobutil-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

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)⁺.

ES 2 320 955 A1

Producto intermedio 7

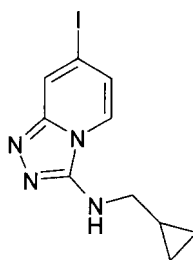


3-(2-Clorofenil)-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

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



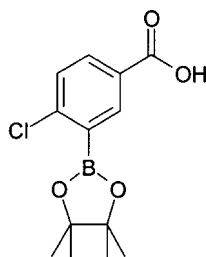
N-(Ciclopropilmetil)-7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina

A una solución de trifosgeno (220 mg, 0,74 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL) se añadió bajo argón a 0°C, una solución de ciclopropilmetilamina (154 mg, 2,16 mmol) en 3 mL de CH₂Cl₂ y después una solución de trietilamina (590 pL, 4,24 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂, 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 CH₂Cl₂ (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 se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Se formó una suspensión en POCl₃ (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó 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 NaOH 8M y se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 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-RMN δ (CDCl₃): 0,12 - 0,44 (m, 2 H), 0,45 - 0,77 (m, 2 H), 1,01 - 1,40 (m, 1 H), 3,20 - 3,56 (m, 2 H), 3,94 - 4,19 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H).

Producto intermedio 9



ES 2 320 955 A1

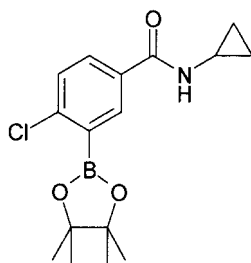
Ácido 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico

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 DMF (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, el DMF se retiró bajo vacío, NaOH 2N (50 mL) y esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl 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.

LRMS (m/z): 199 (M-1)⁺ (correspondiente al ácido borónico generado en la columna de HPLC).

¹H-RMN δ (DMSO-d₆): 1,34 (s, 12 H), 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 12,28 (singlete ancho, 1H).

Producto intermedio 10



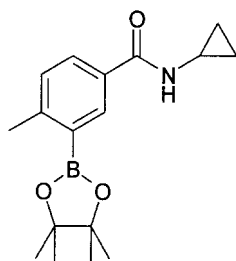
4-Cloro-N-ciclopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

A una solución del producto intermedio 9 (294 mg, 1,04 mmol) en 3 mL de DMF se añadió ciclopropilamina (88 µL, 1,28 mmol), diisopropiletilamina (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 DMF se evaporó y el residuo se trató con acetato de etilo (75 mL). Esta fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio 4% (100 mL), agua y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 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-RMN 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 (singlete ancho 1H).

Producto intermedio 11

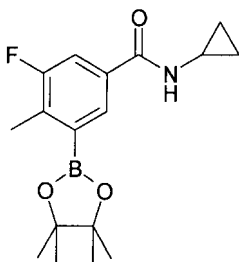


N-Ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

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 intermedios 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

Etapa a)

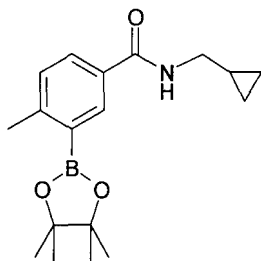
Se añadió *N*-yodosuccinimida (3,31 g) en porciones a una solución de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (2,27 g) en ácido trifluorometanosulfónico (15 mL) a 0°C en 3 horas y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua/hielo y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con tiosulfato sódico acuoso (x2) y salmuera, se secó (sulfato de magnesio anhidro) y el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo obtenido se trató con cloruro de tionilo (20 mL) y se calentó a 100°C durante 2,5 horas. El cloruro de tionilo en exceso se eliminó 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 cromatografía de desarrollo rápido y se eluyó con hexanos: acetato de etilo (10:1 a 5:1) para dar 2,13 g de *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-yodo-4-metil-benzamida (rendimiento 45%).

Etapa b)

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 en DMF (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%).

LRMS (m/z): 320 (M+1)⁺,.

Producto intermedio 13

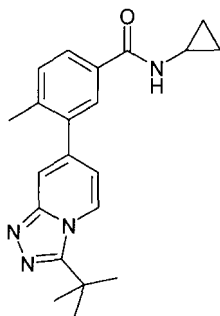
*N*-(Ciclopropilmetil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

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.

LRMS (m/z): 316 (M+1)⁺.

Ejemplos

Ejemplo 1

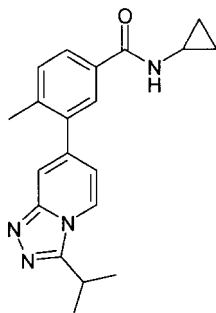
*3-(3-terc.Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida*

En un tubo de Schlenk se cargaron el producto intermedio 2 (1,07 g, 3,56 mmol), *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (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 llenado con argón, luego se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(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 bruta 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 para proporcionar un aceite verdusco. Este aceite se recogió en acetato de etilo y se extrajo con HCl 2N (3x 200 mL). La fase acuosa ácida se basificó con NaOH 2N (620 mL) y se extrajo con diclorometano (2x 250 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 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, para proporcionar el compuesto del epígrafe (922 mg, 74%) en forma de un sólido blancuzco.

LRMS (m/z): 349 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,64 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 6,39 (singlete 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).

Ejemplo 2

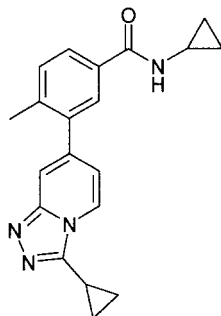
*N-Ciclopropil-3-(3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida*

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (47%) a partir del producto intermedio 3 y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (producto intermedio 11) siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1.

LRMS (m/z): 335 (M+1)⁺.

¹H-RMN 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 (singlete 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

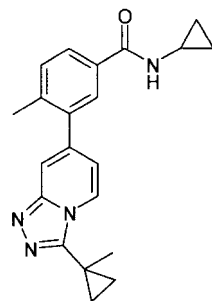
*N-Ciclopropil-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-metilbenzamida*

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (57%) a partir del producto intermedio 4 y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (producto intermedio 11) siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1.

LRMS (m/z): 333 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,60 - 0,70 (m, 2 H), 0,82 - 0,95 (m, 2 H), 1,16 - 1,32 (m, 4 H), 2,02 - 2,17 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,85 - 3,02 (m, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 2 H), 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 4

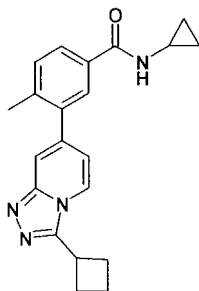
*N-Ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-metilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)benzamida*

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro (26%) a partir del producto intermedio 5 y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (producto intermedio 11) siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1.

LRMS (m/z): 347 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,59 - 0,69 (m, 2 H), 0,83 - 0,91 (m, 2 H), 1,00 (m, 2 H), 1,19 - 1,24 (m, 2H), 1,53 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,88 - 2,97 (m, 1 H), 6,38 (singulete ancho, 1 H), 6,86 (dd, *J* = 7,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,60 - 7,62 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 7,0, 1,1 Hz, 1 H), 8,21 (dd, *J* = 7,0, 1,1 Hz, 1 H).

Ejemplo 5



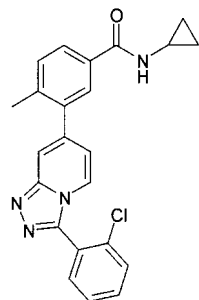
3-(3-Ciclobutil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (75%) a partir del producto intermedio 6 y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (producto intermedio 11) siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1.

LRMS (m/z): 347 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,56 - 0,73 (m, 2 H), 0,84 - 0,93 (m, 2 H), 2,08 - 2,29 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,53 - 2,75 (m, 4 H), 2,87 - 2,98 (m, 1 H), 3,81 - 4,00 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 6,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 6



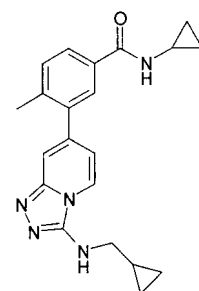
3-(3-(2-Clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro (15%) a partir del producto intermedio 7 y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (producto intermedio 11) siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1.

LRMS (m/z): 403 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,56 - 0,70 (m, 2 H), 0,82 - 0,93 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,85 - 2,97 (m, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,87 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,47 - 7,66 (m, 3 H), 7,68 - 7,77 (m, 4 H), 7,85 (d, J = 7,1 Hz, 1 H).

Ejemplo 7



ES 2 320 955 A1

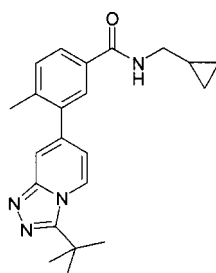
N-Ciclopropil-3-(3-(ciclopropilmetilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo (38%) a partir del producto intermedio 8 y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (producto intermedio 11) siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1.

LRMS (m/z): 362 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,21 - 0,37 (m, 2 H), 0,45 - 0,61 (m, 4 H), 0,66 - 0,74 (m, 2 H), 1,14 - 1,33 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,79 - 2,93 (m, 1 H), 3,28 (m, 2 H), 6,79 - 6,89 (m, 1 H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,76 (s, 1 H), 7,79 (d, *J* = 4,1 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 8,47 (d, *J* = 4,1 Hz, 1 H).

Ejemplo 8



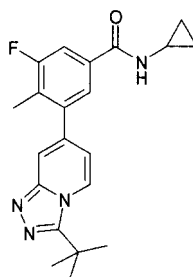
3-(3-*tert*-Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (52%) a partir del producto intermedio 2 y *N*-(ciclopropilmetil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (producto intermedio 13) siguiendo el método experimental descrito para la síntesis de compuesto del ejemplo 1.

LRMS (m/z): 363 (M+1)⁺.

¹H-RMN 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 y 7,0 Hz, 2H), 6,41 (singlete ancho, 1H), 6,81 (dd, *J* = 3,0 Hz y 9,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 1,1 Hz y 2, 1, 1H), 7,72 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 3,0 Hz y 9Hz, 1 H), 8,22 (dd, *J* = 3,0 Hz y 9Hz, 1H).

Ejemplo 9



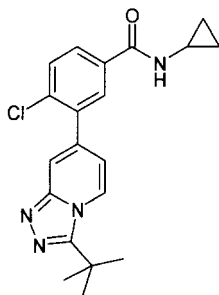
3-(3-*tert*-Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se obtuvo en forma de un sólido blanco (49%) a partir del producto intermedio 2 y *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(4,4, 5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (producto intermedio 12) siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1.

LRMS (m/z): 367 (M+1)⁺.

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 (singlete 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.Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-4-cloro-N-ciclopropilbenzamida

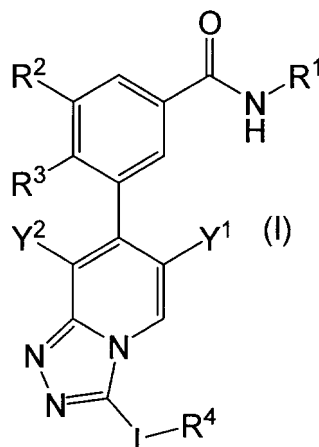
Se obtuvo en forma de un sólido blanco (72%) a partir del producto intermedio 2 y producto intermedio 10, siguiendo el método experimental descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1.

LRMS (m/z): 369 (M+1)⁺.

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 (singlete 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).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en grupo 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 -(CH₂)₍₀₋₂₎-, -S-, -O- y -NR⁵-(CH₂)₀₋₁-; en donde R⁵ se selecciona 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 alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con átomos de flúor, grupos cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituidos con átomos de flúor o grupos alquilo C₁₋₄; grupos arilo que están opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y difluorometilo y grupos heteroarilo que están opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y difluorometilo;

o -L-R⁴ representa un anillo heterocíclico insaturado de 3 a 7 miembros que contiene nitrógeno y que está unido al átomo de carbono del anillo triazolo a través de un átomo de nitrógeno, cuyo anillo heterocíclico insaturado de 3 a 7 miembros comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno y 0 o 1 átomos de oxígeno y está opcionalmente sustituido por grupos alquilo C₁₋₄;

Y¹ y Y² 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.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)₍₁₋₃₎-cicloalquilo C₃₋₆.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R¹ representa un grupo cicloalquilo C₃₋₄.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R³ es un grupo metilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde 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 que está opcionalmente sustituido con átomos de halógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C₁₋₄ ramificados y un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con átomos de cloro o flúor.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde Y¹ y Y² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomo de hidrógeno y átomo de flúor.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde 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 C₁₋₄ ramificados o un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con átomos de cloro o flúor y Y¹ y Y² se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno y átomo de flúor.

10. 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 y

3-(3-*tert*.Butil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-4-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, mezclado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

13. Uso de un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el estado patológico o enfermedad es artritis reumatoide, daño por isquemia-reperusión, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome del malestar respiratorio en adultos, osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis o mieloma múltiple.

15. Un producto de combinación que comprende:

(i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; y

(ii) otro compuesto seleccionado de (1) antagonistas de los receptores M3 muscarínicos, (2) β 2-agonistas, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de leucotrienos D4, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor de adenosina A2b, (8) agonistas del receptor NK1, (9) antagonistas de CRT2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3, (12) antagonistas de VLA-4 y (13) un fármaco anti-reumático modificador de la enfermedad (abreviadamente DMARD por la expresión inglesa *Disease Modifying Antirheumatic Drug*).

por uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 320 955

⑫ Nº de solicitud: 200700565

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: **02.03.2007**

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2002072579 A1 (PFIZER PRODUCTS INC) 19.09.2002, página 1, párrafo 1; ejemplos; reivindicaciones.	1-15
A	WO 2004074290 A1 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED) 02.09.2004, ejemplo 38; reivindicaciones.	1-15
A	US 4550166 A (MORAN et al.) 29.10.1985, ejemplos; reivindicaciones.	1-15
A	MORAN, D.B. et al.: "Synthesis of (pyridinyl)-1,2,4-triazolo (4,3-alfa)pyridines". J. Heterocyclic Chem. 2986, vol. 23, páginas 1071-1077, página 1071, compuestos 2,5.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

30.04.2009

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)