

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 862**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2007 E 07803060 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2057158**

54 Título: **Derivados de triazol como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

30.08.2006 EP 06119831

23.05.2007 EP 07108769

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

02.11.2015

73 Titular/es:

**CELLZOME LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**WILSON, FRANCIS;
RAMSDEN, NIGEL;
BELL, KATHRYN;
CANSFIELD, ANDREW;
BURCKHARDT, SVENJA;
TAYLOR, JESS;
SUNOSE, MIHIRO y
MIDDLEMISS, DAVID**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 549 862 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Derivados de triazol como inhibidores de quinasa

La presente invención se refiere a una nueva clase de inhibidores de quinasa, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles para modular la actividad de la proteína quinasa para modular actividades celulares como la transducción de señales, proliferación, diferenciación, muerte celular programada, migración y secreción de citoquina. Más específicamente la invención proporciona compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la actividad de la quinasa, en particular la actividad de Itk o PI3K, y las rutas de transducción de señales que se relacionan con las actividades celulares tal como se ha mencionado anteriormente. Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, p.ej, para el tratamiento de enfermedades como trastornos inmunológicos, inflamatorios y alérgicos, y procedimientos para preparar dichos compuestos.

Las proteínas quinasas participan en eventos de señalización que controlan la activación, crecimiento, diferenciación y supervivencia de las células en respuesta a mediadores extracelulares o estímulos como factores de crecimiento, citoquinas o quimioquinas. En general, estas quinasas se clasifican en dos grupos, aquellas que fosforilan preferiblemente residuos de tirosina y aquellas que fosforilan preferiblemente residuos de serina y/o treonina. Las tirosina quinasas incluyen receptores de factores de crecimiento que atraviesan la membrana como el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y quinasas no receptoras citosólicas como las quinasas de la familia Src (Lck y Lyn), las quinasas de la familia Syk (ZAP-70 y Syk) y las quinasas de la familia Tec (p.ej. Itk).

La alta actividad de la proteína quinasa de manera inapropiada está implicada en muchas enfermedades que incluyen cáncer, enfermedades metabólicas, enfermedades inmunológicas y trastornos inflamatorios. Esto puede estar causado directamente o bien indirectamente por el fallo en los mecanismos de control debido a mutación, sobreexpresión o activación inapropiada de la enzima. En todos estos casos, se espera que la inhibición selectiva de la quinasa tenga un efecto beneficioso.

Las proteínas tirosina-quinasa – ambas tirosina-quinasa receptoras y quinasas no receptoras – son esenciales para la activación y proliferación de las células del sistema inmune. Entre los eventos detectables más tempranamente sobre la activación del inmunoreceptor en mastocitos, células T y células B, es la estimulación de las tirosina-quinasa no-receptoras. Los receptores del sistema inmune como el receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI), receptor del antígeno en células T (TCR) y receptor en células B (BCR), consisten en subunidades de unión al antígeno y subunidades de transducción de señales. La cadena de transducción de señales contiene una o más copias de motivos de activación del inmunoreceptor basado en tirosina (ITAMSs). Para la activación del TCR, los ITAMS localizados en la molécula CD3 son fosforilados por Lck y Fyn, dos tirosina-quinasa de la familia Src, seguido del reclutamiento y activación de ZAP-70, un miembro de la familia Syk de tirosina-quinasa. Estas tirosina-quinasa activadas fosforilan luego moléculas adaptadoras torrente abajo como LAT (conector de la activación de células T) y SLP-76 (proteína leucocitaria que contiene el dominio SH2 de 76 kDa). Esta etapa conduce a la activación de múltiples moléculas señalizadoras torrente abajo como la quinasa de célula T inducible (Itk), PLCγ1 y quinasa PI3 (PI3K) (Wong, 2005, Current Opinion in Pharmacology 5, 1-8).

Ahora la familia Tec comprende cinco miembros (Tec, Btk, Itk, Rlk y Bmx) que están expresadas principalmente por células hematopoyéticas y juegan un papel central en la señalización a través de receptores del sistema inmune como el receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI), receptor del antígeno en células T (TCR) y receptor en células B (BCR) (Smith et al., 2001, Bioessays 23, 436-446). Los miembros de la familia Tec comparten una organización de dominio de la proteína común. Tienen un dominio amino-terminal de Homología de Pleckstrina, un dominio de homología Tec con una o dos regiones ricas en prolina, dominios de interacción de proteínas Src de homología 3 (SH3) y 2 (SH2) y un dominio de quinasa carboxi-terminal. La activación de las quinasas de la familia Tec requiere varias etapas: reclutamiento en la membrana plasmática a través de su dominio de Homología de Pleckstrina, fosforilación por quinasas de la familia Src e interacciones con proteínas que las conduce hasta los alrededores de los complejos de señalización de inmunoreceptores (Schwartzberg et al., 2005, Nature Reviews Immunology 5, 284-295).

Las quinasas de la familia Tec son esenciales para el desarrollo y activación de las células B. Los pacientes con la Btk mutada muestran un bloqueo en el desarrollo de la células B resultante en la casi completa ausencia de células B y células plasmáticas, niveles de Ig reducidos y una respuesta inmune humoral insuficiente (Smith et al., 2001, Bioassays 23, 436-446).

Además, las quinasas Tec juegan un papel en la activación de los mastocitos a través del receptor de alta afinidad IgE (FcεRI). Las Itk y Btk se expresan en los mastocitos y se activan por el entrecruzamiento de FcεRI (Hata et al., 1998, J. Biol., Chem., 273, 19979-10987). Ambas respuestas alérgicas inflamatorias en fase aguda y tardía se reducen significativamente en ratones deficientes en Itk cuando se enfrentaron a alérgenos por vías respiratorias. De manera importante, la degranulación de los mastocitos por vía respiratoria se ve afectada a pesar de los niveles silvestres de los IgE e IgG1 específicos de alérgenos (Forssell et al., 2005, Am. J. Respir. Cell Mol. Bio. 32, 511-520).

Las células T expresan tres quinasas Tec (Itk, Rlk y Tec) que están implicadas en la señalización de los receptores de células T (TCR) (Berg et al., 2005, *Ann. Rev. Immunol.*, 23, 549-600). El estudio de ratones manipulados genéticamente en los que se elimina el gen que codifica la proteína Itk, da una información importante sobre la función fisiológica y patofisiológica de Itk. Los ratones deficientes en Itk (Itk^{-/-}) muestran un defecto de movilización de calcio después de la estimulación de TCR (Iiu et al., 1998, *J. Exp. Med.* 187, 1721-1727). Además, los ratones Itk^{-/-} tienen defectos específicos en el desarrollo de células T colaboradoras (Helper en inglés) 2 (T_H2) (Fowell et al., 1999, *Immunity* 11, 399-409; Schaeffer et al., 1999, *Science* 284, 638-641). Las respuestas de las células T_H2 juegan un papel en la patología del asma alérgico caracterizado por un número mayor de células T_H2 en los pulmones, una secreción mayor de citoquina de tipo T_H2 y producción de mucosidad. En un modelo de ratón con asma alérgico, los ratones deficientes en Itk muestran una menor secreción de interleucina 5 (IL-5) e interleucina 13 (IL-13), menos producción de mucosidad y una reducida infiltración de células T en los pulmones (Mueller y August, 2003, *J. Immunol.* 170, 5056-5063). Este estudio sugiere que Itk es importante para la patología del asma alérgico y sugiere que Itk es una diana terapéutica potencial para el asma. Esta idea se ve corroborada también por estudios como compuestos que inhiben selectivamente la actividad de la quinasa Itk (Lin et al., 2004, *Biochemistry* 43, 11056-11062).

En contraste, la expresión de Itk aumenta en células T de pacientes con Dermatitis Atópica, una enfermedad mediada por células T_H2 (Matsumoto et al., 2002, *Int. Archiv. Allergy Immunol* 129, 327-340). Tomados juntos, estos informes sugieren que Itk es una diana terapéutica adecuada para trastornos inmunológicos, inflamatorios y alérgicos siempre que los inhibidores con suficientes potencia y selectividad puedan ser identificados.

La fosfoinosítido 3-quinasa (también denominada fosfatidilinositol 3-quinasa, PI3K) representa un grupo de quinasas de especificidad dual que juega papeles fundamentales como lípido y proteínas quinasas en numerosos eventos de señalización intracelular, por ejemplo en la señalización de los receptores de células T (Cantley LC, 2002, *Science* 296(5573):1655-7; Vanhaesebroeck B et al., 2001, *Annu. Rev. Biochem.* 70:535-602; Bondeva T et al., 1998, *Science* 282(5387):293-6).

La PI3K pertenece a un superfamilia de lípidos quinasas señalizadoras que catalizan la fosforilación de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PtdIns(4,5)P₂) o fosfatidilinositol (PtdIns) en el grupo 3'-OH, dando lugar a fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P₃) o fosfatidilinositol-3-fosfato (PtdIns(3)P). PtdIns(3,4,5)P₃ puede convertirse en PtdIns(3,4)P₂ mediante inositol fosfatasa que contiene SH2 (SHIP), o puede ser desfosforilada mediante fosfatasa y fosfatasa homóloga y tensina (PTEN) para regenerar PtdIns(4,5)P₂. Los fosfoinosítidos 3'-fosforilados, PtdIns(3,4,5)P₃, PtdIns(3,4)P₂ y PtdIns(3)P, reclutan y activan varias proteínas de señalización (proteínas de unión a PtdIns; PtdIns-BPs) a través de interacciones directas lípido-proteína (Fruman DA et al., 1998, *Annu. Rev. Biochem.* 67:481-507; Hawkins PT et al., 2006, *Biochem. Soc. Trans.* 34:647-62).

El fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P₃) tiene un papel importante como segundo mensajero trabajando como una plataforma de interacción para los dominios de unión a lípidos, como los dominios de homología de pleckstrina (PH) de varias proteínas celulares. Estas incluyen quinasas (como la proteína quinasa dependiente de 3'-fosfoinosítido 1 (PDK1) y la proteína quinasa B (PKB/Akt) que provoca las cascadas de quinasa, torrente abajo, y factores de intercambio guanina nucleótido (como Vav y P-Rex) que controlan la actividad de GTPasas pequeñas (Wymann MP et al., 2005, *Curr Opin Cell Biol.* 17(2): 141-9; Wymann MP et al., 2003, *Trends Pharmacol. Sci.* 24(7):366-76; Stephens L et al. 1998, *Science* 279(5351):710-4).

Se cree que la activación de la quinasa PI3 está implicada en una variedad de rutas de transducción de señales, incluidas aquellas esenciales para la proliferación celular, diferenciación celular, crecimiento celular, supervivencia celular, apoptosis, adhesión, quimiotaxis, invasión, reordenamiento citoesquelético, cambios en la forma celular, tráfico vesicular y rutas metabólicas. La PI3K parece estar implicada en varios aspectos de la activación de leucocitos (Rommel C et al., 2007, *Nat. Rev. Immunol.* 7(3):191-201; Ruckle T et al., 2006, *Nat. Rev. Drug Discov.* 5(11):903-18).

Se han identificado diferentes tipos de PI3K y se han agrupado en tres clases según sus estructuras primarias y secundarias, modo de regulación y especificidad por el sustrato. La PI3K de Clase 1 ha sido la estudiada más extensamente hasta la fecha, e incluye proteínas heterodiméricas que consisten en una subunidad adaptadora reguladora y catalítica, cuya naturaleza determina otra subdivisión en PI3K de clase IA e IB. La PI3K de clase II usa PtdIns como sustrato in vivo, conduciendo a fosfatidilinositol-3-fosfato (PtdIns(3)P). Se ha presentado alguna evidencia de que las enzimas de clase II, de manera similar a la clase I pueden ser activadas mediante estímulos externos. En cambio, la PI3K de clase III, representada por una única especie (hVps34) en humanos, tiene relativamente alta actividad incluso en células en reposo. La clase III representa la forma más antigua de PI3K y como clase II, usa PtdIns como un sustrato para producir PtdIns(3)P (Falasca M et al., 2007, *Biochem. Soc. Trans.* 35:211-4; Lindmo K et al., 2006, *J. Cell Sci.* 119:605-14).

La clase IA -PI3K α , β y δ (PI3K3CA, PI3K3CB y PI3K3CD) – consiste en una subunidad reguladora que contiene dominios SH2 (p85; han sido identificadas cinco isoformas distintas de ellas) que forma un complejo con una o tres subunidades catalíticas, p110 α , p110 β o p110 δ (Bader AG et al., 2005, *Nat. Rev. Cancer* 5(12):921-9; Bi L et al., 1999, *J. Biol. Chem.* 274(16):10963-8; Brachmann SM et al., 2005; *Mol. Cell. Biol.* 25(5):1596-607).

Los polimorfismos genéticos en la ruta de PI3K están asociados también a un mayor riesgo de diabetes de tipo 2. Torrente abajo del receptor del factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo 1 (IGF1), la señalización a través de las PI3K de clase I, controla el crecimiento y desarrollo. Además, se han encontrado frecuentemente la amplificación y mutaciones puntuales del gen que codifica PI3K α que aumenta la actividad enzimática de la proteína, en cánceres humanos. La PI3K β ha sido implicada en la regulación de la formación y estabilidad de la integrina α (IIb) β (3), que es necesaria para la activación y agregación de las plaquetas. La PI3K δ se expresa predominantemente en el sistema hematopoyético y los ratones deficientes en PI3K δ son viables, fértiles, aparentemente sanos y tienen un período de vida normal. La PI3K δ tiene papeles importantes en la señalización en células T y B, respuestas alérgicas mediadas por mastocitos, estallido oxidativo de los neutrófilos y, posiblemente, extravasación (Ali K et al., 2004, *Nature* 431(7011):1007-11; Okkenhaug K et al., 2002, *Science* 297(5583):1031-4). Los inhibidores de PI3K selectivos para PI3K δ han sido descritos por bloquear la activación de neutrófilos en un modelo animal para la activación de neutrófilos, de modo que se apunta a PI3K δ como una diana para el desarrollo de fármacos anti-inflamatorios (Sadhu et al., 2003, *Biochem. Biophys. Res. Communications* 308, 764-769).

PI3K γ , el único miembro de la clase IB (PI3K3CG), está asociada con dos subunidades reguladoras, p101 y p84, que controlan su expresión, activación y localización subcelular. La activación de PI3K γ está conducida por la activación de receptores acoplados a la proteína G y acoplados a la G α i sensibles a la toxina pertussis (GPCRs), y está mediada por la asociación directa de su dominio catalítico con las subunidades $\beta\gamma$ de las proteínas G y Ras (Stephens L et al., *Cell* 77(1):83-93; Leopold D et al., 1998, *Biol. Chem.* 273(12):7024-9).

Muchas proteínas, como Ras, quinasa (MEK) de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), fosfodiesterasa (PDE), p101 y p84, pueden unirse a PI3K γ , indicando una función de proteína andamio además de su actividad enzimática. PI3K γ mostró también fosforilar y activar MEK directamente al igual que mediar la regulación dependiente de los complejos $\beta\gamma$ de proteínas G de la actividad de JNK (Lopez Iwasaka M et al., 1997, *Science* 275(5298):394-7; Rubio I et al., *Biochem J.* 326:891-5; Stephens LR et al., 1997, *Cell* 89(1):105-14; Voigt P et al., 2006, *J Biol Chem.* 281(15):9977-86).

La proteína PI3K γ de ratón está codificada por el locus *Pik3cg*. Los ratón que carecen de PI3K γ funcional (ratón PI3K γ -/-) son viables, fértiles, y manifiestan un período de vida normal en una instalación convencional para ratones. Otros estudios revelaron que los neutrófilos de estos ratones no estaban capacitados para producir PtdIns(3,4,5)P3 cuando se estimularon con agonistas de GPCR como péptidos bacterianos formilados (N-formil-Met-Leu-Phe, fMLP), complemento C5a o interleucina 8 (IL-8). Esta observación demuestra que PI3K γ es la isoforma exclusiva que se acopla a estos GPCRs en neutrófilos (Hirsch E et al., 2000, *Science* 287(5455):1049-53; Sasaki T et al., 2000, *Science* 287(5455):1040-6; Li Z et al., 2000, *Science* 287(5455):1046-9).

Además, la activación dependiente de PtdIns(3,4,5)P3 de la proteína quinasa B (PKB) también estaba ausente en estos neutrófilos, mientras PKB podía estar todavía activada por GM-CSF o zymosan recubierto de IgG/C3. Los ratones *Pik3cg*-/- mostraron un desarrollo insuficiente de timocitos y aumentos en poblaciones de neutrófilos, monocitos, y eosinófilos. Además, los neutrófilos y macrófagos aislados de los ratones *Pik3cg*-/- exhibieron defectos severos en la migración y estallido respiratorio en respuesta a los agonistas de GPCR y agentes quimiotácticos. El trabajo con ratones inactivados estableció también que PI3K γ es un amplificador esencial de la activación de mastocitos (Ferguson GJ et al., 2007, *Nat. Cell Biol.* 9(1):86-91; Condliffe AM et al., 2005, *Blood* 106(4):1432-40; Patrucco E et al., 2004, *Cell* 118(3):375-87; Laffargue M et al., 2002, *Immunity* 16(3):441-51).

Conjuntamente, la fosfoinosítido 3-quinasa PI3K γ de clase IB parece ser fundamental en el control del tráfico de leucocitos y de acuerdo con esto el desarrollo de inhibidores selectivos del isotipo de PI3K γ serían una estrategia terapéutica anti-inflamatoria atractiva (Knight ZA et al., 2006, *Cell* 125(4):733-47; Thomas MJ et al., 2005, *Eur. J. Immunol.* 35(4):1283-91; Camps M et al., 2005, *Nat. Med.* 11(9):936-43; Barber DF et al., 2005, *Nat. Med.* 11(9):933-5).

PI3K γ juega un papel crucial tanto en células vasculares como en células blancas sanguíneas. Controla diversas funciones moduladoras inmunes y vasculares como estallido respiratorio, reclutamiento celular, reactividad de mastocitos, agregación de plaquetas, activación endotelial al igual que la contractilidad de los músculos blandos.

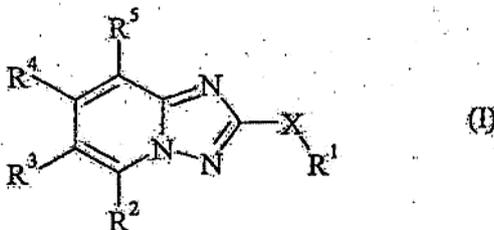
La especificidad relativa de estos eventos sugiere que el bloqueo de la función de PI3K γ puede resultar beneficiosa para enfermedades como inflamación, alergia, autoinmunidad, trombosis, y trastornos cardiovasculares mayores como hipertensión y arterioesclerosis (Hirsch E et al., 2006, *Thromb. Haemost.* 95(1):29-35).

Recientemente, se ha descrito el desarrollo de inhibidores de PI3K γ potentes y selectivos (Pomel et al., 2006, *J. Med. Chem.* 49(13):3857-71). El tratamiento con estos compuestos causó una reducción en el reclutamiento de leucocitos en un modelo de ratón con peritonitis aguda.

El documento WO2004/072072 describe triazol-piridinas como compuestos anti-inflamatorios. El documento WO96/31517 describe anilidas heteroaril-sustituidas herbicidas.

Así, un objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva clase de compuestos como inhibidores de quinasa, especialmente como inhibidores de Itk o de PI3K, que puedan ser eficaces en el tratamiento o profilaxis de enfermedades inmunológicas, inflamatorias alérgicas u otras enfermedades o trastornos asociados con ambas quinazas Itk y PI3K. Además, otro objetivo de la presente invención es proporcionar dichos compuestos, que pueden ser eficaces en el tratamiento o profilaxis de cáncer o trastornos cardiovasculares asociados con PI3K solamente.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, profármaco o metabolito, donde

X es O; S ó NR⁶;

10 R¹ es T¹; alquilo C₁₋₆; C(O)OR⁷; C(O)R⁷; C(O)N(R⁷R^{7a}); S(O)₂N(R⁷R^{7a}); S(O)N(R⁷R^{7a}); S(O)₂R⁷; ó S(O)R⁷; donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁸;

Uno de R², R³ es T² y el otro es R^{5a};

R⁴, R⁵ son H;

R^{5a} es H

15 R⁶, R^{7a}, se eligen independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

R⁷ es T¹; o alquilo C₁₋₆, donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁸;

20 R⁸ es T¹; alquilo C₁₋₆, halógeno; CN; C(O)OR¹¹; OR¹¹; C(O)R¹¹; C(O)N(R¹¹R^{11a}); S(O)₂N(R¹¹R^{11a}); S(O)N(R¹¹R^{11a}); S(O)₂R¹¹; S(O)R¹¹; N(R¹¹)S(O)₂N(R^{11a}R^{11b}); SR¹¹; N(R¹¹R^{11a}); OC(O)R¹¹; N(R¹¹)C(O)R^{11a}; N(R¹¹)S(O)₂R^{11a}; N(R¹¹)S(O)R^{11a}; N(R¹¹)C(O)N(R^{11a}R^{11b}); N(R¹¹)C(O)OR^{11a}; ó OC(O)N(R¹¹R^{11a}); donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son el mismo o diferentes;

T¹ es cicloalquilo C₃₋₇; heterociclilo; o fenilo, donde T¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁰;

R¹¹, R^{11a}, R^{11b}, se eligen independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

25 R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, halógeno; CN; C(O)OR¹²; OR¹²; oxo (=O), donde el anillo está saturado al menos parcialmente; C(O)R¹²; C(O)N(R¹²R^{12a}); S(O)₂N(R¹²R^{12a}); S(O)N(R¹²R^{12a}); S(O)₂R¹²; S(O)R¹²; N(R¹²)S(O)₂N(R^{12a}R^{12b}); SR¹²; N(R¹²R^{12a}); OC(O)R¹²; N(R¹²)C(O)R^{12a}; N(R¹²)S(O)₂R^{12a}; N(R¹²)S(O)R^{12a}; N(R¹²)C(O)N(R^{12a}R^{12b}); N(R¹²)C(O)OR^{12a}; ó OC(O)N(R¹²R^{12a}); donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

30 R¹², R^{12a}, R^{12b}, se eligen independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

T² es T³; C(R¹³R^{13a})-T³; C(R¹³R^{13a})-C(R^{13b}R^{13c})-T³; cis C(R¹³)=C(R^{13b})-T³; trans C(R¹³)=C(R^{13b})-T³; ó C≡C-T³;

R¹³, R^{13a}, R^{13b}, R^{13c} se eligen independientemente entre el grupo que consiste en H; y F;

35 T³ es heterociclilo; heterobicyclilo; fenilo; naftilo; indenilo; o indanilo; donde T³ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

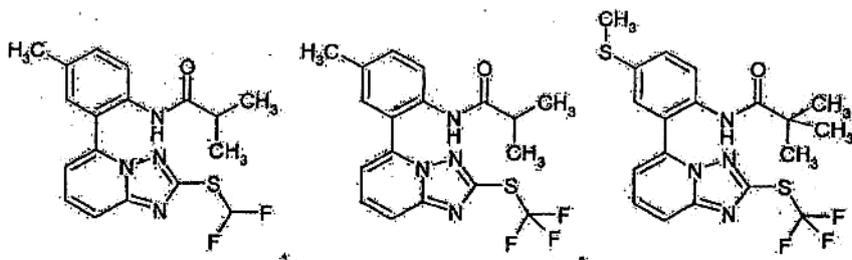
R¹⁴ es alquilo C₁₋₆; halógeno; CN; C(O)OR¹⁵; OR¹⁵; oxo (=O), donde el anillo está saturado al menos parcialmente; C(O)R¹⁵; C(O)N(R¹⁵R^{15a}); S(O)₂N(R¹⁵R^{15a}); S(O)N(R¹⁵R^{15a}); S(O)₂R¹⁵; S(O)R¹⁵; N(R¹⁵)S(O)₂N(R^{15a}R^{15b}); SR¹⁵; N(R¹⁵R^{15a}); OC(O)R¹⁵; N(R¹⁵)C(O)R^{15a}; N(R¹⁵)S(O)₂R^{15a}; N(R¹⁵)S(O)R^{15a}; N(R¹⁵)C(O)N(R^{15a}R^{15b}); N(R¹⁵)C(O)OR^{15a}; ó OC(O)N(R¹⁵R^{15a}); donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶;

40 R¹⁵, R^{15a}, R^{15b}, se eligen independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁷;

R^{16} , R^{17} , se eligen independientemente entre el grupo que consiste en halógeno; CN; $C(O)OR^{18}$; OR^{18} ; $C(O)R^{18}$; $C(O)N(R^{18a}R^{18a})$; $S(O)_2N(R^{18a}R^{18a})$; $S(O)N(R^{18a}R^{18a})$; $S(O)_2R^{18}$; $S(O)R^{18}$; $N(R^{18})S(O)_2N(R^{18a}R^{18b})$; SR^{18} ; $N(R^{18}R^{18a})$; $OC(O)R^{18}$; $N(R^{18})C(O)R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)_2R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)R^{18a}$; $N(R^{18})C(O)N(R^{18a}R^{18b})$; $N(R^{18})C(O)OR^{18a}$; $OC(O)N(R^{18}R^{18a})$; y alquilo C_{1-6} , donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, que son el mismo o diferente;

5

R^{18} , R^{18a} , R^{18b} , se eligen independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6} , donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente teniendo en cuenta que los compuestos siguientes están excluidos:



10 En el caso de que una variable o sustituyente pueda ser elegido entre un grupo de variantes diferentes y tal variable o sustituyente ocurre más de una vez las respectivas variantes pueden ser las mismas o diferentes.

Con arreglo a la presente invención los términos se usan tal como sigue:

“Alquilo” significa una cadena carbonada lineal o ramificada.

15 “Alquilo C_{1-4} ” significa una cadena alquílica que tiene 1-4 átomos de carbono, p.ej. si está presente al final de una molécula: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, o p.ej. $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(CH_3)_2-$, cuando dos restos de una molécula están unidos por el grupo alquilo. Preferiblemente, el alquilo C_{1-4} incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y terc-butilo.

20 “Alquilo C_{1-6} ” significa una cadena alquílica que tiene 1-6 átomos de carbono, p.ej. si está presente al final de una molécula: alquilo C_{1-4} , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo; terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, o p.ej. $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(CH_3)_2-$, cuando dos restos de una molécula están unidos por el grupo alquilo. Preferiblemente, el alquilo C_{1-6} incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y terc-butilo, n-pentilo, y n-hexilo,

25 “Cicloalquilo C_{3-7} ” o “anillo de cicloalquilo C_{3-7} ” significa una cadena alquílica cíclica que tiene 3-7 átomos de carbono, p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo. Preferiblemente, cicloalquilo C_{3-7} incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

“Halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo. Generalmente se prefiere que el halógeno sea flúor o cloro.

30 “Heterociclilo” o “heterociclo” significa un anillo de ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano, preferiblemente un anillo de ciclopentano o ciclohexano, que puede contener hasta el máximo número de dobles enlaces (anillo aromático o no aromático que está totalmente, parcialmente o no saturado) donde al menos un átomo de carbono hasta 4 átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo elegido entre el grupo que consiste en azufre (incluido $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), oxígeno y nitrógeno (incluido $=N(O)-$) y donde el anillo está unido al resto de la molécula vía un átomo de carbono o de nitrógeno. Ejemplos para heterociclos son furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, imidazol, imidazolina, pirazol, pirazolina, oxazol, oxazolina, isoxazol, isoxazolina, tiazol, tiazolina, isotiazol, isotiazolina, tiadiazol, tiadiazolina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, sulfolano, pirano, dihidropirano, tetrahydropirano, imidazolidina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, piperidina, morfolina, tetrazol, triazol, triazolidina, tetrazolidina, azepina y homopiperazina. “Heterociclo” significa también azetidina. Conforme a esto, un heterociclo puede tener hasta un anillo de siete átomos.

40 “Heterociclilo aromático” o heterociclo aromático” significa un anillo de ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano, preferiblemente un anillo de ciclopentano o ciclohexano que contiene hasta el máximo número de dobles enlaces conjugados. Ejemplos de heterociclos aromáticos son furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, pirano, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, triazol y tetrazol.

45 “Heterociclilo no aromático” o heterociclo no aromático” significa heterociclilo o heterociclo diferente de heterociclilo aromático o heterociclo aromático, especialmente un heterociclilo o heterociclo saturado.

5 “Heterobiciclilo” o “heterobiciclo” significa un heterociclo que está condensado con fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ o un heterociclo adicional para formar un sistema de anillos bicíclico. “Condensado” para formar un anillo bicíclico significa que dos anillos están unidos el uno al otro compartiendo dos átomos del anillo. Ejemplos de heterobiciclos son indol, indolina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzimidazol, benzimidazolina, benzotriazol, [1,2,4]triazol[1,5a]piridina, quinolina, quinazolina, dihidroquinazolina, quinolina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, decahidroquinolina, isoquinolina, decahidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, dihidrosioquinolina, benzazepina, imidazopiridazina, pirazolopirimidina, purina y pteridina. Conforme a esto, un heterobiciclo puede tener hasta 12 átomos en el anillo.

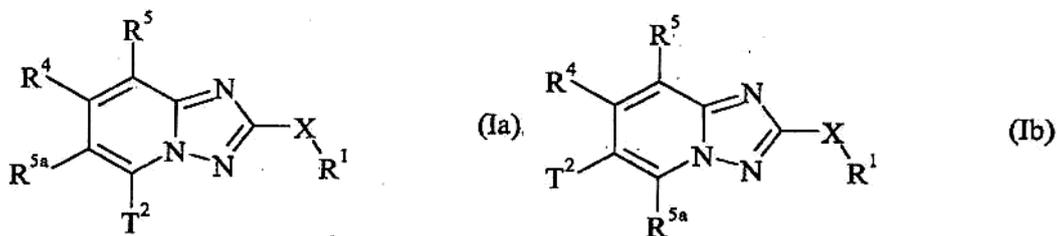
10 “Heterobiciclilo aromático” o “heterobiciclo aromático” significa un heterociclo aromático que está condensado con fenilo, o un heterociclo aromático adicional para formar un sistema de anillos bicíclico. “Condensado” para formar un anillo bicíclico significa que dos anillos están unidos el uno al otro compartiendo dos átomos del anillo. Ejemplos de heterobiciclos son indol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzimidazol, benzotriazol, [1,2,4]triazol[1,5a]piridina, quinolina, isoquinolina, imidazopiridazina, pirazolopirimidina, purina y pteridina.

15 “Heterobiciclilo no aromático” o “heterobiciclo no aromático” significa un heterobiciclilo aromático o heterobiciclo diferente de heterobiciclilo aromático o heterobiciclo aromático.

20 Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos compuestos en los que uno o más residuos contenidos en ellos tienen los significados dados a continuación, siendo todas las combinaciones de las definiciones de los sustituyentes preferidos un objetivo de la presente invención. Con respecto a todos los compuestos preferidos de las fórmulas (I) la presente invención también incluye todas sus formas tautoméricas y estereoisoméricas y sus mezclas en todas las proporciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En las realizaciones preferidas de la presente invención, los sustituyentes mencionados a continuación tienen independientemente el significado siguiente. Además, uno o más de estos sustituyentes puede tener los significados preferido o más preferido dados a continuación.

25 Los compuestos de la presente invención son aquellos de fórmula (Ia) o (Ib)



donde X, T², R¹, R⁴, R⁵, R^{5a} tienen el significado tal como se ha indicado anteriormente.

Preferiblemente, X es NR⁶.

Preferiblemente, R⁶ es H o CH₃. Más preferido es R⁶H.

30 Preferiblemente, R¹ es C(O)R⁷; C(O)OR⁷; C(O)N(R⁷R^{7a}) o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más R⁸.

Preferiblemente, R⁷ es T¹; alquilo C₁₋₆ no sustituido; o alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁸.

Preferiblemente, R⁷ es metilo.

Preferiblemente, R⁷ es T¹; OH; alquilo OC₁₋₆; alquilo (O)O-C₁₋₆; C(O)NH₂; C(O)NH-alquilo C₁₋₆; o C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂.

35 Preferiblemente, T¹ es cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; heterociclilo no aromático no sustituido; o heterociclilo aromático no sustituido.

Preferiblemente, T¹ es ciclopropilo; ciclohexilo; furilo; o piridilo.

Preferiblemente, R¹³, R^{13a}, R^{13b}, R^{13c} son H.

Preferiblemente, T² es T³.

40 Preferiblemente, T³ es fenilo no sustituido; fenilo sustituido; heterociclilo no sustituido; heterociclilo sustituido; heterobiciclilo no sustituido; o heterobiciclilo sustituido.

Preferiblemente, T³ está no sustituido o sustituido hasta con tres R¹⁴, que son el mismo o diferente.

Preferiblemente, T³ es fenilo; pirrolilo; furilo; tienilo; oxazolilo; tiazolilo; piridilo y su N-óxido; pirimidinilo; indolilo; indolinilo; indazolilo; quinolinilo; isoquinolinilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofurilo; dihidrobenzoxazinilo; o benzodioxanilo.

- 5 Preferiblemente, R¹⁴ es oxo (=O), donde el anillo está al menos parcialmente sustituido; F; Cl; N(R¹⁵R^{15a}); OR¹⁵; C(O)OR¹⁵; C(O)N(R¹⁵R^{15a}); N(R¹⁵)S(O)₂R^{15a}; S(O)₂N(R¹⁵R^{15a}); S(O)₂R¹⁵; S(O)R¹⁵; N(R¹⁵)C(O)R^{15a}; o alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶.

10 Preferiblemente, R¹⁵, R^{15a} se eligen independientemente entre el grupo que consiste en H; CH₃; CH₂CH₃; n-butilo; terc-butilo; iso-propilo; 2-etilbutilo; CF₃; CH₂CH₂OH; CH₂CH₂CH₂OH; CH₂C(CH₃)₂CH₂OH; CH₂CH₂OCH₃; CH₂CH₂NH₂; CH₂CH₂CF₃; CH₂CH₂NHCH₃; y CH₂CH₂N(CH₃)₂.

Preferiblemente, R¹⁶ es F; Cl; Br; OH; CH₃; o CH₂CH₃.

15 Preferiblemente, R¹⁴ es F; Cl; NH₂; NH(CH₃); N(CH₃)₂; NH(CH₂)₂OH; NH((CH₂)₂OH)₂; OH; OCH₃; OCF₃; OCH(CH₃)₂; CH₂OH; CH₂OCH₃; CH₂Br; CH₃; CH₂CH₃; CH(CH₃)₂; C(CH₃)₃; CF₃; C(O)OH; C(O)OCH₃; C(O)OCH₂CH₃; C(O)NH₂; C(O)NH(CH₃); C(O)(CH₃)₂; C(O)NHCH₂CH₃; C(O)N(CH₃)CH₂CH₃; C(O)NHCH₂CH₂OH; C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH; C(O)NHCH₂CH₂OCH₃; C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃; C(O)NHCH₂CH₂NH₂; C(O)N(CH₃)CH₂CH₂NH₂; C(O)NHCH₂CH₂NHCH₃; C(O)N(CH₃)CH₂CH₂NHCH₃; C(O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂; C(O)N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂; HNC(O)H₃; S(O)₂CH₃; S(O)CH₃; S(O)₂NH₂; S(O)₂NHC(CH₃)₃; S(O)₂NHCH₂CH(CH₂CH₃)₂; S(O)₂NH(CH₂)₂OH; S(O)₂NH(CH₂)₂CF₃; S(O)₂NH(CH₂)₃OH; S(O)₂NHCH₂C(CH₃)₂CH₂OH; S(O)₂NH(CH₂)₂OCH₃; o NHS(O)₂CH₃.

20 Los compuestos de fórmula (I) en los que algunos o todos los grupos arriba mencionados tienen los significados preferidos son también un objetivo de la presente invención.

Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos que se eligen entre el grupo que consiste en

- [5-(2-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 (5-Fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 25 [5-(3-Trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 [5-((E)-Estiril)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 [5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 (5-Tiofen-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 [5-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 30 3-Ciclohexil-N-[5-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-propionamida;
 (5-Tiofen-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico;
 [5-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido furano-2-carboxílico;
 [5-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido furano-2-carboxílico
 3-Metoxi-N-(5-tiofen-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-propionamida;
 35 N-[6-(3-Hidroximetil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-3,3-dimetil-butiramida;
 [6-(2-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 N-[6-(4-Hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 4-[2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;
 4-[2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;
 40 (5-furan-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 N-[5-(3-Amino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-3-piridin-3-il-propionamida;
 [5-(3-Metanosulfonilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

3-[2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il]-N,N-dimetil-benzamida;

También se describen

N-[6-(3-Metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

N-[6-(3-Acetilaminofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

5 N-[6-(4-Metoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

N-[6-(1H-Indol-5-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

N-[6-(1H-Indol-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

N-[6-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

N-[6-(2,4-Dimetoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

10 N-(6-Piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

N-[6-(5-Metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

N-[6-(4-Metoxi-3-trifluorometilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

N-(6-Piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

N-[6-(6-Aminopiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

15 N-[6-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

N-[6-(4,4-Dicloro-ifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

5-(2-Acetilamino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-2-fluoro-N-(hidroxi-etil)-benzamida;

N-[6-(3-Dimetilsulfamoil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;

N-[6-(2,5-Dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;

20 N-[6-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;

N-[6-[3-(2-Hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;

N-[6-(3-Hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;

N-[6-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-3-metil-butiramida;

2-Ciclohexil-N-[6-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;

25 2-Metoxi-N-[6-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;

N-[6-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido furano-2-carboxílico;

N-[6-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;

N-[6-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-3-fenil-propionamida;

N-[6-(6-Metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;

30 N-[6-(5-Metanosulfonil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;

N-[6-(3-Metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-2-metoxi-acetamida;

N-[6-(3-Metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-2-propionamida;

[6-(3-Metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido furano-2-carboxílico;

N-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;

35 N-[6-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

N-[6-(3-Sulfamoilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

3-[2-Acetilamino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il]benzamida;

- 3-[2-Acetilamino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-N-metilbenzamida;
 5-[2-Acetilamino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-N,N-dimetilbenzamida;
 4-[2-Acetilamino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)benzamida;
 N-[6-(3-Metilsulfamoilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;
 5 N-[6-(3-Isopropilsulfamoilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;
 N-[6-(3-tercButilsulfamoilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;
 N-[6-(3-Butilsulfamoilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;
 N-(6-Isoquinolin-6-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;
 N-[6-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 10 N-[6-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 N-[6-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 [6-(6-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 N-[6-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-3,3-dimetil-butiramida;
 N-[6-(3-Metanosulfonilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 15 N-[6-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 N-[6-(3-Metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-butiramida;
 N-(6-Pirimidin-5-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-acetamida;
 N-[6-(5-Metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 N-[6-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 20 N-[6-(3,5-Difluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 N-[6-(3-Trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 N-[6-[5-(2-Hidroxi-etilsulfamoil)-piridin-3-il]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 N-(6-Tiofen-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-acetamida;
 N-(8-Metil-6-piridin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-acetamida;
 25 N-[6-(3-Metanosulfonil-fenil)-8-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 N-[6-(3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 N-[6-(5-Trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 N-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 N-[6-(4-Cloro-3-metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 30 N-[6-(3-Aminofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 N-[6-[3-(Metanosulfonilmetilamino)fenil]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;
 N-[6-(6-Aminopiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-N-benzamida;
 [6-(3-Metanosulfonilaminofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico;
 [6-(3-Metanosulfonilaminofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 35 N-[6-(5-Metanosulfonilaminopiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-N-acetamida;
 N-[6-(6-Cloro-5-(Metanosulfonilaminopiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-N-acetamida;
 N-[6-(5-Butilsulfamoilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida;

- Ácido 3-(2-acetamido-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)benzoico;
- N-(6-(4-Trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida;
- N-(6-(3,4-Difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida;
- N-(6-(benzo[d][1,3][dioxol-5-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida;
- 5 4-(2-Acetamido-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-hidroxietil)benzamida;
- N-(6-(3-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida;
- N-(6-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida;
- N-(6-(3,4-Dimetoxi-2-metilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida;
- N-(6-(3-Isopropoxi-4-metoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida;
- 10 N-(6-(4-(Trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida;
- N-[6-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
- N-[6-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
- N-[6-(3-Metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
- N-(6-Isoquinol-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-acetamida;
- 15 N-(6-Quinolin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-acetamida;
- N-[6-(6-Fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
- N-[6-[3-(2-Metoxi-etilsulfamoil)-fenil]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
- N-[6-[3-(3-Hidroxi-propilsulfamoil)-fenil]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
- N-[6-[3-[Bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil)-fenil]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
- 20 N-[6-[3-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-fenil]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
- N-[6-(5-Sulfamoil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
- N-[6-[5-(3,3,3-trifluoro-propilsulfamoil)-piridin-3-il]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
- N-[6-(5-terc-Butilsulfamoil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
- N-[6-[5-(2-Etil-butilsulfamoil)-piridin-3-il]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
- 25 2-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino]-etanol;
- N-(5-Metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida;
- N-(8-Metil-6-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida;
- N,N-Dimetil-6-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina;
- N-(6-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida;
- 30 N-(6-(3,4-Dimetoxifenil)-8-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida;
- 1-(2-Hidroxietil)-3-(6-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)urea;
- 1-(6-(3,4-Dimetoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-3-(2-hidroxietil)urea;
- 1-(6-(3,4-Dimetoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-3-metilurea;
- 6-(3,4-Dimetoxifenil)-N-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina;
- 35 6-(3,4-Dimetoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il-carbamato de metilo; y
- N-(6-(4-Hidroxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida.

Donde puede ocurrir el tautomerismo, como p.ej. el tautomerismo ceto-enólico, de compuestos de fórmula general (I), las formas individuales, como p.ej. la forma cetónica y enólica, están comprendidas separadamente y conjuntamente, como mezclas en cualquier proporción. Se aplica lo mismo para estereoisómeros, como p.ej. enantiómeros, isómeros cis/trans, confórmeros y similares.

- 5 Si se desea, los isómeros pueden separarse por medio de métodos bien conocidos en la técnica, p.ej. por cromatografía de lípidos. Se aplica lo mismo para enantiómeros usando p. ej. fases estacionarias quirales. Adicionalmente, los enantiómeros pueden aislarse convirtiéndolos en diastereoisómeros, es decir acoplándolos con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, separación posterior de los diastereoisómeros resultantes y escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse por síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.

10 En el caso de que los compuestos según la fórmula (I) contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales correspondientes farmacéutica y toxicológicamente aceptables, en particular sus sales utilizables farmacéuticamente. De este modo, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos ácidos pueden usarse según la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Ejemplos más concretos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amonio o aminas orgánicas como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos que pueden ser protonados, pueden estar presentes y pueden usarse según la invención en la forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalenodisulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfámico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adipico, y otros ácidos conocidos por el experto en la técnica. Si los compuestos de la fórmula (I) contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sales mencionadas, sales internas o betainas (zwitteriones). Las sales respectivas según la fórmula (I) pueden obtenerse mediante métodos habituales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de fórmula (I) que debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuados para uso como compuestos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios en reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

15 La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobada por la agencia reguladora como la EMEA (Europa) y/o la FDA (EE.UU.) y/o cualquier otra agencia reguladora nacional para uso en animales, preferiblemente seres humanos.

20 La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos según la invención.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como inhibidores de quinasa, especialmente como inhibidores de Itk o PI3K. Los compuestos de fórmula (I) pueden inhibir una o ambas de estas quinasas, opcionalmente además de otras quinasas mencionadas anteriormente sin estar limitada por la teoría.

- 40 Conforme a esto, los compuestos de la presente invención son útiles para la prevención o tratamiento de trastornos inmunológicos (p.ej. trastornos inmunes o autoinmunes), trastornos inflamatorios o trastornos alérgicos.

De este modo, otro objetivo de la presente invención es un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso como un medicamento.

- 45 Otro objetivo de la presente invención es un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en un método para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos asociados con Itk o PI3K, preferiblemente PI3K γ .

"Itk", "quinasa Itk" o "quinasa It" significa quinasa de células T inducible por Interleucina-2 (IL-2) (también conocida como Emt o Tsk).

- 50 Según la presente invención "PI3K" o "quinasa PI3" incluye todos los miembros de la familia de PI3K que comprende la clase IA (p.ej. PI3K alfa, beta y delta), clase IB (p.ej. PI3K gamma), clase II (p.ej. PI3KC2 alfa, beta y gamma) y clase III (p.ej. Vps34 homólogo de levadura).

55 "PI3K γ " significa proteína PI3K γ , el único miembro de PI3K de clase IB (también denominada como p110-gamma). Se ha descrito un cADN humano que codifica la proteína PI3K γ de un polipéptido largo previsto con 1050 residuos de aminoácidos de 120kD (Stoyanow et al., 1995, Science 269:690-693). La proteína humana PI3K γ está codificada por el gen PI3KCG que comprende 10 exones y está localizado en el cromosoma 7q22 (Kratz et al., 2002, Blood 99:372-374).

“PI3K δ ” significa proteína PI3K δ , un miembro de PI3K de clase IA (también denominada como p110-delta). Se ha descrito un cADN humano que codifica la proteína PI3K δ de 1044 aminoácidos (Vanhaesebroeck et al., 1997, Proc. Natl. Acad. Sci. 94:4330-4335). La proteína humana PI3K δ está codificada por el gen PI3KCG que está situado en el cromosoma 1p3.2 (Seki et al., 1997, DNA Research 4:355-358).

5 Otro objetivo de la presente invención es un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en un método para el tratamiento o profilaxis de trastornos inmunológicos, inflamatorios o alérgicos.

Más específicamente, los trastornos preferidos son enfermedades autoinmunes; rechazo de trasplante de órganos y médula ósea; enfermedad de injerto-contra-huésped; inflamación aguda o crónica; dermatitis por contacto; psoriasis; artritis reumatoide; esclerosis múltiple; diabetes de tipo I; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; enfermedad de injerto-contra-huésped; lupus eritematoso; asma; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA); bronquitis; conjuntivitis; dermatitis; o rinitis alérgica.

10 Bastante más preferidos son la artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, esclerosis múltiple (EM), asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria progresiva debilitante que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. La AR es una artritis poliarticular simétrica que afecta principalmente las pequeñas articulaciones de las manos y pies. Además de la inflamación de la membrana sinovial, el revestimiento de las articulaciones, la parte superior agresiva del tejido denominada pannus invade y destruye las estructuras articulares locales (Firestein 2003, Nature 423:356-361).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica generada por la activación de las células B mediado por las células T, que da como resultado la glomerulonefritis y fallo renal. El LES humano se caracteriza en los estadios tempranos por la expansión duradera de las células de memoria CD4+ autoreactivas (D’Cruz et al., 2007, Lancet 369(9561):587-596).

25 La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica que afecta aproximadamente al 2% de la población. Se caracteriza por parches rojos escamosos de la piel que se encuentran normalmente en el cuero cabelludo, codos, y rodillas, y puede estar asociada con la artritis severa. Las lesiones están causadas por una proliferación e infiltración de los queratinocitos de las células inflamatorias en la dermis y epidermis (Schön et al., 2005, New Engl. J. Med. 352:1899-1912).

30 La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurológica desmielinizante. Se ha considerado como un trastorno autoinmune mediado por células T cooperadoras de tipo 1 CD4+, pero recientemente unos estudios indicaron un papel de otras células inmunes (Hemmer et al., 2002, Nat. Rev. Neuroscience 3, 291-301).

El asma es un síndrome complejo con muchos fenotipos clínicos tanto en adultos como en niños. Sus mayores características incluyen un grado variable de obstrucción del flujo de aire, hipersensibilidad bronquial, e inflamación de las vías respiratorias (Busse y Lemanske, 2001, N. Engl. J. Med. 344:350-362).

35 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por inflamación, limitación de las vías respiratorias que no es totalmente reversible, y una pérdida gradual de la función pulmonar. En la EPOC, la inhalación crónica de irritantes causa una respuesta inflamatoria anormal, remodelación de las vías respiratorias, y restricción del flujo de aire en los pulmones. El irritante inhalado es habitualmente el humo del tabaco, pero de manera variable el polvo profesional y la contaminación medioambiental están implicados (Shapiro 2005, N. Engl. J. Med. 352, 2016-2019).

Las enfermedades y trastornos asociados especialmente con PI3K son el cáncer y los trastornos cardiovasculares.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en un método para el tratamiento o profilaxis de cáncer y trastornos cardiovasculares, más específicamente infarto de miocardio, ictus, isquemia o arterioesclerosis.

45 El cáncer comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por un crecimiento incontrolado y propagación de células anormales. Todos los tipos de cáncer implican generalmente alguna anomalía en el control del crecimiento, división y supervivencia celular, dando como resultado el crecimiento maligno de las células. Los factores claves que contribuyen a dicho crecimiento maligno de las células son la independencia de las señales de crecimiento, insensibilidad a señales de no crecimiento, evasión y apoptosis, potencial replicativo ilimitado, angiogénesis sostenida, invasión celular y metástasis, e inestabilidad genómica (Hanahan y Weinberg, 2000. The Hallmarks of Cancer. Cell 100, 57-70).

50 Típicamente los cánceres se clasifican como cánceres hematológicos (por ejemplo leucemias y linfomas) y cánceres sólidos como sarcomas y carcinomas (por ejemplo cánceres de cerebro, mama, pulmón, colon, estómago, hígado, páncreas, próstata, ovario).

Tal como se usa en este texto, el término “tratar” o “tratamiento” se entiende que se refiere a todos los procedimientos, donde puede haber una ralentización, interrupción, detención, o suspensión de la progresión de una enfermedad, pero no necesariamente indica una total eliminación de todos los síntomas.

5 Sin pretender estar limitados por la teoría, los compuestos de la invención modulan la activación de las células T y mastocitos vía la inhibición de Itk. La inhibición de la activación de las células T es útil terapéuticamente para la supresión de las funciones inmunes. Por lo tanto, la inhibición de Itk es útil para prevenir y tratar una variedad de enfermedades inmunes, incluyendo enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplante de órganos y médula ósea, enfermedad injerto-contra-huésped, y enfermedades inflamatorias.

10 En particular, los compuestos de la invención pueden usarse para prevenir o tratar inflamación aguda o crónica, alergias, dermatitis por contacto, psoriasis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, enfermedad del inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad injerto-contra-huésped y lupus eritematoso.

15 Los inhibidores de la activación de los mastocitos y degranulación previenen la liberación de mediadores proinflamatorios y citoquinas. De este modo, la inhibición de Itk puede usarse para prevenir y tratar trastornos inflamatorios y alérgicos, incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); bronquitis; conjuntivitis; dermatitis y rinitis alérgica. Otras enfermedades mediadas por las células T o mastocitos serán bien conocidas por el experto en la técnica y pueden tratarse también con los compuestos de la invención.

20 Sin pretender estar limitados por la teoría, los compuestos de la invención pueden modular también además o alternativamente la activación de las células del sistema inmune vía la inhibición de PI3K. Especialmente los papeles importantes de PI3K δ y PI3K γ en la señalización de otras funciones de las células T, células B, neutrófilos, macrófagos y mastocitos indican que estas quinasas son dianas terapéuticas válidas para muchas enfermedades mediadas por la inflamación. Estas enfermedades comprenden la artritis reumatoide (donde están implicados las células T, células B y neutrófilos), lupus eritematoso sistémico (donde están implicados los neutrófilos), psoriasis (donde están implicados las células T, neutrófilos y los macrófagos), esclerosis múltiple (donde están implicados las células T, células B, neutrófilos, y mastocitos), asma (donde las células T y los mastocitos son importantes), y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (donde están implicados neutrófilos, macrófagos y células T) (Rommel et al., 2007, Nat. Rev. Immunology 7:191-201).

30 En algunos casos, la unión entre PI3K δ y PI3K γ como dianas para fármacos potenciales de enfermedades específicas ha sido establecida experimentalmente al ensayar los respectivos ratones con la PI3K inactivada en modelos de enfermedades en animales. Adicionalmente, la confirmación farmacológica se obtuvo al usar pequeñas moléculas inhibitoras de PI3K en ratones silvestres en los cuales se habían inducido experimentalmente enfermedades inflamatorias.

35 Camps y colaboradores usaron un diseño de fármaco basado en la estructura para desarrollar un pequeño y potente inhibidor molecular de PI3K γ denominado como AS-605240 (Nat. Med. 2005, 11(9):936-43). Se observó que ratones con el Pik3cg inactivado fueron protegidos frente a la artritis inducida por anticuerpos específicos de colágeno II, un modelo murino de artritis reumatoide independiente de los linfocitos (AR) asociado con la activación de neutrófilos. El efecto se asoció con la quimiotaxis de neutrófilos alterada. El tratamiento de ratones silvestres con AS-605240 oral dio como resultado señales clínicas e histológicas reducidas de la artritis inducida por anticuerpos frente al colágeno II, similar a los vistos en ratones con el Pik3cg inactivado. El AS-605240 oral dio también como resultado una disminución de la inflamación y daño articular en un modelo distinto de ratón de artritis reumatoide dependiente de linfocitos inducida por la inyección directa de colágeno II. Los autores concluyeron que la inhibición de PI3K γ actúa en ambas partes de neutrófilos y linfocitos de las rutas de señalización de quimioquina, y de este modo puede ser un valor terapéutico en varias enfermedades inflamatorias crónicas.

45 En el modelo de ratón MRL-lpr de lupus eritematoso sistémico (LES) se encontró que la administración intraperitoneal del inhibidor de PI3K γ farmacológico AS-605240 redujo las poblaciones de células T CD4+, redujo la glomerulonefritis, y prolongó el periodo de vida (Barber et al., 2005, Nat. Med. 11(9):933-935).

50 La implicación de quinasas PI3 en enfermedades inflamatorias alérgicas como asma, se demostró a través de la inhibición farmacológica por inhibidores de PI3K no selectivos como wortmanina y LY294002. Sin embargo, estos compuestos no son suficientemente selectivos para discriminar entre las distintas isoformas de PI3K (Walker et al., 2006, Drug Discovery Today: Disease Mechanisms, 3(1):63-69).

En otros estudios se mostró que la ablación de PI3K γ en ratones (ratones Pik3cg $^{-/-}$) reduce la severidad de la pancreatitis aguda experimentalmente inducida (Lupia et al., 2004, Am. J. Pathol. 165(6):2003-11).

55 Usando inhibidores de PI3K δ selectivos se demostró que PI3K δ juega un papel en las respuestas inflamatorias de neutrófilos. La inhibición de PI3K δ bloqueó la generación de superóxido en neutrófilos inducida por fMLP- y TNF1 α y exocitosis de la elastasa (Sadhu et al., 2003, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003 Sep 5;308(4):764-769).

El papel esencial de PI3K δ en respuestas alérgicas se demostró mediante la inactivación farmacológica y genética de PI3K δ en mastocitos. Esta inhibición conduce a una deficiente proliferación in vitro mediada por SFC, adhesión y migración, y degranulación inducida por alérgenos de IgE alterada y liberación de citoquina. Además, la inactivación de PI3K δ protege los ratones contra respuestas alérgicas anafilácticas. Tomado de manera conjunta, estos estudios sugieren a PI3K δ como una diana para la intervención terapéutica en alergia y enfermedades relacionadas con mastocitos (Ali et al., 2004, Nature 423:1007-1011).

Recientemente, se ha informado del efecto de la inactivación genética del gen *Pi3kcg* en ratones en respuestas sistémicas a citoquina y quimioquina e inflamación alérgica de las vías respiratorias. Las respuestas a la citoquina de tipo 2 (IL-4, IL-5, e IL-13) disminuyeron significativamente en mutantes PI3K δ , donde las respuestas a citoquinas de tipo 1 (IFN- γ CXXL10) fueron robustas. Por ejemplo, la inducción de la sobre-respuesta respiratoria a la metacolina inhalada, un distintivo del asma, se atenuó en ratones con la PI3K δ inactivada. En resumen, estos datos sugieren a PI3K δ como una nueva diana para las enfermedades de las vías respiratorias mediadas por TH2 (Nashed et al., Eur. J. Immunol. 37:416-424).

De acuerdo con esto, se prefieren las enfermedades y trastornos que están asociados con PI3K delta y/o PI3K gamma. Especialmente preferidos son los trastornos inflamatorios e inmunoregulatorios, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, esclerosis múltiple, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tal como se ha mencionado anteriormente, PI3K juega también un papel con respecto al cáncer y trastornos cardiovasculares.

Esto puede estar basado en el hecho de que la señalización a través de PI3K γ juega un papel importante en la detección del estrés en leucocitos, plaquetas y cardiovascular. La activación concertada de leucocitos y vasos influye, puede dar respuestas fisiológicas y patológicas que conducen habitualmente a la producción de segundas moléculas mensajeras intracelulares como fosfatidilinositol(3,4,5)-trifosfato (PIP3), que está producido por PI3K γ , una señal crucial tanto en células vasculares como blancas de la sangre. El estudio de ratones sin PI3K γ reveló que la ruta de señalización de PIP3 controla las células del sistema inmune y funciones vasculares como estallido respiratorio, reclutamiento celular, reactividad de los mastocitos, agregación de plaquetas, activación endotelial y contractilidad celular de los músculos blandos. La especificidad de estos eventos sugiere que la inhibición de PI3K γ puede ser beneficiosa para las enfermedades cardiovasculares mayores como la hipertensión (Hirsch et al., 2006, Thromb. Haemost. 95(1):29-35).

El infarto de miocardio (IM) resulta de un daño por isquemia/reperfusión bifásico (I/R) en el corazón, que se inicia con la apoptosis en cardiomiocitos (Crow et al., 2004, Circ. Res. 95(10):957-970) y luego continúa con una segunda ola de daño del tejido basado en la inflamación (Fangogiannis et al., 2002, Cardiovasc. Res. 53(1):31-47). Recientemente, se ha comunicado que un inhibidor molecular pequeño de PI3K gamma y delta proporcionaba cardioprotección en un modelo animal de infarto de miocardio. Este compuesto, TG100-115, inhibe potencialmente edema e inflamación en respuesta a múltiples mediadores conocidos por jugar un papel en el infarto de miocardio. De manera importante, esto se lleva a cabo cuando se administra después de reperfusión miocárdica (hasta 3 horas después), el mismo periodo que cuando los pacientes son más accesibles para una intervención terapéutica (Doukas et al., 2006, PNAS 103(52):19866-19871; Doukas et al., 2007, Biochem. Soc. Trans. 35(Pt2):204-206).

El primer estudio para describir mutaciones puntuales del gen *PIK3CA*, que codifica la subunidad catalítica p110 α , en cánceres colorectal, de cerebro, gástrico, de mama y de pulmón, se comunicó en 2004 (Samuels et al., 2004, Science 304:554). Con posterioridad, se identificaron varias mutaciones puntuales adicionales en otros tipos de cáncer (revisado por Bader et al., 2005, Nat. Rev. Cancer 5(12):921-929). Se ha demostrado que los mutantes en *PIK3CA* promueven el crecimiento celular y la invasión de células de cáncer humano y este tratamiento con el inhibidor de PI3K no selectivo LY294002 anuló la señalización de *PIK3A* y preferiblemente inhibió el crecimiento de células mutantes en *PI3KCA* (Samuels et al., 2005, Cancer Cell 7(6):561-573), sugiriendo, de este modo, las proteínas PI3K como prometedoras dianas para fármacos para terapia de cáncer (Hennessy et al., 2005, Nat. Rev. Drug Discovery 4(12):988-1004).

Recientemente, se ha comunicado que la sobre-expresión de las isoformas de PI3K de tipo silvestre PI3K β (p110 β), PI3K γ (p110 γ) o PI3K δ (p110 δ) es suficiente para inducir un fenotipo oncogénico en células cultivadas (Kang et al., 2006, PNAS, 103(5):1289-1294). Este potencial oncogénico requirió la actividad de quinasas sugiriendo que los inhibidores de esta actividad pueden bloquear la capacidad transformadora. El papel de las isoformas de PI3K de clase I no- α en cáncer humano no ha sido totalmente explorado pero hay informes de una expresión elevada de PI3K β y PI3K δ en varios cánceres humanos (Benistant et al., 2000, Oncogene 19(44):5083-5090; Knobbe y Reifenger, 2003, Brain Pathol. 13(4):507-518). En otro estudio se demostró que un inhibidor selectivo de PI3K δ (p110delta) inhibía la proliferación y supervivencia de células de leucemia mieloide aguda (LMA) e incrementó los efectos citotóxicos de un inhibidor de topoisomerasa II sugiriendo PI3K δ como una potencial diana terapéutica en LMA (Billottet et al., 2006, 25(50):6648-6659).

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable como un ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con una o más de otras composiciones farmacéuticas.

5 “Composición farmacéutica” significa uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que constituyen el vehículo, al igual que cualquier producto que da como resultado, directa o indirectamente, por combinación, complejación o agregación de dos o más de cualquiera de los ingredientes, o por disociación de uno o más de los ingredientes, o por otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con esto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquier composición hecha por mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 El término “vehículo” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo con el que se administra el compuesto terapéutico. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser lípidos estériles, como agua y aceites, incluidos aquellos de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, incluyendo pero sin ser limitante, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra oralmente. La dextrosa salina y acuosa son vehículos preferidos cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y dextrosa acuosa y soluciones de glicerol se emplean preferiblemente como vehículos líquidos para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, talco, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche en polvo desnatada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, puede contener también cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tampón de pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación controlada y similares. La composición puede formularse como un supositorio, con agregantes tradicionales y vehículos como triglicéridos. La formulación oral puede incluir vehículos estándares como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Se describen ejemplos de vehículos farmacéuticamente adecuados en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” por E.W. Martin. Tales composiciones pueden contener una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto terapéutico, preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma para su administración adecuada al paciente. La formulación debería adecuarse al modo de administración.

20 Una composición farmacéutica de la presente invención puede contener uno o más compuestos adicionales como ingredientes activos como uno o más compuestos de fórmula (I) que no sean el primer compuesto de la composición y otros inhibidores de I κ B o PI3K.

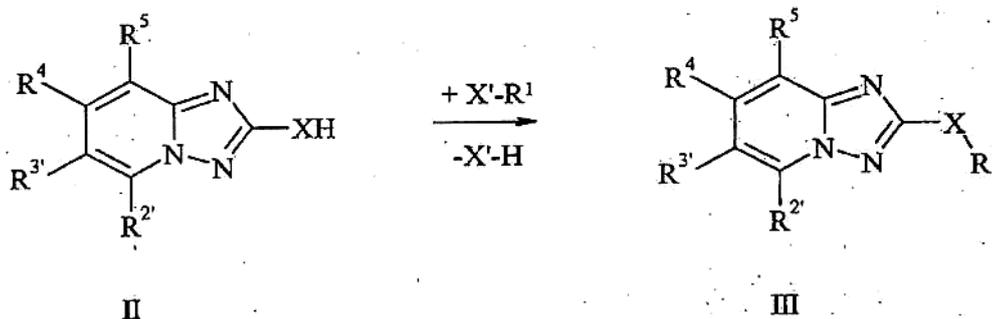
Otros ingredientes activos para uso en combinación con otras terapias para el tratamiento de trastornos inmunes, inflamatorios y alérgicos y pueden incluir esteroides, antagonistas de leucotrienos, anti-histaminas, ciclosporina o rapamicina.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal), o administración nasal, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso, dependerá de la naturaleza y severidad de las condiciones a tratar y de la naturaleza del ingrediente activo. Puede presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

40 En la práctica, los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según técnicas de composiciones farmacéuticas convencionales. El vehículo puede tener una amplia variedad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para administración, p.ej., oral o parenteral (incluida intravenosa). Para preparar las composiciones para una forma de dosis oral, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones orales, como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores y similares en el caso de preparaciones sólidas orales como polvos, cápsulas duras y blandas, siendo preferidas las preparaciones sólidas orales sobre las preparaciones líquidas.

50 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosis oral más ventajosa en los cuales, obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas estándares acuosas o no acuosas. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento hasta aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones útiles terapéuticamente es tal que se obtenga una dosis eficaz. Los compuestos activos pueden administrarse también, por vía intranasal, por ejemplo, como gotas líquidas o con pulverizador.

- Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares pueden contener también un aglutinante como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes como fosfato de dicalcio; un agente de desintegración como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante como estearato de magnesio; y un agente endulzante como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de unidad de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido como un aceite graso.
- 5
- Varios otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosis. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con goma laca, azúcar o ambos. Un sirope o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente endulzante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante como aroma de cereza o naranja.
- 10
- Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también de forma parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua adecuadamente mezclados con un tensioactivo como hidroxipropil-celulosa. Las dispersiones pueden prepararse también en glicerol, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas en aceites. Bajo condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.
- 15
- Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida para que la jeringabilidad sea fácil. Debe ser estable bajo condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio disolvente o dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p.ej., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), sus mezclas adecuadas, y aceites vegetales.
- 20
- Cualquier ruta de administración puede emplearse para suministrar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede emplear la vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similar. Las formas de dosis incluyen comprimidos, pastillas para chupar, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles, y similares. Preferiblemente se administran compuestos de fórmula (I) oralmente.
- 25
- La dosis eficaz de ingrediente activo empleada puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, el estado a tratar y la severidad del estado a tratar. Tal dosis puede determinarse rápidamente por un experto en la técnica.
- 30
- Se describen métodos para la síntesis de los compuestos de la presente invención p.ej. en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, u Organic Reactions, John Wiley & Sons, Nueva York.
- 35
- Dependiendo de las circunstancias del caso individual, con el fin de evitar reacciones laterales durante la síntesis de un compuesto de fórmula (I), puede ser necesario o ventajoso bloquear temporalmente grupos funcionales introduciendo grupos protectores y desprotegerlos en una etapa posterior de la síntesis, o introducir grupos protectores en forma de grupos precursores que en una etapa posterior se convierten en los grupos funcionales deseados. Tales estrategias sintéticas y grupos protectores y grupos precursores que son adecuados en un caso individual son conocidos por el experto en la técnica.
- 40
- Si se desea, los compuestos de la fórmula (I) pueden purificarse mediante procedimientos de purificación habituales, por ejemplo por destilación, recristalización o cromatografía. Los compuestos de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) están comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con, o de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía.
- 45
- Una ruta general para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) puede empezar con triazoles de fórmula (II) que son rápidamente asequibles por métodos convencionales para la preparación de este tipo de heterociclo. Tales métodos son bien conocidos por el experto en la técnica.
- Según el esquema 1 el triazol de fórmula (II), donde uno de R^2 , R^3 es Br y el otro es R^{5a} , y X, R^4 , R^5 tienen el significado que se ha indicado anteriormente pueden reaccionar en una primera etapa con R^1-X' , donde X' es un grupo saliente adecuado para la reacción de sustitución con el residuo XH y R^1 tiene el significado que se ha indicado anteriormente para dar el triazol de fórmula (III). Los grupos adecuados X' pueden elegirse entre el grupo que consiste en halógeno; OH, alquilo O-C₁₋₆; O-bencilo; SH; y NH₂.

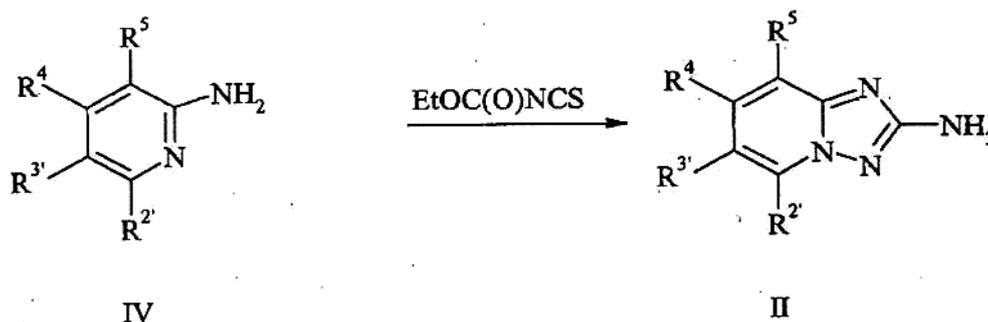


Esquema 1

En una segunda etapa la reacción de Suzuki del triazol (III) con ácido borónico $T^2-B(OH)_2$ puede dar compuestos de fórmula (I).

- 5 R^1-X y $T^2-B(OH)_2$ como materiales de partida adecuados para la síntesis de compuestos preferidos de la presente invención pueden adquirirse de fuentes disponibles comercialmente como Array, Sigma Aldrich, Fluka, ABCR o ser sintetizados por el experto en la técnica.

10 En una realización preferida de la presente invención la preparación de triazoles de fórmula (II), donde X es NH puede empezar con una piridina de fórmula (IV) que reacciona con etoxicarbonil-isotiocianato para dar después de ciclación en presencia de hidroxilamina, los triazoles de fórmula (II) descritos en el esquema 2.



Esquema 2

15 En otra realización preferida de la presente invención, la preparación de triazoles de fórmula (III), donde X es NH y R^1 es $C(O)R^7$ puede empezar con un triazol de fórmula (II) que reacciona con cloruro de ácido $R^7-C(O)Cl$ para dar después de una hidrólisis parcial opcional del respectivo subproducto bis-acilado un triazol de fórmula (III).

Ejemplos

Métodos analíticos

20 Los espectros de RMN se adquirieron en un equipo Bruker dpx400. Los LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas, por sus siglas en inglés) se llevaron a cabo en un equipo Agilent 1100 usando una columna ZORBAX® SB-C18, 4,6 x 150 mm, 5 micras o ZORBAX® SB-C18, 4,6 x 75 mm, 3,5 micras. El flujo de la columna fue de 1 ml/min y los disolventes usados fueron agua y acetonitrilo (0,1 % de ácido fórmico) con un volumen de inyección de 10 μ l. Las longitudes de onda fueron 254 y 210 nm. Los métodos se describen a continuación.

ES 2 549 862 T3

Método A

Columna: ZORBAX® SB-C18, 4,6 x 150 mm, 5 micras

Tiempo (min)	Agua	Acetonitrilo
0	95	5
11	5	95
13	5	95
13,01	95	5
14,00	FINAL	

Método B

5 Columna: ZORBAX® SB-C18, 4,6 x 75 mm, 3,5 micras

Tiempo (min)	Agua	Acetonitrilo
0	70	30
1,5	5	95
4,5	5	95
4,51	70	30
5,00	FINAL	

Método C

Columna: Gemini C18, 3 x 30 mm, 3 micras Flujo: 1,2 ml/min

Tiempo (min)	Agua	Acetonitrilo
0	95	5
3	5	95
4,5	5	95
4,6	95	5
5,00	FINAL	

Abreviaciones

DCM	Diclorometano
Et ₃ N	Trietilamina
CH ₃ CN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
¹ Pr ₂ Et	Diisopropiletilamina
NH ₂ OH.HCl	Hidrocloruro de hidroxilamina
PdP(Ph ₃) ₂ Cl ₂	Cloruro de bistrifenilfosfino-paladio (II)
CsF	Fluoruro de cesio
DMF	N,N-dimetilformamida
DME	1,2-dimetoxietano
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
EDC	Hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
H ₂ O	Agua
s	Singlete
d	Doblete
dd	Doble doblete
a	Ancho
t	Triplete
m	Multiplete
dm	Doblete de multipletes
tm	Triplete de multipletes

Ejemplo 1: Preparación de compuestos preferidos de la presente invención

5 En un procedimiento general para la preparación de compuestos preferidos de la presente invención, la reacción de la 2-amino-6-bromopiridina o 2-amino-5-bromopiridina comercialmente disponibles con etoxicarbonil-isotiocianato en DCM a 20°C da como resultado un derivado de tiourea como producto intermedio que se somete a un procedimiento de ciclación, empleando hidroxilamina en un disolvente prótico (NH₂OH.HCl, ¹Pr₂Et, EtOH/MeOH, Δ), para dar el intermedio clave 2-amino-5-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina o 2-amino-6-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. La posterior acilación de la piridina usando el respectivo cloruro de ácido de alquilo y arilo en presencia de Et₃N y CH₃CN a 20°C da generalmente un producto bis-acilado que requiere hidrólisis hasta el producto monoacilado usando una solución de amonio metanólico a 20°C. Los compuestos preferidos de la presente invención se sintetizan por acoplamiento de los productos monoacilados con los respectivos ácidos o ésteres borónicos de arilo bajo las condiciones de la reacción de Suzuki usando PdP(Ph₃)₂Cl₂ como catalizador y CsF como base en DMF/H₂O a 80°C.

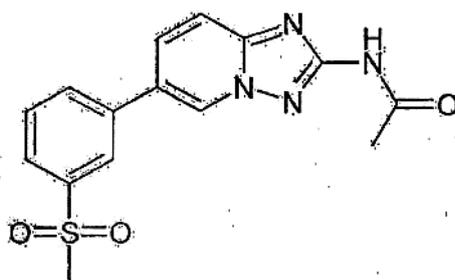
15 Los compuestos preferidos siguientes de la presente invención se preparan usando el procedimiento general:

[5-(2-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

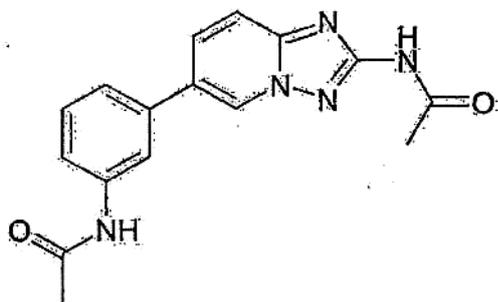
(5-Fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

- [5-(3-Trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 [5-((E)-Estiril)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 [5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 (5-Tiofen-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 5 [5-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 3-Ciclohexil-N-[5-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-propionamida;
 (5-Tiofen-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico;
 [5-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido furano-2-carboxílico;
 [5-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido furano-2-carboxílico
 10 3-Metoxi-N-(5-tiofen-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[6-(3-Hidroximetil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-3,3-dimetil-butiramida;
 [6-(2-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 N-[6-(4-Hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
 4-[2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;
 15 4-[2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;
 (5-Furan-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 N-[5-(3-Amino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-3-piridin-3-il-propionamida;
 [5-(3-Metanosulfonilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
 3-[2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il]-N,N-dimetil-benzamida.
 20 Ejemplo Referencia 2: Se describe la síntesis de otros compuestos de referencia
 Los compuestos siguientes se preparan según el protocolo general.
 N-[6-(3-Metanosulfonilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



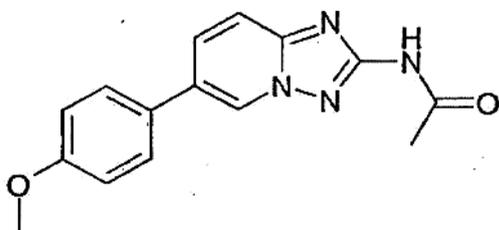
- 25 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 10,88 (s a, 1H), 9,45-9,46 (m, 1H), 8,31 (t, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH⁺) 331, TR= 5,99 min.

N-[6-(3-Acetilaminofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



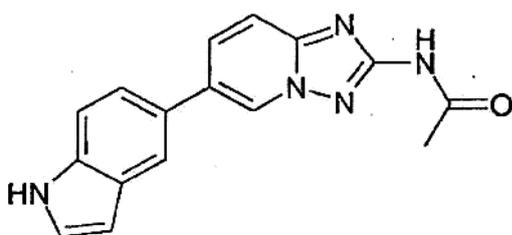
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,84 (s a, 1H), 10,09 (s 1H), 9,12-9,10 (m, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LCMS método (A), (MH⁺) 310, TR= 5,90 min.

5 N-[6-(3-Metoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



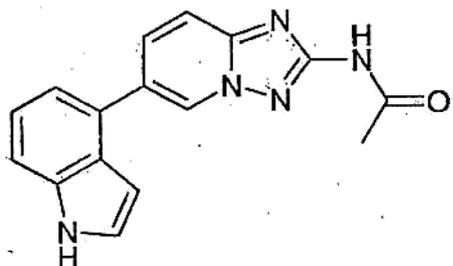
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,81 (s a, 1H), 9,17-9,15 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,09-7,04 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH⁺) 283, TR= 7,23 min.

N-[6-(1H-Indol-5-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



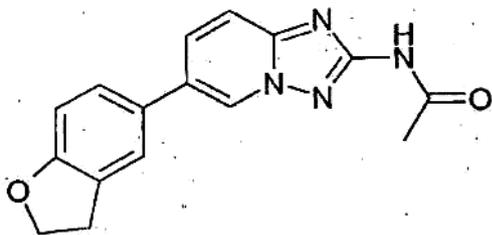
10 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 11,31 (s a, 1H), 10,86 (s a, 1H), 9,18 (s a, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,58 (s a, 2H), 7,50 (s a, 2H), 6,59 (s a, 1H), 2,23 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH⁺) 292, TR= 6,92 min.

N-[6-(1H-Indol-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



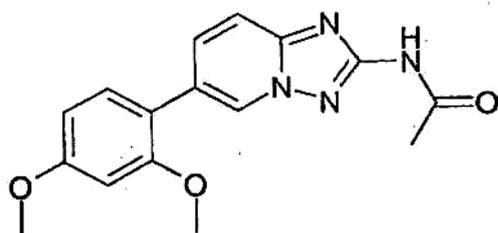
15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 11,55 (s a, 1H), 10,98 (s a, 1H), 9,17-9,15 (m, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 6,76-7,73 (m, 1H), 2,31 (s a, 3H); (MH⁺) 292, TR= 6,85 min.

N-[6-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



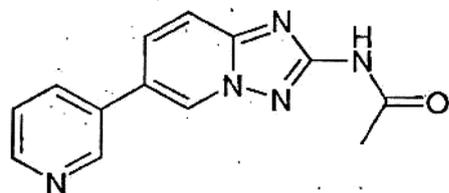
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,79 (s a, 1H), 9,10-9,08 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,14 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH $^+$) 295, TR= 7,18 min.

5 N-[6-(2,4-Dimetoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,77 (s a, 1H), 8,86-8,84 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,14 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH $^+$) 313, TR= 7,52 min.

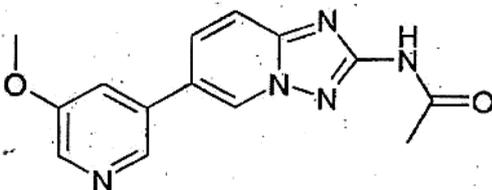
N-[6-Piridin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



10

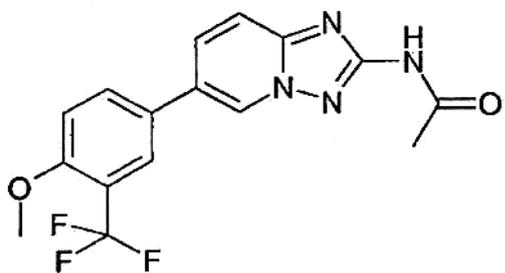
LCMS método (A), (MH $^+$) 254, TR= 4,26 min.

N-[6-(5-Metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



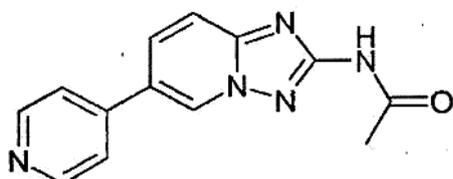
15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,83 (s a, 1H), 9,28-9,26 (m, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH $^+$) 284, TR= 6,32 min.

N-[6-(4-Metoxi-3-trifluorometilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



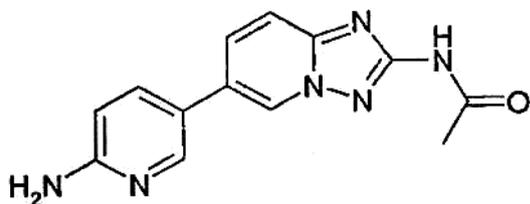
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,83 (s a, 1H), 9,32-9,30 (m, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH $^+$) 351, TR= 8,38 min.

5 N-(6-Piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida



^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,90 (s a, 1H), 9,51-9,49 (m, 1H), 8,69-8,66 (m, 2H), 8,11 (dd, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH $^+$) 254, TR= 4,00 min.

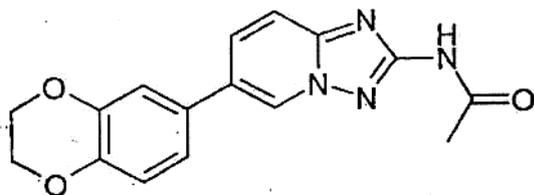
N-[6-(6-Aminopiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



10

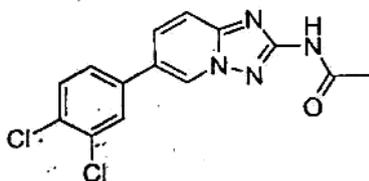
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,77 (s a, 1H), 9,10-9,08 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,19 (s a, 2H), 2,14 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH $^+$) 269, TR= 4,14 min.

N-[6-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



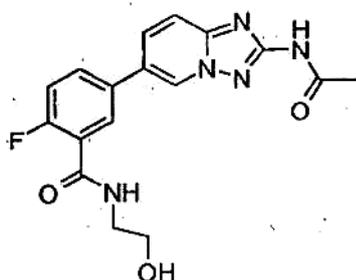
15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,80 (s a, 1H), 9,14-9,12 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,29 (s, 4H), 2,14 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH $^+$) 311, TR= 7,10 min.

N-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



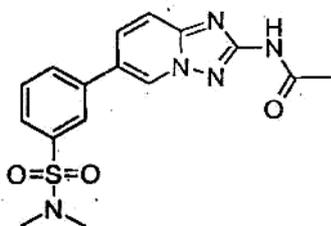
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,90 (s a, 1H), 9,37 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH+) 323/321, TR= 8,73 min.

5 5-(2-Acetilamino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il]-2-fluoro-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida



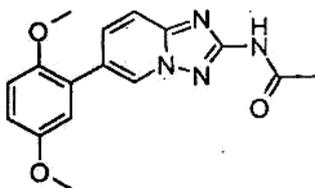
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,85 (s a, 1H), 9,29 (m, 1H), 8,43 (t, 1H), 7,98-8,03 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 4,79 (t, 1H), 3,53 (c, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH+) 358, (MH+22) 380 TR= 5,07 min.

10 N-[6-(3-Dimetilsulfamoil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



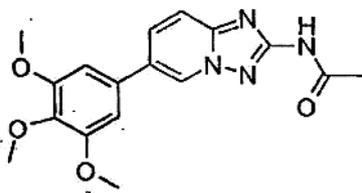
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,88 (s a, 1H), 9,41 (m, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,04-8,06 (m, 2H), 7,78 (dm, 3H), 2,67 (s, 6H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH+) 360, (MH+22) 382 TR= 6,85 min.

N-[6-(2,5-Dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



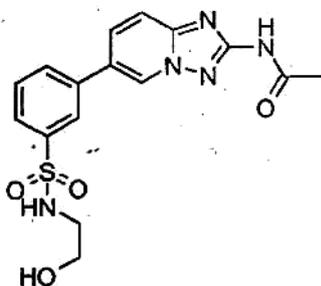
15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,80 (s a, 1H), 8,95 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,68 (dd, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH+) 313, (MH+22) 335 TR= 7,42 min.

N-[6-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



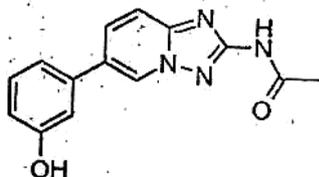
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,82 (s a, 1H), 9,33 (m, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,07 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH⁺) 343, (MH+22) 365 TR= 6,82 min.

5 N-[6-[3-(2-Hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



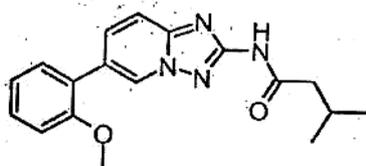
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,88 (s a, 1H), 9,34 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,07 (dm, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH⁺) 376, (MH+22) 398 TR= 5,41 min.

10 N-[6-(3-Hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 9,08 (s a, 1H), 7,88 (dm, 1H), 7,72 (dm, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,12 (dm, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,79 (dm, 1H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH⁺) 269, (MH+22) 291 TR= 6,08 min.

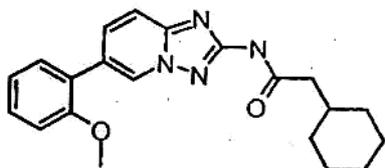
N-[6-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-3-metil-butiramida



15

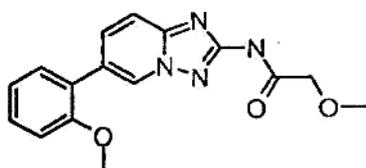
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,74 (s a, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,06-7,16 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,30-2,33 (s a, 2H), 2,05-2,13 (m, 1H), 0,95 (s, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 325, TR= 2,72 min.

2-Ciclohexil-N-[6-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



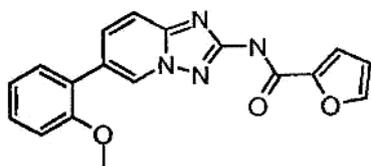
^1H RMN (d_4 - CD_3OD) δ 8,78 (s a, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,29-2,35 (m, 2H), 1,55-1,94 (m, 6H), 0,89-1,37 (m, 5H); LCMS método B, (MH^+) 365, TR= 3,08 min.

5 2-Metoxi-N-[6-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



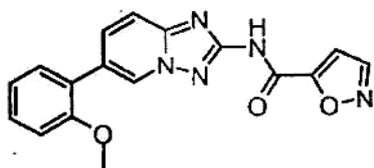
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,68 (s a, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,06-7,16 (m, 1H), 4,15 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,36 (s, 3H); LCMS método B, (MH^+) 313, TR= 2,33 min.

[6-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il] amida del ácido furan-2-carboxílico



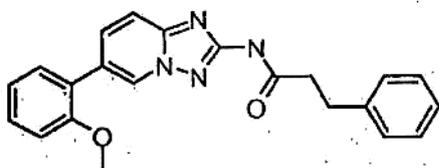
10 ^1H RMN (d_4 - CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,61 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H); LCMS método B, (MH^+) 335, TR= 2,54 min.

[6-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il] amida del ácido isoxazol-5-carboxílico



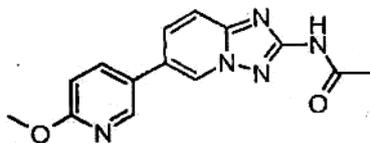
15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,05-7,20 (m, 2H), 3,83 (s, 3H); LCMS método B, (MH^+) 336, TR= 2,46 min.

N-[6-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-3-fenil-propionamida



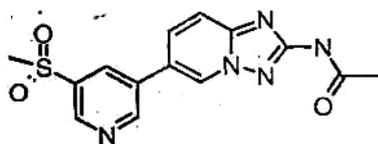
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,72 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,92-7,18 (m, 7H), 3,70 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,62-2,68 (m, 2H); LCMS método B, (MH⁺) 373, TR= 2,89 min.

N-[6-(6-Metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



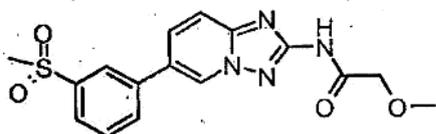
5 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,38 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 284, TR= 1,56 min.

N-[6-(5-Metanosulfonil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



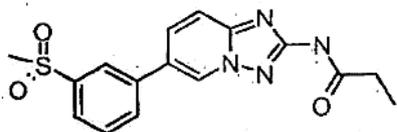
10 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,92 (s a, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,36 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,17 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 332, TR= 1,05 min.

N-[6-(3-Metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-2-metoxi-acetamida



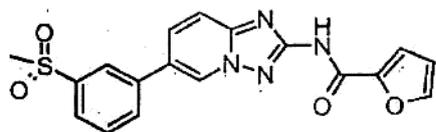
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,78 (s a, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,77-7,84 (m, 2H), 4,46 (s a, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,33 (s a, 1H); LCMS método B, (MH⁺) 361, TR= 1,48 min.

15 N-[6-(3-Metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-propionamida



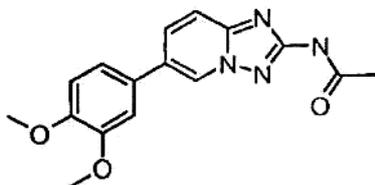
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,83 (s a, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,45-2,50 (m, 2H), 1,09 (t, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 345, TR= 1,57 min.

[6-(3-metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido furano-2-carboxílico



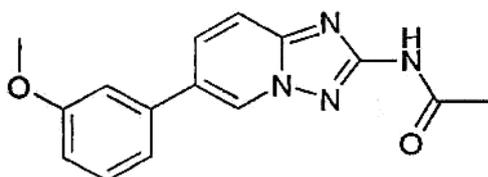
20 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 11,26 (s a, 1H), 9,51-9,52 (m, 1H), 8,33 (t, 1H), 8,18-8,20 (m, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 3,34 (s, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 383, TR= 2,04 min.

N-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



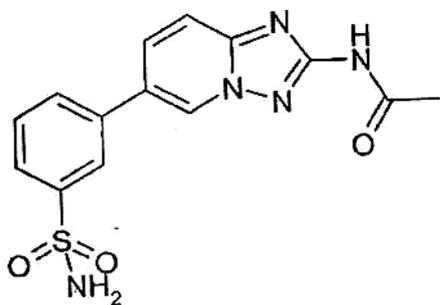
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,80 (s a, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,14 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 313, TR= 1,77 min.

5 N-[6-(3-Metoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,83 (s a, 1H), 9,27 (s a, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 283, TR= 2,27 min.

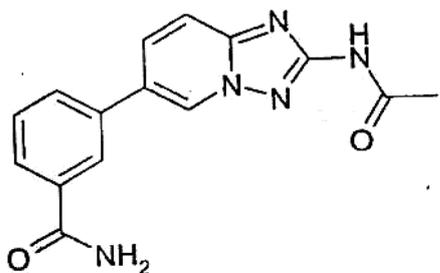
N-[6-(3-Sulfamoilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



10

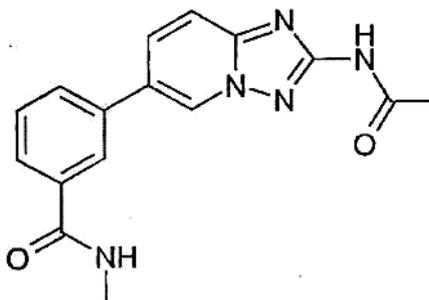
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 9,31 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,04 (d a, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 296, TR= 1,04 min.

3-[2-Acetilamino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il]benzamida



15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,85 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,13 (s a, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,96 (d a, 1H), 7,89 (d a, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,51 (s a, 1H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 296, TR= 1,04 min.

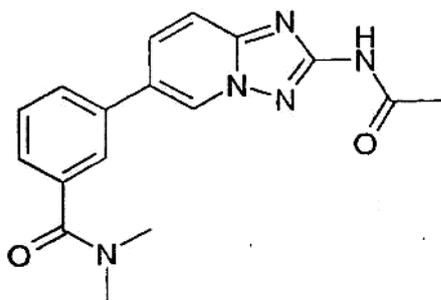
3-[2-Acetilamino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-N-metilbenzamida



5

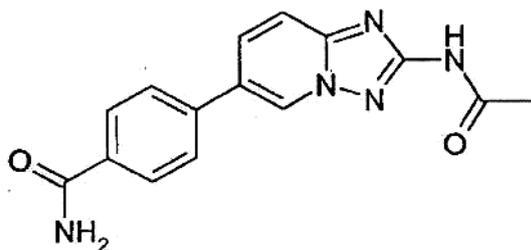
^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,86 (s a, 1H), 9,32 (s a, 1H), 8,61-8,58 (m, 1H), 8,23-8,22 (m, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,95 (d a, 1H), 7,86 (d a, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 2,83 (d, 3H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 310, TR= 1,45 min.

5-[2-Acetilamino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-N,N-dimetilbenzamida



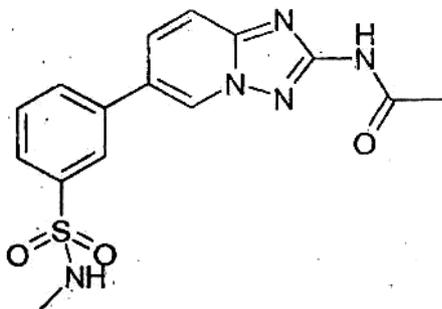
^1H RMN ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8,97 (s a, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,23 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 324, TR= 1,22 min.

10 4-[2-Acetilamino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)benzamida



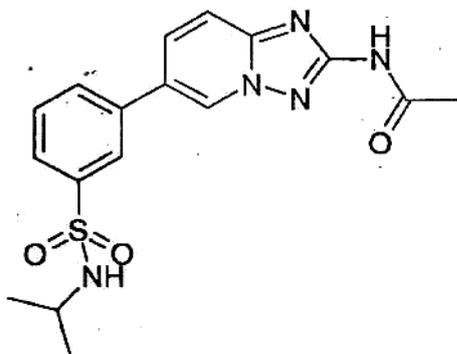
^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,86 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 8,09 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,48 (s a, 1H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 296, TR= 1,05 min.

N-[6-(3-Metilsulfamoilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



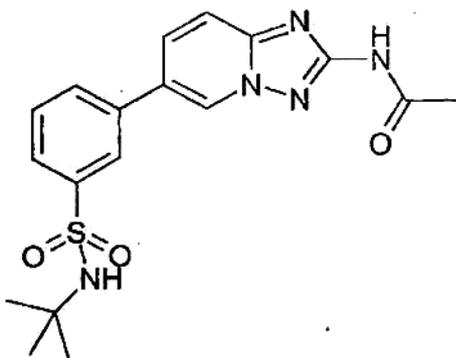
$^1\text{H RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 9,33 (s a, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,07 (dt, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,73 (t, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH $^+$) 346, TR= 1,45 min.

5 N-[6-(3-Isopropilsulfamoilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



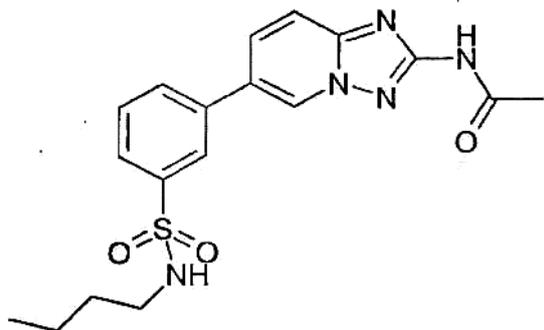
$^1\text{H RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 10,88 (s a, 1H), 9,33 (s a, 1H), 8,18 (s a, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,62 (s a, 1H), 3,32 (septeto, 1H), 2,16 (s a, 3H), 0,96 (d, 6H); LCMS método B, (MH $^+$) 374, TR= 2,18 min.

10 N-[6-(3-tercButilsulfamoilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



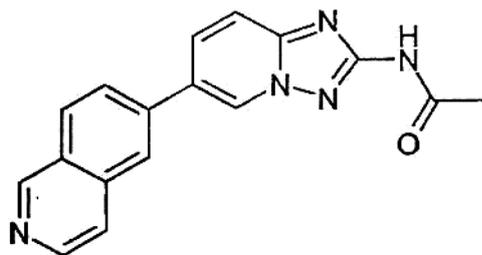
$^1\text{H RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 10,90 (s a, 1H), 9,32 (s a, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,57 (s a, 1H), 2,16 (s a, 3H), 1,12 (s, 9H); LCMS método B, (MH $^+$) 388, TR= 2,34 min.

N-[6-(3-Butilsulfamoilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



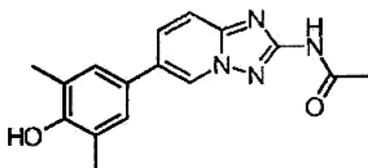
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 9,33 (s a, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 2,77 (t, 2H), 2,16 (s a, 3H), 1,36 (q, 2H), 1,23 (sext, 2H), 0,79 (t, 3H); LCMS método B, (MH $^+$) 388, TR= 2,38 min.

5 N-(6-Isoquinolin-6-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida

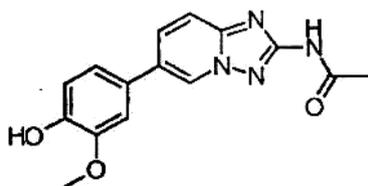


^1H RMN (d_6 -DMSO) N/A; LCMS método B, (MH $^+$) 304, TR= 4,78 min.

N-[6-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida

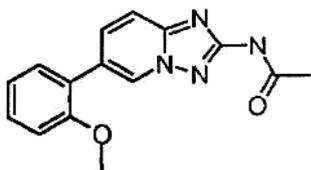


10 N-[6-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida

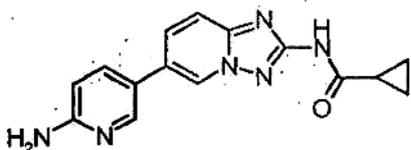


^1H RMN (d_4 -MeOH) δ 8,63 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LCMS método B, (MH $^+$) 299, TR= 1,26 min.

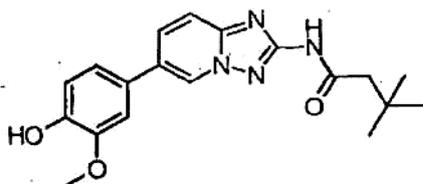
N-[6-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



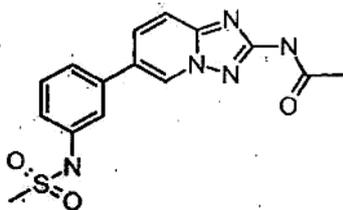
[6-(6-amino-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



5 N-[6-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-3,3-dimetil-butiramida

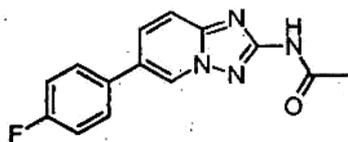


N-[6-(3-Metanosulfonilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



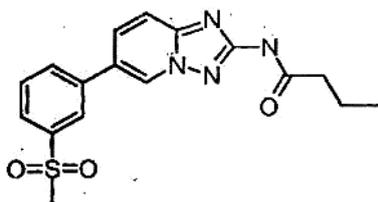
10 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,83 (s a, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,23-7,79 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 346, TR= 1,39 min.

N-[6-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



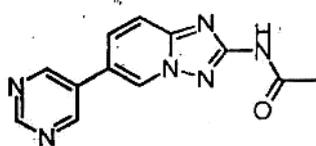
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,84 (s a, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 2,15 (s, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 271, TR= 2,22 min.

N-[6-(3-Metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-butiramida



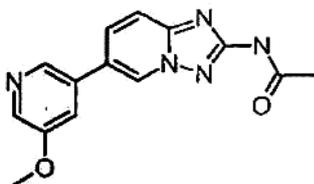
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,42-2,44 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 2H), 0,93 (t, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 359, TR= 2,17 min.

5 N-(6-Pirimidin-5-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-acetamida



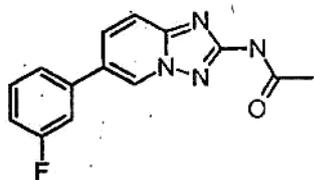
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,92 (s a, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,27 (s, 2H), 9,23 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 254, TR= 1,03 min.

N-[6-(5-Metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



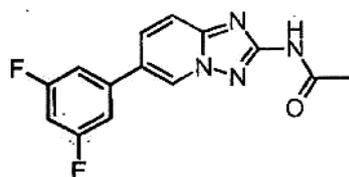
10 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 9,43 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,33 (d, 2H), 8,09 (dd, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 284, TR= 1,18 min.

N-[6-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



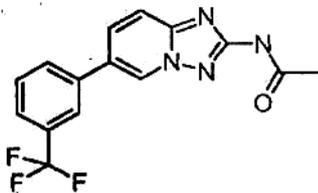
15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,87 (s a, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,66-7,78 (m, 3H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 271, TR= 2,30 min.

N-[6-(3,5-Difluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



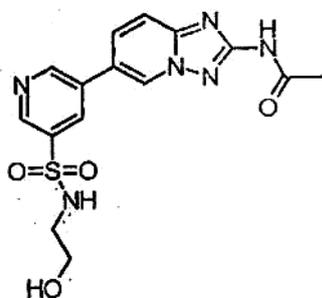
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,88 (s a, 1H), 9,40 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH+) 289, TR= 2,37 min.

N-[6-(3-Trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



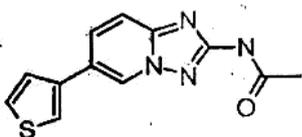
5 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,88 (s a, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,06-8,16 (m, 3H), 7,71-7,79 (m, 3H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH+) 321, TR= 2,57 min.

N-{6-[5-(2-Hidroxi-etilsulfamoil)-piridin-3-il]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il}-acetamida



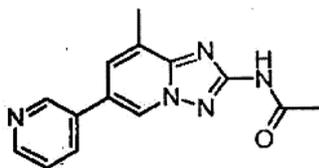
10 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 3,42-3,45 (m, 2H), 2,94-2,97 (m, 2H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH+) 377, TR= 1,21 min.

N-(6-Tiofen-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-acetamida



LCMS método B, (MH+) 259, TR= 2,0 min.

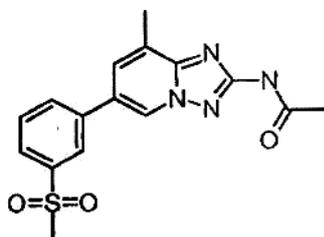
N-(8-Metil-6-piridin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-acetamida



15

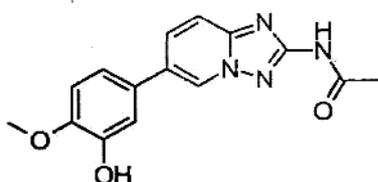
LCMS método B, (MH+) 268, TR= 1,32 min.

N-[6-(3-Metanosulfonyl-fenil)-8-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



LCMS método B, (MH+) 345, TR= 1,6 min.

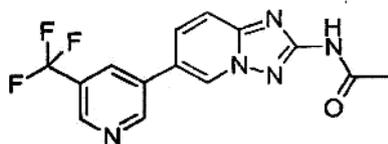
N-[6-(3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



5

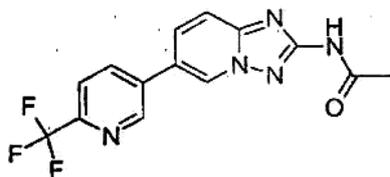
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,80 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 9,04 (m a, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,69 (dm, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,14 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH+) 299, (MH+22) 321 TR= 6,06 min.

N-[6-(5-Trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



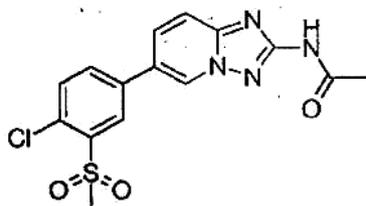
10 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,90 (s a, 1H), 9,54 (m, 1H), 9,34 (m, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método (B), (MH+) 322, (MH+22) 341 TR= 2,04 min.

N-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



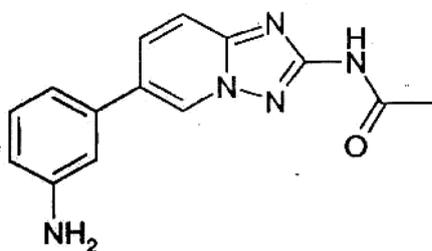
15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,91 (s a, 1H), 9,52 (m, 1H), 9,23 (m, 1H), 8,52 (dm, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH+) 322, (MH+22) 341 TR= 7,00 min.

N-[6-(4-Cloro-3-metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



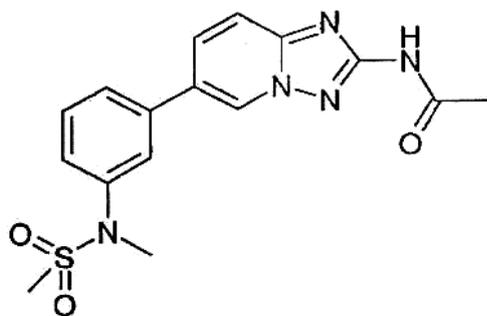
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,89 (s a, 1H), 9,39 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80 (dm, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH⁺) 365, (MH+22) 387 TR= 6,47 min.

5 N-[6-(3-Aminofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



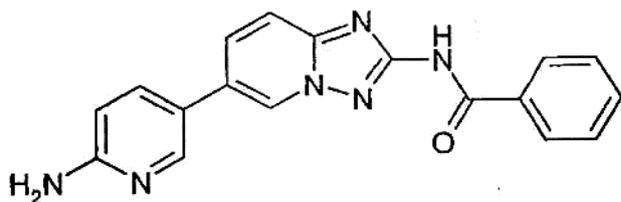
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,81 (s a, 1H), 9,00 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,60 (dc, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,14 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH⁺) 268, TR= 4,85 min.

N-[6-[3-(Metanosulfonilmetilamino)fenil]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



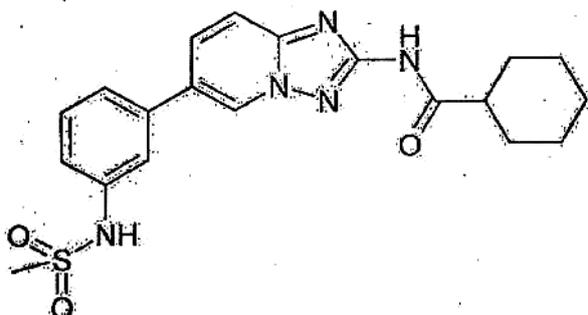
10 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,85 (s a, 1H), 9,32 (s a, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,43 (dc, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (B), (MH⁺) 360, TR= 2,02 min.

N-[6-(6-Aminopiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-N-benzamida



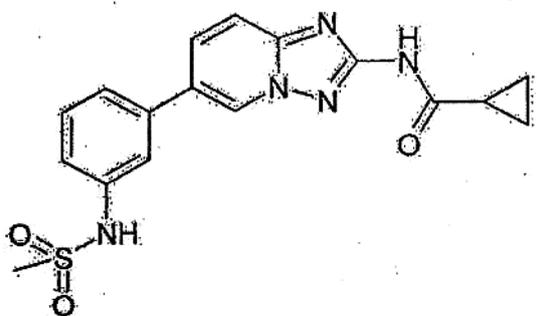
15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 8,90 (s a, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 6,71 (d, 1H); LCMS método (B), (MH⁺) 331, TR= 1,67 min.

[6-(3-(metanosulfonilaminofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico



^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,73 (s a, 1H), 9,92 (s a, 1H), 9,16 (s a, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,83-1,63 (m, 5H), 1,44-1,14 (m, 6H); LCMS método (B), (MH⁺) 414, TR= 2,49 min.

5 [6-(3-(metanosulfonilaminofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 11,11 (s a, 1H), 9,91 (s a, 1H), 9,16 (s a, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,07 (s a, 1H), 0,84-0,83 (m, 4H); LCMS método (B), (MH⁺) 372, TR= 1,92 min.

Ejemplo de Referencia 3: Se describe la preparación de otros compuestos de referencia preferidos

10 Las 2-amino-6-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridinas sustituidas se preparan según un método análogo al anterior usando 2-amino-5-bromopiridinas adecuadamente sustituidas.

Los ejemplos preferidos pueden sintetizarse también por reacción de N-(6-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en DMF con una base tal como carbonato de sodio en presencia de Pd(PPh₃)₂Cl₂ como catalizador para dar N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida. El éster borónico puede acoplarse luego con un bromuro de arilo bajo condiciones de la reacción de Suzuki usando Pd(PPh₃)₂Cl₂ como catalizador y carbonato de sodio como base en DME/H₂O/EtOH a 100°C para dar los productos deseados. Los bromuros de arilo se eligieron a partir de los comercialmente disponibles o bien se sintetizaron por elaboración de bromuros de arilo comercialmente disponibles con otros grupos funcionales tales como aminas, ácidos carboxílicos o cloruros de sulfonilo.

20 La 3-bromo-N-(2-hidroxietil)benzamida se prepara por reacción de ácido 3-bromobenzoico con 2-aminoetanol en DMF con HOBt y EDC.

La 5-bromo-N-(2-metoxietil)piridin-3-sulfonamida se prepara por reacción de cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo con 2-metoxietilamina en piridina a 40°C. Otras sulfonamidas se prepararon de manera análoga usando diferentes aminas.

25 La N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metanosulfonamida se prepara por reacción de 5-bromopiridin-3-amina con cloruro de metanosulfonilo en piridina a 60°C. Otras sulfonamidas se prepararon usando un método análogo con diferentes cloruros de sulfonilo a temperatura ambiente o bien a 60°C.

Las N-alquil-6-aril-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-aminas se prepararon por tratamiento de 6-aril-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-aminas con el haluro de alquilo apropiado en un disolvente adecuado como DCM con una base orgánica como Pr₂NEt.

30

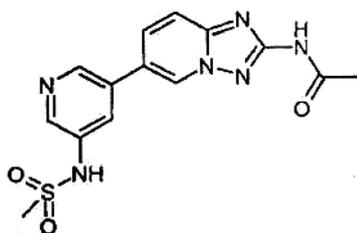
Las N-metil-6-aryl-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-aminas se prepararon por reacción de 6-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina con trimetilortoformato seguido de la adición de ácido sulfúrico y calentamiento a 100°C. El anillo de arilo se introdujo luego en el C-6 usando las condiciones de Suzuki descritas anteriormente.

5 Las 3-(6-aryl-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)ureas 1-sustituidas se prepararon a partir de la 2-isocianato-6-aryl-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina correspondiente por tratamiento del crudo de la mezcla de reacción con aminas. Los isocianatos se prepararon a partir de 6-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-aminas por tratamiento con trifosgeno en THF anhidro en presencia de piridina. El anillo de arilo se introdujo en el C-6 usando las condiciones de Suzuki descritas anteriormente.

10 El 6-(3,4-dimetoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il-carbamato de metilo se preparó a partir de 6-(3,4-dimetoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina por tratamiento con metilclorofornato en THF en presencia de Et₃N.

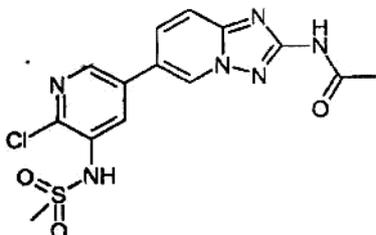
Los compuestos siguientes se prepararon según se ha descrito anteriormente y según el procedimiento general del ejemplo 1.

N-[6-(5-Metanosulfonilaminopiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-N-acetamida



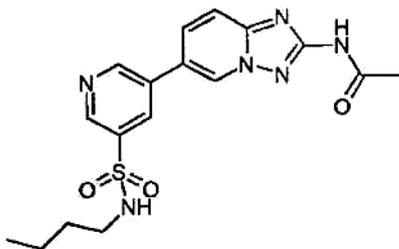
15 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 10,88 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 347, TR= 0,99 min.

N-[6-(6-Cloro-5-(metanosulfonilaminopiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-N-acetamida



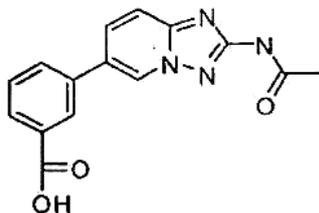
20 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 10,88 (s a, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método C, (MH⁺) 381, TR= 1,43 min.

N-[6-(5-Butilsulfamoilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



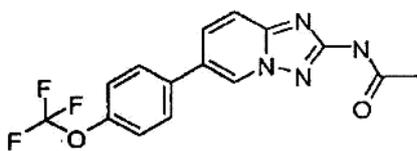
25 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 10,83 (s a, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,01-8,00 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,15 (s a, 3H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,32 (sext, 2H), 0,83 (t, 3H); LCMS método (C), (MH⁺) 389, TR= 1,44 min.

Ácido 3-(2-acetamido-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)benzoico



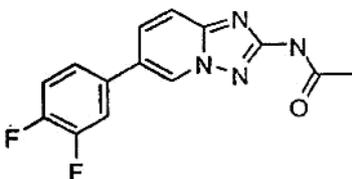
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,89 (s a, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 297, TR= 1,26 min.

5 N-[6-(4-(Trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,86 (s a, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,92-7,95 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 337, TR= 2,63 min.

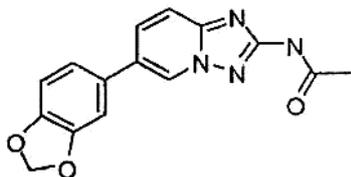
N-[6-(3,4-Difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]acetamida



10

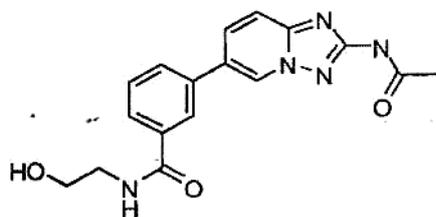
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,86 (s a, 1H), 9,31 (d, 1H), 7,95-8,03 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 1H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 289, TR= 2,28 min.

N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida



15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,81 (s a, 1H), 9,15-9,16 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,09 (s, 2H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 297, TR= 2,12 min.

4-(2-Acetamido-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-hidroxi-etil)benzamida



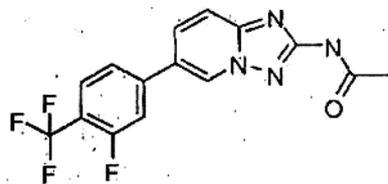
^1H RMN (d_4 -MeOH) δ 8,99 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,88-7,92 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 3,77 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 2,26 (s a, 3H); LCMS método B, (MH $^+$) 340, TR= 1,36 min.

5 N-(6-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida



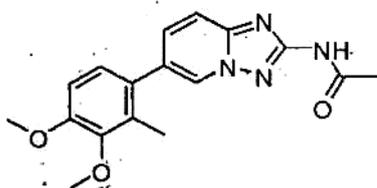
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,87 (s a, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,16-8,20 (m, 2H), 8,06 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH $^+$) 339, TR= 2,14 min.

N-(6-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida



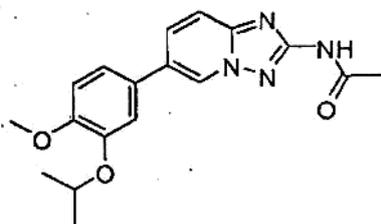
10 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,94 (s a, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,05-8,11 (m, 2H), 7,89-7,91 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH $^+$) 339, TR= 2,18 min.

N-(6-(3,4-dimetoxi-2-metilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida



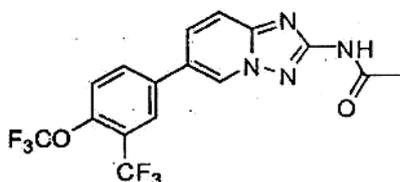
15 ^1H RMN (d_4 -MeOH) δ 8,60 (s a, 1H), 7,62 (s a, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,24 (s a, 3H), 2,19 (s a, 3H); LCMS método B, (MH $^+$) 327, TR= 1,65 min.

N-(6-(3-Isopropoxi-4-metoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida



5 $^1\text{H RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 10,80 (s a, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,75-4,79 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 2H); LCMS método (C), (MH⁺) 341, TR= 2,25 min.

N-(6-(4-(Trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida



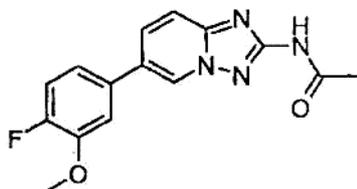
$^1\text{H RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 10,88 (s a, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,80 (dd, 2H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método B, (MH⁺) 405, TR= 2,69 min.

10 N-[6-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



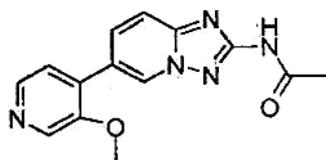
$^1\text{H RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 10,86 (s a, 1H), 8,95 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 2,14 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH⁺) 355, (MH+22) 377, TR= 8,74 min.

N-[6-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



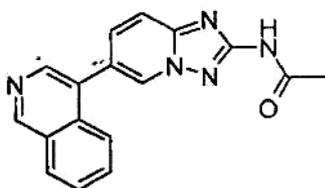
15 $^1\text{H RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 10,83 (s a, 1H), 9,32 (m, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH⁺) 301, (MH+22) 323, TR= 7,42 min.

N-[6-(3-Metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



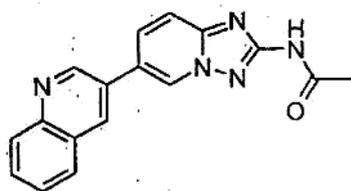
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 9,05 (s a, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,31 (s a, 1H), 7,86 (m a, 1H), 7,67 (m a, 1H), 7,51 (m a, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH $^+$) 284, TR= 4,36 min.

5 N-(6-Isoquinolin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-acetamida



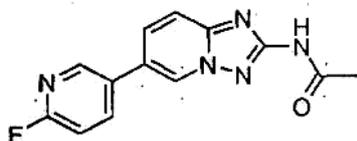
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,88 (s a, 1H), 9,43 (s a, 1H), 9,13 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27 (dm, 1H), 7,89 (dm, 2H), 7,81-7,86 (m, 3H), 7,76-7,80 (m, 1H), 2,17 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH $^+$) 304, TR= 5,26 min.

N-(6-Quinolin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-acetamida



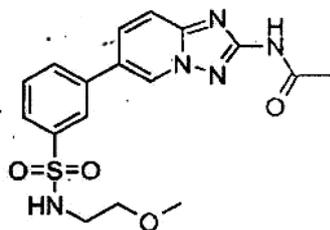
10 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,89 (s a, 1H), 9,53 (m, 1H), 9,37 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,07 (tm, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,81 (tm, 1H), 7,68 (tm, 1H), 2,17 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH $^+$) 304, TR= 6,19 min.

N-[6-(6-Fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



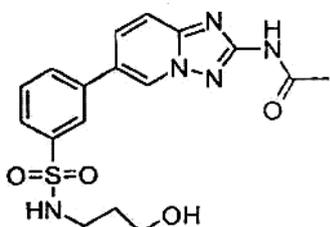
15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,87 (s a, 1H), 9,37 (m, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,43 (t a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,35 (dm, 1H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH $^+$) 272, (MH+22) 294, TR= 5,89 min.

N-{6-[3-(2-Metoxi-etilsulfamoil)-fenil]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il}-acetamida



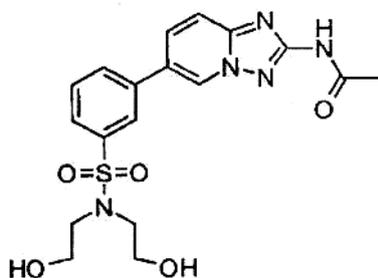
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,82 (s a, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 3,31 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH⁺) 390, TR= 6,33 min.

5 N-{6-[3-(3-Hidroxi-propilsulfamoil)-fenil]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il}-acetamida



^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 8,80 (s a, 1H), 8,00 (m a, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,76 (dm, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55-7,59 (m a, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,43 (s a, 3H), 2,97 (t, 2H), 2,19 (s a, 3H), 1,61 (m, 2H); LCMS método (A), (MH⁺) 390, TR= 3,13 min.

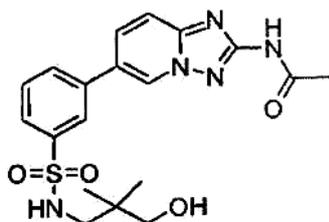
N-{6-[3-[Bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-fenil]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il}-acetamida



10

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 8,77 (s a, 1H), 7,95 (m a, 1H), 7,71-7,76 (m, 3H), 7,54-7,59 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,20-3,26 (m, 6H), 2,15 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH⁺) 420, TR= 3,16 min.

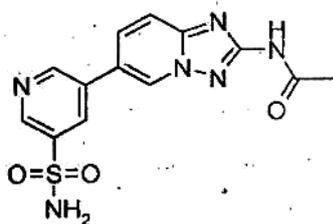
N-{6-[3-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-fenil]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il}-acetamida



15

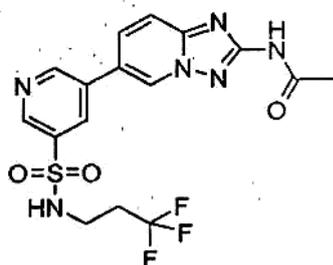
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 8,84 (s a, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,84 (dm, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,73 (dm, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 3,30 (2H debajo del pico del H₂O), 3,15 (s a, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,22 (s a, 3H), 0,82 (s, 6H); LCMS método (A), (MH⁺) 418, TR= 3,82 min.

N-[6-(5-Sulfamoil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



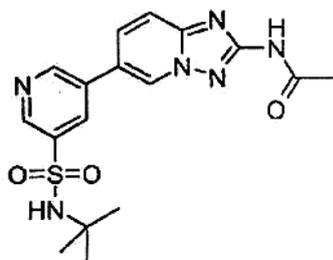
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,92 (s a, 1H), 9,46 (m, 1H), 9,25 (m, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,67 (s a, 2H), 2,17 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH+) 333, TR= 2,96 min.

5 N-[6-[5-(3,3,3-Trifluoro-propilsulfamoil)-piridin-3-il]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,91 (s a, 1H), 9,50 (m, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 3,11 (t, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,16 (s a, 3H); LCMS método (A), (MH+) 429, TR= 4,04 min.

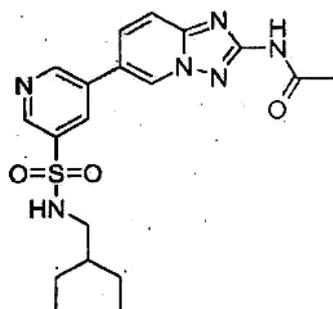
N-[6-(5-terc-Butilsulfamoil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



10

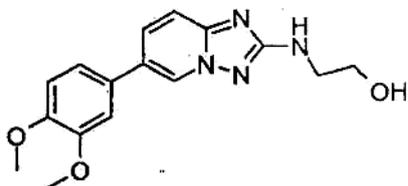
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 9,46 (m, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 2,16 (s a, 3H), 1,14 (s, 9H); LCMS método (A), (MH+) 389, TR= 3,84 min.

N-[6-[5-(2-Etil-butilsulfamoil)-piridin-3-il]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida



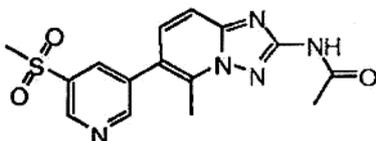
¹H RMN (d₆-DMSO) δ 9,46 (m a, 1H), 9,21 (m, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,15 (s a, 3H), 1,24 (m a, 4H), 0,78 (t, 6H); LCMS método (A), (MH⁺) 417, TR= 4,97 min.

2-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino]-etanol



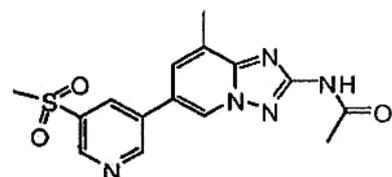
5 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,47 (m, 1H), 7,61 (dm, 1H), 7,42 (dm, 1H), 7,09 (dm, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,97 (dm, 1H), 4,94 (t a, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s a, 3H), 3,61 (m a, 2H), 3,25 (s a, 1H); LCMS método (A), (MH⁺) 315, TR= 3,51 min.

N-(5-Metil-6-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida



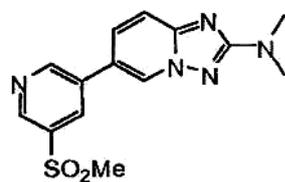
10 LCMS método (C), (MH⁺) 346, TR= 1,66 min.

N-(8-Metil-6-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida



LCMS método (C), (MH⁺) 346, TR= 1,75 min.

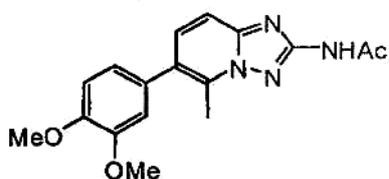
N,N-Dimetil-(6-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina



15

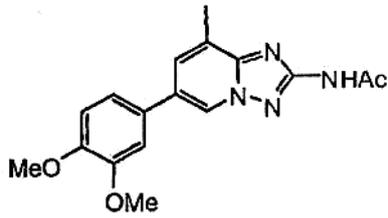
LCMS método (C), (MH⁺) 318, TR= 1,93 min.

N-(6-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida



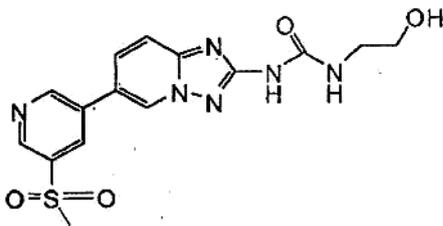
LCMS método (C), (MH⁺) 327, TR= 2,06 min.

N-(6-(3,4-Dimetoxifenil)-8-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida



LCMS método (C), (MH+) 327, TR= 2,12 min.

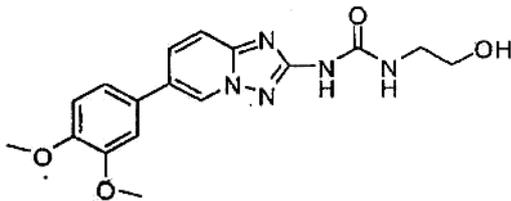
1-(2-Hidroxietyl)-3-(6-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)urea



5

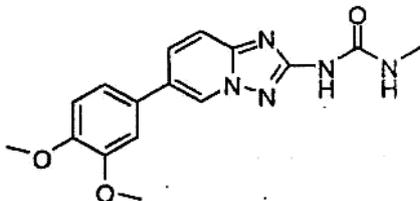
LCMS método (C), (MH+) 377, (MNa+) 399, TR= 1,69 min.

1-(6-(3,4-Dimetoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-3-(2-hidroxietyl)urea



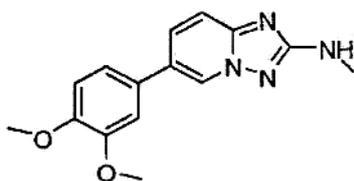
LCMS método (C), (MH+) 358, TR= 2,04 min.

10 1-(6-(3,4-Dimetoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-3-metilurea



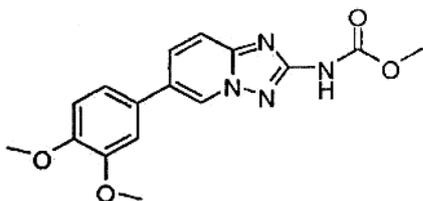
LCMS método (C), (MH+) 328, TR= 2,20 min.

6-(3,4-Dimetoxifenil)-N-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina



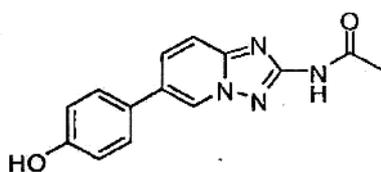
15 LCMS método (C), (MH+) 304, TR= 1,71 min.

6-(3,4-Dimetoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il-carbamato de metilo



LCMS método (C), (MH+) 329, TR= 2,10 min.

N-6-(4-Hidroxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)acetamida



5

Ejemplo 4: La determinación del efecto de los compuestos según la invención sobre la actividad de la quinasa Itk y la inhibición por el compuesto de Itk (Itk recombinante humana, GST-etiquetada; número de catálogo V4193, Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.) se determina usando el kit de ensayo Z'-LYTE Kinase –Tyr 1 peptide (número de catálogo PV3190) según las instrucciones del fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.).

- 10 El ensayo bioquímico Z'-LYTE usa un formato de enzima acoplado basado en la transferencia de energía de resonancia por fluorescencia (FRET) que se basa en la sensibilidad diferencial de péptidos fosforilados y no fosforilados a la escisión proteolítica. El péptido sustrato se marca con dos fluoróforos que constituyen un par FRET. En la primera reacción, la quinasa transfiere el gamma-fosfato de ATP a un residuo de tirosina en el péptido sustrato sintético. En la segunda reacción de desarrollo, una proteasa específica del sitio rompe péptidos no fosforilados. La escisión rompe FRET entre los fluoróforos dador y aceptor sobre el péptido, mientras los péptidos fosforilados no escindidos mantienen FRET.
- 15

El cálculo de la proporción de la emisión de dador frente a la emisión del aceptor (después la excitación del dador a 400 nm) cuantifica el progreso de la reacción (Rodems et al., 2002, Assay Drug Dev. Technol. 1, 9-19).

- 20 Las soluciones almacenadas de los compuestos (1,6 mM en DMSO) se diluyen en DMSO 2% de modo que se consiguen concentraciones finales de 8 μ M y 0,8 μ M en el ensayo.

En general, los compuestos de la invención tal como se han descrito en el ejemplo 1 son eficaces para la inhibición de Itk.

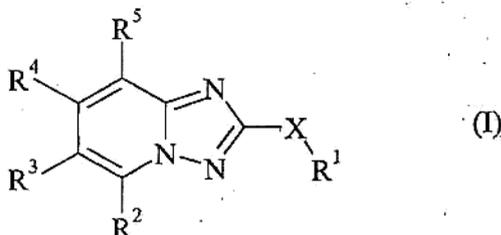
Ejemplo 5: Determinación del efecto de los compuestos según la invención sobre PI3K.

- 25 Los compuestos de la presente invención tal como se han descrito en el ejemplo 2 y 3, se ensayan en el ensayo PI3K kinobeads tal como se ha descrito (EP06016205.4). En resumen, los compuestos del ensayo (a varias concentraciones) y la matriz de afinidad con el ligando de feniltiazol inmovilizado 1 se añaden a alícuotas de lisado de células y permiten unirse a las proteínas en la muestra de lisado. Después del tiempo de incubación las esferas con las proteínas capturadas se separan del lisado. Las proteínas unidas se eluyen luego y la presencia de gamma PI3K se detecta y cuantifica usando un anticuerpo específico en un procedimiento de transferencia puntiforme (dot blot en inglés) y el sistema de detección de infrarrojo Odyssey.
- 30

En general, los compuestos de la invención tal como se han descrito en los ejemplos 2 y 3 son eficaces para la inhibición de PI3K gamma, con un CI50 de <100 μ M.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde

5 X es O; S ó NR⁶;

R¹ es T¹; alquilo C₁₋₆; C(O)OR⁷; C(O)R⁷; C(O)N(R⁷R^{7a}); S(O)₂N(R⁷R^{7a}); S(O)N(R⁷R^{7a}); S(O)₂R⁷; ó S(O)R⁷; donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁸;

uno de R², R³ es T² y el otro es R^{5a};

R⁴, R⁵ son H;

10 R^{5a} es H;

R⁶, R^{7a} se eligen independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente;

R⁷ es T¹; o alquilo C₁₋₆, donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁸;

15 R⁸ es T¹; alquilo C₁₋₆; halógeno; CN; C(O)OR¹¹; OR¹¹; C(O)R¹¹; C(O)N(R¹¹R^{11a}); S(O)₂N(R¹¹R^{11a}); S(O)N(R¹¹R^{11a}); S(O)₂R¹¹; S(O)R¹¹; N(R¹¹)S(O)₂N(R^{11a}R^{11b}); SR¹¹; N(R¹¹R^{11a}); OC(O)R¹¹; N(R¹¹)C(O)R^{11a}; N(R¹¹)S(O)₂R^{11a}; N(R¹¹)S(O)R^{11a}; N(R¹¹)C(O)N(R^{11a}R^{11b}); N(R¹¹)C(O)OR^{11a}; ó OC(O)N(R¹¹R^{11a}); donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos que son el mismo o diferentes;

T¹ es cicloalquilo C₃₋₇; heterociclilo; o fenilo, donde T¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁰;

20 R¹¹, R^{11a}, R^{11b} se eligen independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos que son el mismo o diferente;

25 R¹⁰ es alquilo C₁₋₆; halógeno; CN; C(O)OR¹²; OR¹²; oxo (=O), donde el anillo está saturado al menos parcialmente; C(O)R¹²; C(O)N(R¹²R^{12a}); S(O)₂N(R¹²R^{12a}); S(O)N(R¹²R^{12a}); S(O)₂R¹²; S(O)R¹²; N(R¹²)S(O)₂N(R^{12a}R^{12b}); SR¹²; N(R¹²R^{12a}); OC(O)R¹²; N(R¹²)C(O)R^{12a}; N(R¹²)S(O)₂R^{12a}; N(R¹²)S(O)R^{12a}; N(R¹²)C(O)N(R^{12a}R^{12b}); N(R¹²)C(O)OR^{12a}; ó OC(O)N(R¹²R^{12a}); donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos que son el mismo o diferentes;

R¹², R^{12a}, R^{12b} se eligen independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos que son el mismo o diferente;

T² es T³; C(R¹³R^{13a})-T³; C(R¹³R^{13a})-C(R^{13b}R^{13c})-T³; cis C(R¹³)=C(R^{13b})-T³; trans C(R¹³)=C(R^{13b})-T³; ó C≡C-T³;

R¹³, R^{13a}, R^{13b}, R^{13c}, se eligen independientemente entre el grupo que consiste en H; y F;

30 T³ es heterociclilo; heterobicyclilo; fenilo; naftilo; indenilo; o indanilo; donde T³ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

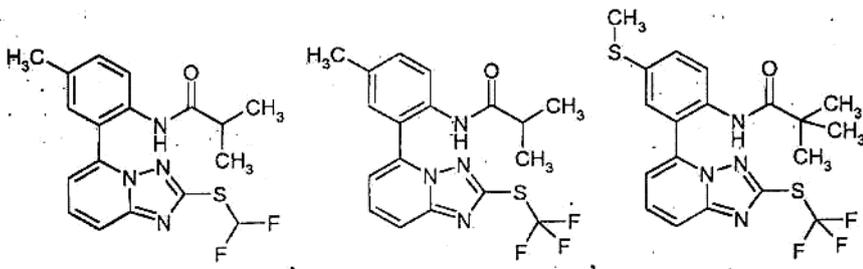
35 R¹⁴ es alquilo C₁₋₆; halógeno; CN; C(O)OR¹⁵; OR¹⁵; oxo (=O), donde el anillo está saturado al menos parcialmente; C(O)R¹⁵; C(O)N(R¹⁵R^{15a}); S(O)₂N(R¹⁵R^{15a}); S(O)N(R¹⁵R^{15a}); S(O)₂R¹⁵; S(O)R¹⁵; N(R¹⁵)S(O)₂N(R^{15a}R^{15b}); SR¹⁵; N(R¹⁵R^{15a}); OC(O)R¹⁵; N(R¹⁵)C(O)R^{15a}; N(R¹⁵)S(O)₂R^{15a}; N(R¹⁵)S(O)R^{15a}; N(R¹⁵)C(O)N(R^{15a}R^{15b}); N(R¹⁵)C(O)OR^{15a}; ó OC(O)N(R¹⁵R^{15a}); donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶;

R¹⁵, R^{15a}, R^{15b} se eligen independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C₁₋₆, donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁷;

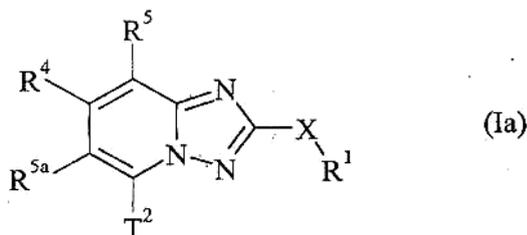
R¹⁶, R¹⁷ se eligen independientemente entre el grupo que consiste en halógeno; CN; C(O)OR¹⁸; OR¹⁸; C(O)R¹⁸; C(O)N(R¹⁸R^{18a}); S(O)₂N(R¹⁸R^{18a}); S(O)N(R¹⁸R^{18a}); S(O)₂R¹⁸; S(O)R¹⁸; N(R¹⁸)S(O)₂N(R^{18a}R^{18b}); SR¹⁸; N(R¹⁸R^{18a});

$OC(O)R^{18}$; $N(R^{18})C(O)R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)_2R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)R^{18a}$; $N(R^{18})C(O)N(R^{18a}R^{18b})$; $N(R^{18})C(O)OR^{18a}$; $OC(O)N(R^{18}R^{18a})$; y alquilo C_{1-6} , donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, que son el mismo o diferente;

- 5 R^{18} , R^{18a} , R^{18b} se eligen independientemente entre el grupo que consiste en H; y alquilo C_{1-6} , donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son el mismo o diferente teniendo en cuenta que los compuestos siguientes están excluidos:

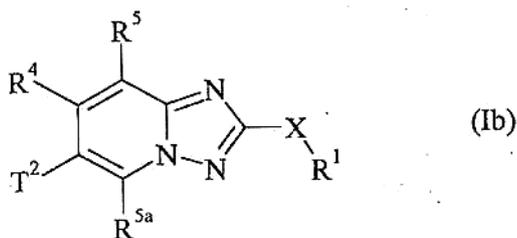


2. Un compuesto según la reivindicación de fórmula (Ia)



- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, donde
donde X, T^2 , R^1 , R^4 , R^5 , R^{5a} tienen el significado tal como se ha indicado en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (Ib)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,

- 15 donde X, T^2 , R^1 , R^4 , R^5 , R^{5a} tienen el significado tal como se ha indicado en la reivindicación 1.

4. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X es NR^6 .

5. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^7 es T^1 ; alquilo C_{1-6} no sustituido; o alquilo C_{1-6} sustituido con un R^8 .

- 20 6. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde T^1 es cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; heterociclilo no aromático no sustituido; o heterociclilo aromático no sustituido.

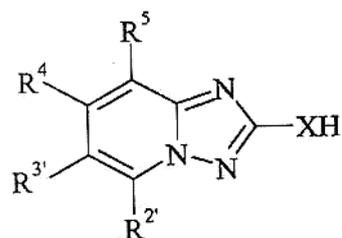
7. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde T^1 es ciclopropilo; ciclohexilo; furilo; o piridilo.

8. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^{13} , R^{13a} , R^{13b} , R^{13c} son H.
9. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde T^3 es no sustituido o sustituido hasta con tres R^{14} , que son el mismo o diferente.
- 5 10. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, elegido entre el grupo que consiste en
- [5-(2-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- (5-Fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- 10 [5-(3-Trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- [5-((E)-Estiril)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- [5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- (5-Tiofen-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- [5-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- 15 3-Ciclohexil-N-[5-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-propionamida;
- (5-Tiofen-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico;
- [5-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido furano-2-carboxílico;
- [5-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido furano-2-carboxílico
- 3-Metoxi-N-(5-tiofen-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-propionamida;
- 20 N-[6-(3-Hidroximetil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-3,3-dimetil-butiramida;
- [6-(2-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- N-[6-(4-Hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-acetamida;
- 4-[2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;
- 4-[2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;
- 25 (5-furan-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- N-[5-(3-Amino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-3-piridin-3-il-propionamida;
- [5-(3-Metanosulfonilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 3-[2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il]-N,N-dimetil-benzamida.
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con una o más de las composiciones farmacéuticas.
12. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como un medicamento.
- 35 13. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en un método para el tratamiento o profilaxis de trastornos inmunológicos, inflamatorios o alérgicos.
14. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 13, para uso en un método para el tratamiento o profilaxis de enfermedades autoinmune; rechazo de trasplante de órganos y médula ósea; enfermedad injerto-contrahuésped; inflamación aguda o crónica; dermatitis por contacto; psoriasis; artritis reumatoide; esclerosis múltiple; diabetes de tipo I; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; colitis
- 40

ulcerosa; lupus eritematoso; asma; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA); bronquitis; conjuntivitis; dermatitis; o rinitis alérgica.

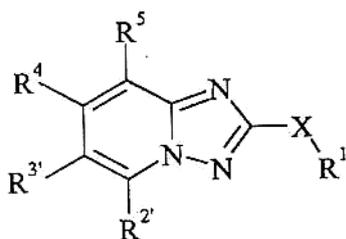
15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende la etapa de

5(a) hacer reaccionar un triazol de fórmula (II)



II

donde uno de R^{2'}, R^{3'} es Br y el otro es R^{5a}, y X, R⁴, R⁵ tienen el significado como se ha indicado en la reivindicación 1 con R¹-X', donde X' es un grupo saliente adecuado para la reacción sustitución con el residuo XH y R¹ tiene el significado como se ha indicado en la reivindicación 1 para dar el triazol de fórmula (III)



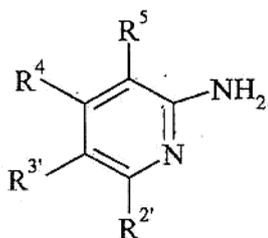
III

; y

10

(b) hacer reaccionar el triazol (III) con ácido borónico T²-B(OH)₂ donde T² tiene el significado como se ha indicado en la reivindicación 1 en una reacción de Suzuki para dar compuestos de fórmula (I).

16. El procedimiento según la reivindicación 15, donde un triazol de fórmula (II), donde X es NH se prepara haciendo reaccionar una piridina de fórmula (IV)



IV

15

con etoxicarbonil-isotiocianato para dar después de ciclación en presencia de hidroxilamina, el triazol de fórmula (II).

17. El procedimiento según la reivindicación 15 ó 16, donde un triazol de fórmula (III), donde X es NH y R¹ es C(O)R⁷ se prepara haciendo reaccionar un triazol de fórmula (II) con un cloruro de ácido R⁷-C(O)Cl para dar después de una hidrólisis parcial opcional del producto secundario bis-acilado respectivo, un triazol de fórmula (III).