



00 00774

DE
DE
N

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Inscripción: 00066774 00000000

Folios: 199

Fecha (MM/AA): 2000-09-05 16:09:32

Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PENDING

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suiza

No de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDAPaís de Domicilio Suiza

Departamento o Estado

Dirección 124 Grenzachstrasse CH-4070 Basle, Suiza

Ciudad

Basle

Teléfono 061 688 11 11

(74) DATOS DEL AFÓDERADO

Nombre

JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio

Calle 72 No 5-83 Piso 6. Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad

Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

Gerd Huber, Trottman, Walter Hunkeler, Roland Jakob-Roetne, Gavin John Kilpatrick, Nicholas Heinrich Nettikoven y Claus Riemer

Identificación

Dirección

211 Hollenstrasse, CH-4247 Grindel, Suiza, 32 Im Stigler, CH-4312 Magden, Suiza, 3/ Oberer Sandbühlstr. D-79595 Implingen, Alemania, Lennox House, Carlton End, Eltisley, Cambridgeshire PE19 4EJ, Inglaterra, 10 Randweg, D-79639 Gernsheim, Alemania y 95 Hofackerstrasse, D-79110 Freiburg, Alemania.

Ciudad

Teléfono 061 688 11 11.

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

"DERIVADOS DE AMINO TRIAZOLPIRIDINA"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐UNIONISTA ☒(33) País EPO(32) Fecha 06-09-99(31) No. Solicitud 99117578.7

Para Publicar a los

☐ 6 meses☐ 12 meses☐ 18 meses

a partir de la fecha de la presente Solicitud

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representacion Legal cuando el solicitante sea Persona Juridica	☐
Los poderes debidamente otorgados o mension de su protocolización ante la S I C 15 256	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608 000 o	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista S1	
Copia certificada de la primera solicitud EPO 99117578 7 de 06-09-99	☒
Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple LLC-065-2000 de 15-08-2000 de Grabiell Rueda Chadid,	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios segun formato	☒
Tarjeta archivo tematico segun formato	☒
Extracto para publicación segun formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personeria	☒

**SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES
NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

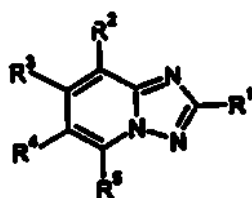
FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C C 17 159 681 de Bogotá TP No 10 784

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula



en donde

R¹ es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, seleccionados de entre N, O ó S, y cuyos grupos se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes, los cuales son alquilo inferior,

-(CH₂)_nOH, halógeno o alcoxi inferior, y en donde los grupos heteroarilo se pueden encontrar de forma opcional unidos al anillo de pirazol mediante un grupo alquileo o alquenilo o es

fenilo, sustituido de forma opcional por uno o dos sustituyentes que son alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, halógeno, hidroxi o alcoxi inferior o es

-O(CH₂)_n-fenilo, benrofurilo, indolilo o benzotiofenilo, o es -S-alquilo inferior,

R² y R⁴ son independientemente uno de otro hidrógeno, ciano o -S(O)₂-fenilo,

R³ es hidrógeno, halógeno o es

un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, seleccionados de entre N, O

ó S y cuyos grupos se encuentran sustituidos de forma opcional por uno o dos sustituyentes, los cuales son alquilo inferior, -(CH₂)_n-arilo, hidroxi, halógeno, alcoxi inferior, morfolinilo, amino, alquilamino inferior o -C(O)NR', y en donde R' es alquilo inferior o hidrógeno, o es

fenilo, sustituido de forma opcional por uno o dos sustituyentes que son halógeno, alquilo inferior, al-

Cert
Los
Recit
Recit
Sise
Cops
Trad
Sise
Cops
Nota
Trad
Cops
Dibu
Capt
Tarj
Tarj
Extr
Arts
Otro
Nota
SO

☐
☒
☒
☐

☐
☐
☒

☒
☒
☐
☒
☒
☒
☒
☐
☐
☒

id posterior

CIÓNES

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

encuentra sustituido de forma opcional por halógeno o alcoxí inferior, -CH(alquilo inferior)-fenilo, indan-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, o cicloalquilo, o es

-O-fenilo, cuyo anillo de fenilo se encuentra sustituido de forma opcional por halógeno, alquilo inferior o alcoxí inferior, -O-tetrahidronaftalenilo ó -O-CH₂-6-metil-piridin-2-ilo, o es

-benzo[1,3]dioxolilo, -1H-indol-5-ilo, naftilo, benzo-furan-2-ilo, 1,3,4,9-tetrahidro-b-carbolin-2-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-4-il-metilo o morfolinilo,

R⁵ es -NR₂, en donde R puede ser el mismo o diferente y es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, bencilo, -CO-

alquilo inferior, -CO-alcoxí inferior, -alquénilo in-

ferior, -CO(CH₂)_n-fenilo o -COO(CH₂)_n-fenilo, en donde

el anillo de fenilo se encuentra sustituido de forma opcional por CF₃, alcoxí inferior, halógeno o alquilo inferior, -CO(CH₂)_n-NHCO-alcoxí inferior, -(CH₂)_n-

fenilo, en donde el anillo de fenilo se encuentra sustituido de forma opcional por alcoxí inferior, CF₃, o

halógeno, o es ácido 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-

benzónico, ácido 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il-

benzónico o ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2

-il-benzónico,

n es 0-4

Target y sus sales farmacéuticamente aceptables

Extracto para publicacion segun formato

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms

Otros Documentos

Nota Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personeria

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD



☐
☒
☒
☐
☐
☐
☒
☒
☐
☒
☒
☒
☒
☐
☐
☒

posterior



2

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 50,043
FECHA : AGOSTO 11 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : C386774 6832333 Folios: 199
Fecha (VCD): 2000-08-05 16:09:32
Tramite : C02 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2722334	7,605,000.00

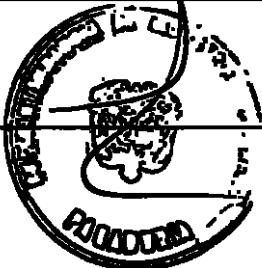
CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de lo cual se han solicitado la correspondiente patente (Solicitudes Nos. 99117578.7), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

- b) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

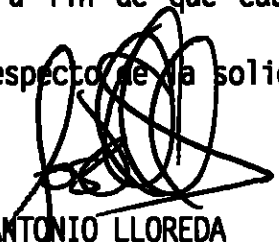
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidos a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4.

- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentaron las solicitudes cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLORED CAMACHO y/o ALFONSO LLORED CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 15.256. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLORED

T.P. No. 10.784

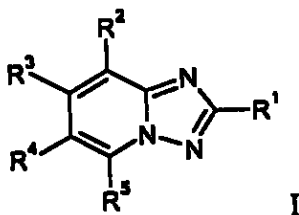
CODIGO 231

96

5

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula



en donde

R¹ es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, seleccionados de entre N, O ó S, y cuyos grupos se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes, los cuales son alquilo inferior,

10 -(CH₂)ₙOH, halógeno o alcoxi inferior, y en donde los grupos heteroarilo se pueden encontrar de forma opcional unidos al anillo de pirazol mediante un grupo alquilenos o alquenoilo o es

15 fenilo, sustituido de forma opcional por uno o dos sustituyentes que son alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halógeno, hidroxí o alcoxi inferior o es

20 -O(CH₂)ₙfenilo, benzofurilo, indolilo o benzotiofenilo, o es -S-alquilo inferior;

R² y R⁴ son independientemente uno de otro hidrógeno, ciano o -S(O)ₙ-fenilo;

25 R³ es hidrógeno, halógeno o es

un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, seleccionados de entre N, O

6 S y cuyos grupos se encuentran sustituidos de forma
opcional por uno o dos sustituyentes, los cuales son
alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -arilo, hidroxilo, halógeno, al-
coxi inferior, morfolinilo, amino, alquilamino infe-
rior o $-C(O)NR'_2$, y en donde R' es alquilo inferior o
hidrógeno, o es

fenilo, sustituido de forma opcional por uno o dos
sustituyentes que son halógeno, alquilo inferior, al-
coxi inferior, amino, di-alquilamino inferior, CF_3 ,
-OCF₃, -NHC(O)alquilo inferior, ciano, -C(O)-alquilo
inferior, -C(O)O-alquilo inferior, -S-alquilo infe-
rior, -S(O)₂NH-fenilo, -S(O)₂-metilpiperazinilo; o es
-NR'R'', en donde R' y R'' son independientemente uno de
otro hidrógeno, $-(CH_2)_n$ -fenilo, cuyo anillo de fenilo se
encuentra sustituido de forma opcional por halógeno o
alcoxi inferior, -CH(alquilo inferior)-fenilo, indan-
1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, o cicloalquilo; o
es

-O-fenilo, cuyo anillo de fenilo se encuentra susti-
tuido de forma opcional por halógeno, alquilo inferior
o alcoxi inferior, -O-tetrahidronaftalenilo ó -O-CH₂-6-
metil-piridin-2-ilo; o es
-benzo[1,3]dioxolilo, -1H-indol-5-ilo, naftilo, benzo-
furan-2-ilo, 1,3,4,9-tetrahidro-b-carbolin-2-ilo, pi-
peridin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-4-il-metilo
o morfolinilo;

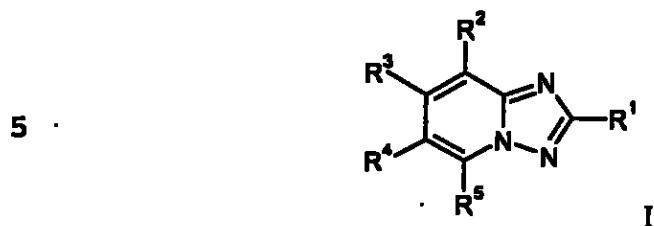
R^s es -NR₂, en donde R puede ser el mismo o diferente y es
hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, bencilo, -CO-

alquilo inferior, -CO-alcoxi inferior, -alquenilo inferior, -CO(CH₂)_n-fenilo o -COO(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo de fenilo se encuentra sustituido de forma opcional por CF₃, alcoxi inferior, halógeno o alquilo inferior, -CO(CH₂)₃-NHCO-alcoxi inferior, -(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo de fenilo se encuentra sustituido de forma opcional por alcoxi inferior, CF₃ o halógeno, o es ácido 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-benzóico, ácido 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il-benzóico o ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2-il-benzóico;

n es 0-4

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en donde

R¹ es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene
 10 entre 1 y 3 heteroátomos, seleccionados de entre N, O
 ó S, y cuyos grupos se encuentran opcionalmente susti-
 tuidos por uno o dos sustituyentes, los cuales son al-
 quilo inferior,
 -(CH₂)_nOH, halógeno o alcoxi inferior, y en donde los
 15 grupos heteroarilo se pueden encontrar de forma opcio-
 nal unidos al anillo de pirazol mediante un grupo al-
 quileno o alquenilo o es
 fenilo, sustituido de forma opcional por uno o dos
 sustituyentes que son alquilo inferior, hidrox-
 20 alquilo inferior, halógeno, hidrox- o alcoxi inferior
 o es
 -O(CH₂)_nfenilo, benzofurilo, indolilo o benzotiofenilo,
 o es -S-alquilo inferior;
 R² y R⁴ son independientemente uno de otro hidrógeno, ciano
 25 o -S(O)₂-fenilo;
 R³ es hidrógeno, halógeno o es

un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene
 entre 1 y 3 heteroátomos, seleccionados de entre N, O

6 S y cuyos grupos se encuentran sustituidos de forma
opcional por uno o dos sustituyentes, los cuales son
alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -arilo, hidroxilo, halógeno, al-
coxi inferior, morfolinilo, amino, alquilamino infe-
rior o $-C(O)NR'_2$, y en donde R' es alquilo inferior o
5 hidrógeno, o es

fenilo, sustituido de forma opcional por uno o dos
sustituyentes que son halógeno, alquilo inferior, al-
coxi inferior, amino, di-alquilamino inferior, CF_3 ,
10 $-OCF_3$, $-NHC(O)$ alquilo inferior, ciano, $-C(O)$ -alquilo
inferior, $-C(O)O$ -alquilo inferior, $-S$ -alquilo infe-
rior, $-S(O)_2$ NH-fenilo, $-S(O)_2$ -metilpiperazinilo; o es
 $-NR'R''$, en donde R' y R'' son independientemente uno de
otro hidrógeno, $-(CH_2)_n$ fenilo, cuyo anillo de fenilo se
15 encuentra sustituido de forma opcional por halógeno o
alcoxi inferior, $-CH$ (alquilo inferior)-fenilo, indan-
1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, o cicloalquilo; o
es

-O-fenilo, cuyo anillo de fenilo se encuentra susti-
tuido de forma opcional por halógeno, alquilo inferior
20 o alcoxi inferior, -O-tetrahidronaftalenilo ó -O- CH_2 -6-
metil-piridin-2-ilo; o es
-benzo[1,3]dioxolilo, -1H-indol-5-ilo, naftilo, benzo-
furan-2-ilo, 1,3,4,9-tetrahidro-b-carbolin-2-ilo, pi-
peridin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-4-il-metilo
25 o morfolinilo;

R^3 es $-NR_2$, en donde R puede ser el mismo o diferente y es
hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, bencilo, $-CO-$

alquilo inferior, -CO-alcoxi inferior, -alquenilo inferior, -CO(CH₂)_n-fenilo o -COO(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo de fenilo se encuentra sustituido de forma opcional por CF₃, alcoxi inferior, halógeno o alquilo inferior, -CO(CH₂)_n-NHCO-alcoxi inferior, -(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo de fenilo se encuentra sustituido de forma opcional por alcoxi inferior, CF₃ o halógeno, o es ácido 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-benzóico, ácido 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il-benzóico o ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2-il-benzóico;

n es 0-4

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Sorprendentemente se ha hallado que los compuestos de la fórmula general I son ligandos de receptores de adenosina.

La adenosina modula un amplio rango de funciones fisiológicas mediante la interacción con receptores específicos de la superficie celular. El potencial de los receptores de adenosina como fármacos diana fue descrito en primer lugar en 1982. La adenosina está relacionada tanto estructural como metabólicamente con los nucleótidos bioactivos de trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), monofosfato de adenosina (AMP) y monofosfato de adenosina cíclico (AMPC); con el agente de metilación bioquímica S-adenosil-L-metiona (SAM); y estructuralmente con las coenzimas NAD, FAD y coenzima A; y con RNA. Conjuntamente la adenosina y estos compuestos relacionados son importan-

tes en la regulación de algunos aspectos de metabolismo celular y en la modulación de diferentes actividades del sistema nervioso central.

Los receptores de la adenosina se han clasificado como
5 receptores A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 , que pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G. La activación de los receptores de adenosina por adenosina inicia el mecanismo de transducción de señal. Estos mecanismos son dependientes del receptor asociado a proteína G. Cada uno de los subti-
10 pos de receptor de adenosina se ha caracterizado clásicamente por el sistema efector de adenilato ciclasa, que utiliza AMPc como mensajero secundario. Los receptores A_1 y A_3 , acoplados con proteínas G_i inhiben la adenilato ciclasa, provocando una disminución en los niveles de AMPc celular,
15 mientras que los receptores A_{2A} y A_{2B} se acoplan a proteína G_s y activan la adenilato ciclasa, dando lugar a un incremento en los niveles de AMPc celular. Se sabe que el sistema de receptor A_1 incluye la activación de la fofolipasa C y la modulación tanto de canales iónicos de potasio como de
20 calcio. El subtipo A_3 , en asociación con la adenilato ciclasa, también estimula la fosfolipasa C y así activan los canales iónicos de calcio.

El receptor A_1 (326-328 aminoácidos) se clonó a partir de varias especies (canina, humana, rata, perro, pollo,
25 bovina, cerdo de Guinea) con el 90-95% de identidad de secuencia entre especies de mamíferos. El receptor A_{2A} (409-412 aminoácidos) se clonó a partir de perro, rata, humano, cerdo de Guinea y ratón. El receptor A_{2B} (332 aminoácidos)

se clonó a partir de humano y ratón con un 45% de homología entre el receptor A_{2a} humano con los receptores A_1 y A_{2a} humanos. El receptor A_1 (317-320 aminoácidos) se clonó a partir de humano, rata, perro, conejo y oveja.

5 Se ha propuesto que los subtipos de receptor A_1 y A_{2a} juegan funciones complementarias en la regulación de adenosina del suministro de energía. La adenosina, la cual es un producto metabólico del ATP, difunde a partir de la célula y actúa de forma local para activar los receptores de adenosina para disminuir la demanda de oxígeno (A_1) o incrementar el suministro de oxígeno (A_{2a}) y así restaurar el equilibrio de suministro: demanda de energía. Las acciones de ambos subtipos es incrementar la cantidad de oxígeno disponible en el tejido y proteger las células del daño causado por un desequilibrio a corto plazo de oxígeno. Una de las funciones importantes de la adenosina endógena es evitar el daño durante lesiones tales como hipoxia, isquemia, hipotensión y actividad convulsiva.

Además, es conocido que la unión de agonista de receptor de adenosina a células de mama que expresan el receptor A_1 de rata resulta en mayores concentraciones de calcio intracelular y trifosfato de inositol, lo cual potencia la secreción inducida de antígeno de los mediadores inflamatorios. Por lo tanto, el receptor A_1 juega un papel en la mediación de ataques asmáticos y otras respuestas alérgicas.

La adenosina también es un neuromodulador, presentando una importancia global en la modulación de los mecanismos

moleculares subyacentes de algunos aspectos de la función fisiológica del cerebro mediante efectos inhibitorios centrales. Tras lesiones como hipoxia, isquemia y convulsiones, se produce un incremento en la liberación del neurotransmisor. Estos neurotransmisores son, en último término, responsables de la degeneración neuronal y muerte neuronal, lo cual causa el daño cerebral o muerte del individuo. Los agonistas de adenosina A_1 , que mimetizan los efectos inhibitorios centrales de la adenosina pueden, por lo tanto, ser útiles como agentes neuroprotectores. La adenosina se ha propuesto como agente anticonvulsivo endógeno, inhibiendo la liberación de glutamato de las neuronas excitatorias e inhibiendo la activación neuronal. Por lo tanto, los agonistas de adenosina se pueden usar como agentes antiepilépticos. Los antagonistas de la adenosina estimulan la actividad del SNC y han demostrado ser efectivos como intensificadores cognitivos. Los antagonistas del receptor A_2 de la adenosina inhiben la liberación de la dopamina desde las terminales sinápticas centrales y reducen la actividad locomotora y consecuentemente mejoran los síntomas Parkinsonianos. Las actividades centrales de la adenosina también están implicadas en el mecanismo molecular subyacente de la sedación, hipnosis, esquizofrenia, ansiedad, dolor, respiración, depresión y abuso de sustancias. Por lo tanto, la actuación de fármacos sobre receptores de adenosina también presentan un potencial terapéutico como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, ansiolíticos, analgésicos, estimulantes respiratorios y antidepresivos.

Una función importante de la adenosina en el sistema cardiovascular es como agente cardioprotector. Los niveles de adenosina endógena incrementan en respuesta a la isquemia e hipoxia, y protegen el tejido cardíaco durante y tras la lesión (precondicionamiento). Así, los agonistas de la adenosina presentan un potencial como agentes cardioprotectores.

La adenosina modula algunos aspectos de la función renal, incluyendo la liberación de renina, la tasa de filtración glomerular y el flujo de sangre renal. Los compuestos, los cuales antagonizan las afecciones renales de la adenosina, tienen un potencial como agentes protectores renales. Además, los antagonistas de A_1 y/o A_{2a} de adenosina pueden ser útiles en el tratamiento del asma y otras respuestas alérgicas.

Numerosos documentos describen el conocimiento actual sobre receptores de adenosina, por ejemplo las siguientes publicaciones:

- Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641,
- Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719,
- J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845,
- J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201,
- J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133,
- J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721,
- J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171,
- Arch. Farm. Med. Chem., 332, 39-41, (1999)

Los objetos de la presente invención son compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables p r

sí mismos y como sustancias farmacéuticamente activas, su elaboración, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su reducción así como el uso de compuestos de la fórmula I en el control o prevención de enfermedades basadas en la modulación del sistema de la adenosina, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, deficiencias en la respiración, depresión, asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, convulsión y abuso de sustancias. Además, compuestos de la presente invención pueden ser útiles como sedantes, relajantes musculares, agentes antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos y cardioprotectores. Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquéllas que están basadas en la actividad antagónica del receptor A_{2A} y las cuales incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de ciertos trastornos depresivos, neuroprotección y enfermedad de Parkinson.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturada que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 1-4 átomos de carbono.

Tal como se emplea aquí, el término "alquenilo inferior" denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada insaturada que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono, por

ejemplo etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, i-butileno, 2-butileno, t-butileno y similares. Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 2-4 átomos de carbono.

5 El término "cicloalquilo" denota un grupo carbocíclico saturado, que contiene 3-6 átomos de carbono.

El término "halógeno" denota cloro, yodo, fluoro y bromo.

10 El término "alcoxi inferior" denota un grupo en donde los residuos alquilo son como se han definido anteriormente y el cual está unido por un átomo de oxígeno.

El término "grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros" denota por ejemplo furilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, tetrahidro-furanilo, 5,6-dihidro-4H-píran-2-ilo, isoxazol-15 5-ilo, 4,5-dihidro-furan-2-ilo, 5,6-dihidro-píran-2-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, imidazol-1-il y similares.

Los grupos "arilo" preferidos son, por ejemplo grupos fenilo o naftilo.

20 El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido acético, ácido succí-25 nico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

Los compuestos preferidos de forma ejemplar, que muestran actividad en el receptor A_{2A} , son compuestos de la

fórmula I, en donde R² es un grupo amino no substituído y R¹ es furilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 2-furan-2-il-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 5 2-furan-2-il-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 2-furan-2-il-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 7-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]
- 10 triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 7-(3,5-dicloro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 7-(4-cloro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 15 2-furan-2-il-7-(2-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 7-(2-etil-piridin-4-il)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 2-furan-2-il-7-(2-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 20 2-furan-2-il-7-(2-isopropil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 7-(4-fluoro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 25 2-furan-2-il-7-(1-oxi-piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 5-amino-2-furan-2-il-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo,

- 7- (3-amino-fenil) -2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-
a]piridin-5-ilamina,
- 7- (3,4-dimetoxi-fenil) -2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-
a]piridin-5-ilamina,
- 5 7- (3,4-dicloro-fenil) -2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-
a]piridin-5-ilamina,
- 7- (3-fluoro-fenil) -2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-
a]piridin-5-ilamina,
- 1- [3- (5-amino-2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-7-
10 il) -fenil] -etanona,
- 7- (2-fluoro-fenil) -2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-
a]piridin-5-ilamina,
- 2-furan-2-il-7-m-tolil- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-
ilamina,
- 15 2-furan-2-il-7- (4-metilsulfanil-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5-
a]piridin-5-ilamina,
- 2-furan-2-il-7-tiofen-3-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-
ilamina,
- 2-furan-2-il-7- (3-trifluorometil-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5-
20 a]piridin-5-ilamina,
- 2-furan-2-il-7- (3-metoxi-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5-
a]piridin-5-ilamina,
- N- [3- (5-amino-2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-7-
il) -fenil] -acetamida,
- 25 2-furan-2-il-7- (1H-indol-5-il) - [1,2,4] triazol [1,5-
a]piridin-5-ilamina,
- N- [4- (5-amino-2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-7-
il) -2-metil-fenil] -acetamida,

- 2-furan-2-il-7-piperidin-1-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 2-furan-2-il-7-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 5 2-furan-2-il-7-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- N7-(2-cloro-bencil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5,7-diamina,
- 2-furan-2-il-N7-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5,7-diamina,
- 10 2-furan-2-il-N7-(1-fenil-etil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5,7-diamina,
- 7-(5-butil-piridin-2-il)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 15 7-(2-fluoro-piridin-4-il)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 7-(5-cloro-piridin-2-il)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina 6
- 2-furan-2-il-7-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina.
- 20

Otros compuestos preferidos son aquéllos, en donde R¹ es un grupo amino no substituído y R² es furilo substituído con metilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 7-(4-cloro-fenil)-2-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazol
- 25 [1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 7-(3-metoxi-fenil)-2-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazol
- [1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 7-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]

triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
 N-{3-[5-amino-2-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-
 a]piridin-7-il]-fenil}-acetamida ó
 N-{4-[5-amino-2-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-
 5 a]piridin-7-il]-fenil}-acetamida.

Otros compuestos preferidos son aquéllos, en donde R⁵ es un grupo amino no substituído y R¹ es piridin-2-ilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

7-(4-fluoro-fenil)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-
 10 a]piridin-5-ilamina,
 7-(3-metoxi-fenil)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]pi-
 ridin-5-ilamina,
 7-(3-amino-fenil)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-
 a]piridin-5-ilamina,
 15 7-(2-etil-piridin-4-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-
 a]piridin-5-ilamina,
 7-(2-metil-piridin-4-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-
 a]piridin-5-ilamina,
 7-(5-etil-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-
 20 a]piridin-5-ilamina,
 2,7-di-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
 7-(5-cloro-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-
 a]piridin-5-ilamina o
 7-(6-cloro-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-
 25 a]piridin-5-ilamina.

Compuestos preferidos son también aquéllos, en donde R⁵ es un grupo amino no substituído y R¹ es 5,6-dihidro-furan-2-ilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 7-(3,4-dicloro-fenil)-2-(4,5-dihidro-furan-2-il)-[1,2,4]
 triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
 2-(4,5-dihidro-furan-2-il)-7-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]
 triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
 5 2-(4,5-dihidro-furan-2-il)-7-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]
 triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
 2-(4,5-dihidro-furan-2-il)-7-m-tolil-[1,2,4]triazol[1,5-
 a]piridin-5-ilamina ó
 2-(4,5-dihidro-furan-2-il)-7-(3-trifluorometil-fenil)-
 10 [1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina.

Compuestos preferidos son también aquéllos, en donde R⁵ es un grupo amino no substituído y R¹ es pirazol-1-ilo, por ejemplo el siguiente compuesto:

- 2-pirazol-1-il-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-
 15 5-ilamina.

De forma ejemplar, los compuestos preferidos son aquéllos, donde R⁵ es un grupo amino no substituído y R¹ es fenilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

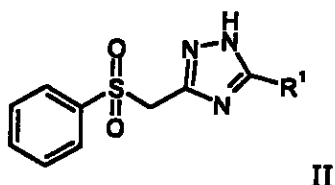
- but-3-enil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-
 20 a]piridin-5-il)-amina,
 etil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-
 5-il)-amina,
 Éster etílico del ácido (2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]
 triazol[1,5-a]piridin-5-il)-carbámico,
 25 N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-
 il)-4-trifluorometil-benzamida,
 2-(2-cloro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]
 triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida,

- 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida,
 N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(2-trifluorometil-fenil)-acetamida,
 5 N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida,
 3-fenil-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)-propionamida,
 N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-o-tolil-acetamida,
 10 2-(2-bromo-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida,
 2-(2-yodo-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida,
 15 Éster terc-butílico del ácido 3-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilcarbamoil)-propil)-carbámico,
 2-(2-cloro-fenil)-etil]-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina,
 20 2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina,
 (2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)-(4-trifluorometil-bencil)-amina,
 (3-fenil-propil)-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina ó
 25 dietil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina.

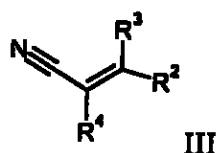
Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales

farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por métodos conocidos en el campo, por ejemplo, por los procesos descritos a continuación, dicho proceso comprende

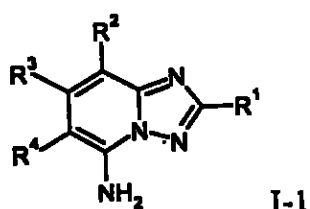
a) la reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula



en donde R¹-R⁴ tienen los significados dados anteriormente,

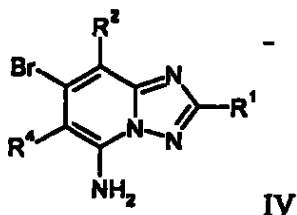
6

b) la substitución de uno o dos átomos de hidrógeno del grupo amino en la fórmula I-1 por R, el cual es alquilo inferior, fenilo, bencilo, -CO-alquilo inferior, -CO-alcoxi inferior, -alquenilo inferior, -CO(CH₂)_n-fenilo o -COO(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo de fenilo se encuentra substituido de forma opcional por CF₃, alcoxi inferior, halógeno o alquilo inferior, -CO(CH₂)₃-NHCO-alcoxi inferior, -(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo de fenilo se encuentra substituido de forma opcional por alcoxi inferior, CF₃ o halógeno.

20

25

c) la reacción de un compuesto de fórmula



5 con un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula I-1, en donde R^1 - R^4 tienen los significados dados anteriormente, o

10 d) la modificación de uno o más substituyentes R^1 - R^5 dentro de las definiciones dadas anteriormente, y

si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la variante a) del proceso, a una sus-
 15 pensión en ebullición de hidruro sódico y THE se añadió una mezcla de compuestos de fórmula II y III, por ejemplo 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H-[1,2,4]triazol y 3-(4-piridinil)-2-propenonitrilo o 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H-[1,2,4]triazol y (E)-3-(2-metil-piridin-4-
 20 il)-acrilonitrilo. La reacción se llevó a cabo a temperatura de ebullición.

La substitución de uno o dos átomos de hidrógeno del grupo amino en la fórmula I-1 por R, en donde R tiene el significado dado anteriormente, se llevó a cabo por métodos
 25 convencionales, por ejemplo con los correspondientes cloruros de acetilo o de benzóilo.

Otro método para la preparación de compuestos de la fórmula I se describe en la variante c) del proceso. De

acuerdo con este método, una mezcla de un compuesto de la fórmula IV, por ejemplo 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]piridin-5-ilamina y de un compuesto de la fórmula V, por ejemplo ácido p-tolil-borónico, se trató con tetraquis-
5 (trifenilfosfina)paladio y se calentó a alrededor de 90°C. La reacción se llevó a cabo en presencia de una base, por ejemplo en Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 o trietilamina.

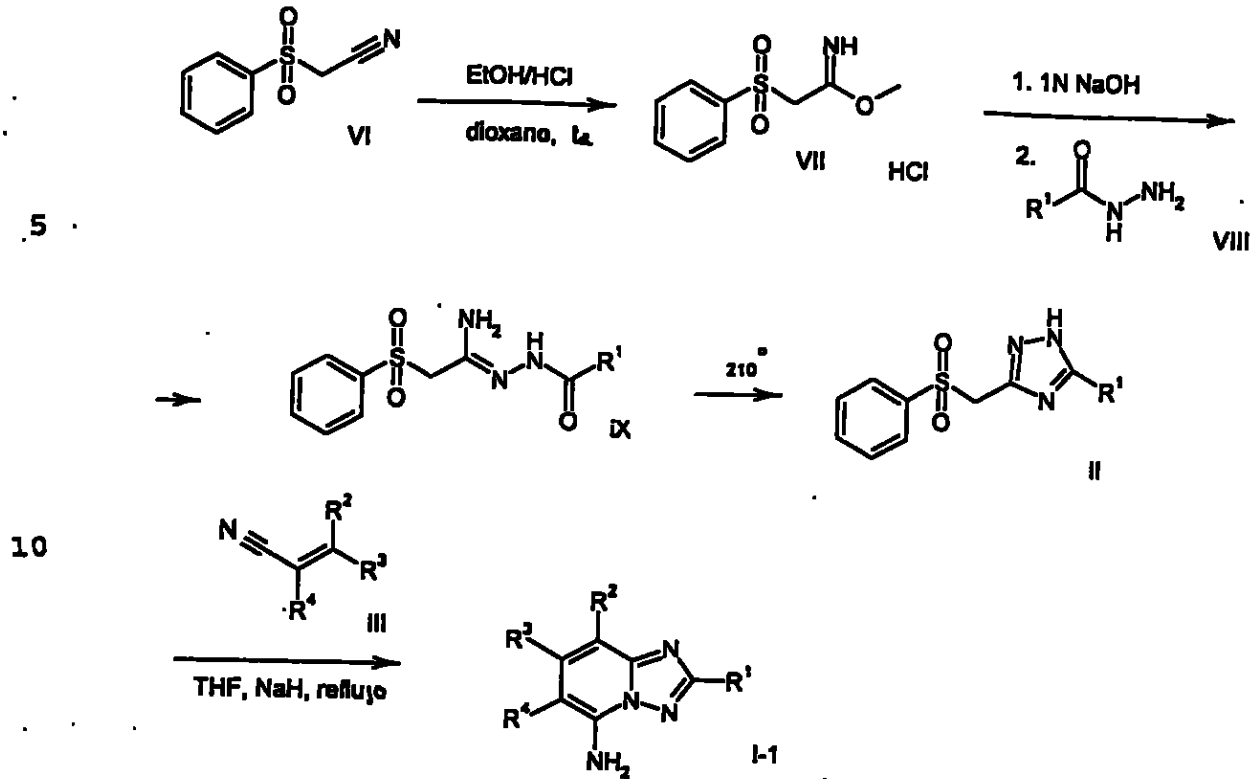
La formación de la sal se realiza a temperaturas ambiente de acuerdo con métodos los cuales son conocidos por
10 sí mismos y resultan familiares a cualquier experto en el campo. Entran en consideración no sólo las sales con ácidos inorgánicos, sino también las sales con ácidos orgánicos. Hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, nitratos, citrato, acetatos, maleatos, succinatos, metano-sulfonatos, p-
15 toluen-sulfonatos y similares son ejemplos de dichas sales.

En los Ejemplos 1-351 y en los siguientes esquemas 1 y 2, se describe con más detalle la preparación de compuestos de la fórmula I.

Los materiales de partida de las fórmulas III, V, VI,
20 VIII y X son compuestos conocidos o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en el campo.

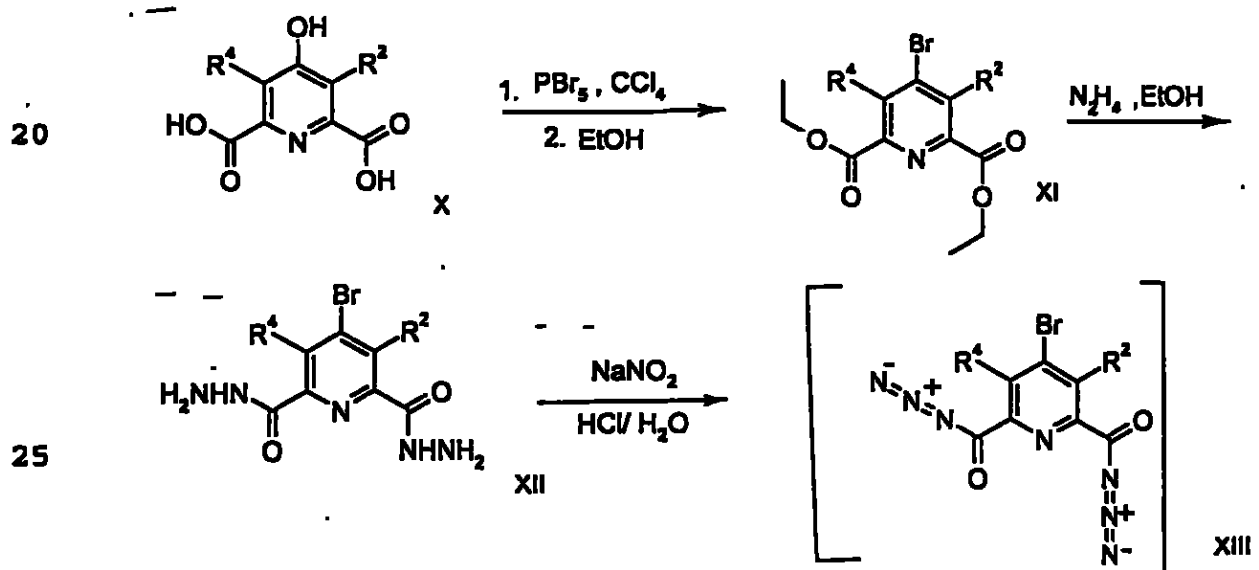
20

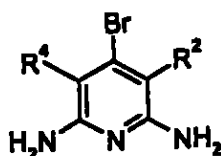
Esquema 1



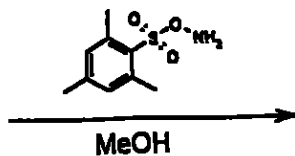
15 El significado de los sustituyentes R^1 - R^4 se ha dado anteriormente.

Esquema 2

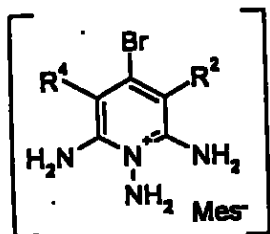




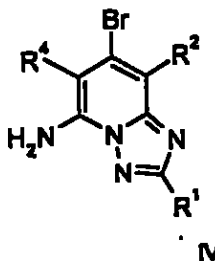
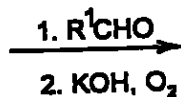
XIV



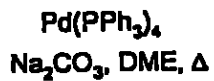
5



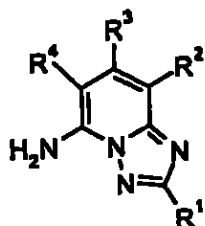
XV



IV



10



I-1

15 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Específicamente, se ha hallado que los compuestos de la presente invención son ligandos del receptor de adenosina.

20 Los compuestos se investigaron de acuerdo con los ensayos mostrados a continuación.

Receptor A_{2A} de adenosina humano

El receptor A_{2A} de adenosina humano se-expresó de forma recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante el sistema de expresión del virus semliki forest. Las células se recogieron, se lavaron dos veces por centrifugación, se homogeneizaron y de nuevo se lavaron por centrifugación. El sedimento de membrana finalmente lavado se

25

resuspendió en un tampón de Tris (50 mM) que contenía NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM y MgCl₂ 10 mM (pH 8,4) (tampón A). El ensayo de unión [³H]-SCH-58261 (Dionisotti et al., 1997, Br J Pharmacol 121, 353; 1 nM) se llevó a cabo en 5 placas de 96 pocillos en presencia de 2,5 µg de proteína de membrana, 0,5 mg de bolas de Ysi-poli-1-lisina SPA y 0,1 U de adenosina deaminasa en un volumen final de 200 µl de tampón A. La unión no específica se definió mediante "xanthine amine congener" (XAC; 2 µM). Los compuestos se ensa- 10 yaron con 10 concentraciones entre 10 µM - 0,3 nM. Todos los ensayos se realizaron en duplicado y se repitieron al menos dos veces. Las placas del ensayo se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de realizar la centrifugación y entonces se determinó el ligando unido mediante 15 un contador de centelleo Packard Topcount. Los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un programa de ajuste a una curva no lineal y los valores de Ki se calcularon mediante la ecuación Cheng-Prussoff.

De acuerdo con la invención, se ha mostrado que los 20 compuestos de la fórmula I presentan una mayor afinidad hacia el receptor A_{2A}. Los compuestos preferidos presentan un valor de pKi en el rango de 7,5 a 8,4 en la unión con A_{2A} humano. En la tabla siguiente se describen algunos valores de pKi específicos de compuestos preferidos.

Compuesto	hA _u pKi
2-(4,5-Dihidro-furan-2-il)-7-m-tolil-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	7,5
7-(2-Metil-piridin-4-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	7,5
2-(4,5-Dihidro-furan-2-il)-7-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	7,6
7-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	7,6
7-(2-Fluoro-piridin-4-il)-2-furan-2-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	7,8
2-Furan-2-il-7-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	7,9
2-Furan-2-il-7-m-tolil-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	8,0
7-(3,4-Dicloro-fenil)-2-(4,5-dihidro-furan-2-il)[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	8,1
7-(2-Etil-piridin-4-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4] triazol[1,5a]piridin-5-ilamina	8,1

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar de forma oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración se puede

efectuar de forma rectal, por ejemplo en forma de supositorios, de forma parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I se pueden procesar con
5 vehículos farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares se pueden usar, por ejemplo, como vehículos para comprimidos, comprimidos recubier-
10 tos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares. Sin embargo, en el caso de cápsulas de gelatina blanda, dependiendo de la naturaleza
15 de la sustancia activa, normalmente no se requieren vehículos. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o
20 endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden también, contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aro-
25 matizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes recubridores o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fór-

mula I una sal farmacéuticamente aceptable derivada del mismo y un vehículo farmacéuticamente inerte también son un objeto de la presente invención, así como un proceso para su producción, el cual comprende la disposición de uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I, así como sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el control o prevención de enfermedades basadas en la actividad antagónica del receptor de adenosina, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, deficiencias respiratorias, depresión, asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, convulsión y abuso de sustancias. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos, y agentes cardioprotectores y para la producción de los correspondientes medicamentos.

Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquéllas que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de ciertos trastornos depresivos, neuroprotección y enfermedad de Parkinson.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y puede, por supuesto, ajustarse a los requerimientos individua-

les en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar entre 0,01 mg a alrededor de 1000 mg por día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad correspondientes de una sal farmacéuticamente aceptable derivada del mismo. La dosis diaria se puede administrar en forma de dosis única o en forma de dosis dividida y en adición, se puede superar el límite superior en el caso de que sea indicado.

Formulación de Comprimidos (Granulación seca)

Com- puesto	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa Anhidra DTG	125	105	30	150
3.	STa-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa Microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de Magnesio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de Elaboración

- 10 1. Meclar los compuestos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
- 15 4. Añadir el compuesto 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una presa adecuada.

Formulación de Cápsulas

<u>Com- puesto</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/comprimido</u>			
		5 mg	25 mg	100mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa Hidratada	159	123	148	---
3.	Almidón de Maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de Magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimiento de elaboración

1. Mezclar los compuestos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los compuestos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
- 5 3. Rellenar una cápsula adecuada.

Ejemplo 1

2-Furan-2-il-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

- 10 a) Ácido Furan-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida.

Una suspensión de 85,0 g (0,32 mol) de hidrocloruro de éster etílico del ácido 2-(fenilsulfonil)-etanimídico en 700 ml de cloroformo se trató con 320 ml de hidróxido sódico acuoso 1N. Se añadieron 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con 15 cloroformo. Los extractos se combinaron y se secaron con sulfato sódico y los solventes se destilaron bajo presión reducida. El aceite incoloro resultante se agitó junto con 42,6 g (0,34mol) de ácido 2-furancarboxílico hidrazida en

600 ml de cl rof rmo durante 24 horas a 50°C. El precipitado resultante se filtró y se secó. Se obtuvo un rendimiento cuantitativo de ácido furan-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)hidrazida en forma de cristales
5 pálidos, pf. 195°C (descomposición), MS m/e (%): 308 (M+H⁺, 100)

b) 3-Bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H-[1,2,4]triazol

105 g (0,34mol) de Ácido furan-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)hidrazida se calentaron a 200°C
10 durante 20 minutos. Entonces, la masa molida se enfrió, se disolvió en 250 ml de etanol caliente y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron rindiendo 65,7 g (66%) de
3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H-[1,2,4]triazol en
15 forma de cristales blancos con pf.185-186°C, MS m/e (%): 290 (M+H⁺, 100).

c) 2-Furan-2-il-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-alpiridin-5-ilamina

A una suspensión en ebullición de 5,9 g(0,12mol) de hidruro
20 sódico (55%) en 100 ml de tetrahidrofurano se añadió lentamente durante un período de 6 horas, una mezcla de 10,1 g (0,035mol) de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H-[1,2,4]triazol y 4,56 g (0,035mol) de 3-(4piridinil)-2-propenonitrilo en 400 ml de tetrahidrofurano. La ebullición se
25 continuó durante 15 horas y entonces se añadieron 50 ml de metanol a temperatura ambiente. La evaporación del solvente y la cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol 95/5 dieron 1,3 g (13%) de 2-furan-2-il-7-

piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina en forma de cristales amarillos con pf. 294-296°C.

Ejemplo 2

2-Furan-2-il-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 277 (M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H-[1,2,4]triazol y 3-(3-piridinil)-2-propenonitrilo.

10

Ejemplo 3

2-Furan-2-il-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 278 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H[1,2,4]triazol y 3-(2-piridinil)-2-propenonitrilo.

15

Ejemplo 4

7-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 412 (M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H[1,2,4]triazol y 3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]acrilonitrilo.

20

Ejemplo 5

7-(3,5-Dicloro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

25

a) Mezcla de (E)- y (Z)-3-(3,5-dicloro-fenil)-acrilonitrilo

A una suspensión de 0,68g (0,024 mol) de hidruro sódico

c en 20 ml de tetrahydrofurano y 20 ml de dimetilformamida se añadieron 5,79 g (0,017 mol) de cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio. Tras la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió una solución de 3,00g
5 (0,017mol) de 3,5-diclorobenzaldehído en 3 ml de tetrahydrofurano y la agitación se continuó durante 15 horas. Entonces se añadieron 2 ml de metanol, los solventes se evaporaron y el residuo se cromatografió en gel de sílice con etilacetato/hexano 2/8 rindiendo 1,17g (35%) de (E)- y (Z)-
10 3-(3,5-dicloro-fenil)-acrilonitrilo en forma de cristales blancos MS m/e (%): 197 (M⁺, 100).

b) El compuesto del título, pf.257-260°C y MS m/e (%): 345 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-
15 1H-[1,2,4]triazol y 3-(3,5-dicloro-fenil)-acrilonitrilo.

Ejemplo 6

7-(4-Cloro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]
piridin-5-ilamina

0,7g (0,015mol) de hidruro sódico (55%) se añadieron a
20 una solución de 1,50 g (0,005 mol) de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H-[1,2,4]triazol en 50 ml de tetrahydrofurano. La mezcla se sometió a reflujo y se añadieron 0,85g (0,005mol) 3-(4-clorofenil)-2-propenonitrilo en 30 ml de tetrahydrofurano durante un período de 5,5 ho-
25 ras. La ebullición se continuó durante 30 minutos y entonces se añadieron 20 ml de metanol a temperatura ambiente. La evaporación del solvente y la cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol 99/1 dieron 0,57g (35%) de

7-(4-cl ro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-
a]piridin-5-ilamina en forma de cristales pálidos. MS m/e
(%): 311 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 7

5 2-Furan-2-il-7-(2-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-
a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, pf. 100-101°C y MS (EI) m/e
(%): 291 (M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método
general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-
10 5-furan-2-il-1H-[1,2,4]triazol y (E)-3-(2-metil-piridin-4-
il)-acrilonitrilo.

Ejemplo 8

7-(2-Etil-piridin-4-il)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-
a]piridin-5-ilamina

15 a) (E)-3-(2-Etil-piridin-4-il)-acrilonitrilo

A una suspensión de 1,79g (0,041mol) de hidruro sódico
en 50 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de dimetilformamida se
añadieron 13,9g (0,041mol) de cloruro de (cianome-
til)trifenilfosfonio. Tras la agitación durante 1 hora a
20 temperatura ambiente, se añadió una solución de 5,54 g
(0,041mol) de 2-etil-4-piridincarboxaldehído en 10 ml de
tetrahidrofurano y la agitación se continuó durante 15 ho-
ras. Entonces se añadieron 10 ml de metanol, los solventes
se evaporaron y el residuo se cromatografió en óxido de
25 aluminio con diclorometano, rindiendo 1,63g (25%) de (E)-3-
(2-etil-piridin-4-il)-acrilonitrilo en forma de sólido ce-
roso blanco. MS m/e (%): 158 (M⁺, 100).

b) El compuesto del título, pf. 184-186°C y MS m/e (%): 305

(M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H-[1,2,4]triazol y (E)-3-(2-etil-piridin-4-il)-acrilonitrilo.

5

Ejemplo 9

2-Furan-2-il-7-(2-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

a) 3-(2-Propil-piridin-4-il)-acrilonitrilo

A una suspensión de 1,39g (0,03mol) de hidruro sódico en 40 ml de tetrahidrofurano y 40 ml de dimetilformamida se añadieron 10,13g (0,03mol) de cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio. Tras la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió una solución de 4,48g (0,03mol) 2-propil-4-piridincarboxaldehído en 15 ml de tetrahidrofurano y la agitación se continuó durante 15 horas. Entonces se añadieron 10 ml de metanol, los solventes se evaporaron y el residuo se cromatografió en óxido de aluminio con diclorometano rindiendo 2,42g 3-(2-propil-piridin-4-il)-acrilonitrilo en forma de aceite amarillo. MS m/e (%): 173 (M+H⁺, 100).

20

b) El compuesto del título, MS m/e (%): 319 (M⁺, 100) se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H[1,2,4]triazol y 3-(2-propil-piridin-4-il)-acrilonitrilo.

25

Ejemplo 10

2-Furan-2-il-7-(2-isopropil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

a) 3-(2-Isopropil-piridin-4-il)-acrilonitrilo

A una suspensión de 6,55g (0,15mol) de hidruro sódico en 220 ml de tetrahidrofurano y 220 ml de dimetilformamida se añadieron 50,7g (0,15mol) cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio. Tras la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió una solución de 22,4g (0,15 mol) de 2-isopropil-4-piridincarboxaldehído en 50 ml de tetrahidrofurano y la agitación se continuó durante 15 horas. Entonces se añadieron 10 ml de metanol, los solventes se evaporaron y el residuo se cromatografió en óxido de aluminio con diclorometano, rindiendo 2,96g 3-(2-isopropilpiridin-4-il)-acrilonitrilo en forma de aceite incoloro. MS m/e (%): 172 (M⁺, 100).

b) El compuesto del título, MS m/e (%): 320 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H[1,2,4] triazol y 3-(2-isopropil-piridin-4-il)-acrilonitrilo.

Ejemplo 11

7-(4-Fluoro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 295 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H[1,2,4] triazol y 3-(4-fluoro-fenil)-acrilonitrilo.

Ejemplo 12

2-Furan-2-il-7-(1-oxi-piridin-4-il)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

a) 3-(1-Oxi-piridin-4-il)-acrilonitrilo

Una mezcla de 10,4g (0,08mol) de 3-(4-piridinil)-2-

propenonitrilo, 0,1 g (0,0006mol) de metiltrioxorenio, 15,5 ml de peróxido de hidrógeno y 300 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Entonces se añadió una pequeña cantidad de dióxido de manganeso y la
 5 agitación se continuó durante una hora. Tras la extracción con diclorometano/agua, la fase orgánica se secó con sulfato sódico y el solvente se destiló. La cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol 95/5 dió 3,3g (28%) de 3-(1-oxi-piridin-4-il)-acrilonitrilo (E:Z=1:1), MS m/e (%):
 10 146 (M⁺, 100).

b) 2-Furan-2-il-7-(1-oxi-piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 294 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a
 15 partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H[1,2,4] triazol y 3-(1-oxi-piridin-4-il)-acrilonitrilo.

Ejemplo 13

5-Amino-2-furan-2-il-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo

20 El compuesto del título, MS m/e (%): 303 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H[1,2,4] triazol y 4-piridinilmetilen-propanodinitrilo.

Ejemplo 14

25 2-(5-Metil-furan-2-il)-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

a) Ácido 5-Metil-furan-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida

Una suspensión de 85,0 g (0,32mol) de hidrocloruro del éster etílico del ácido 2-(fenilsulfonil)-etanimídico en 700 ml de cloroformo, se trató con 320 ml de hidróxido sódico acuoso 1N. Se añadieron 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. Los extractos se combinaron y se secaron con sulfato sódico y los solventes se destilaron bajo presión reducida. 17,8 g (0,078Mol) del aceite incoloro resultante se agitaron junto con 9,15 g (0,065mol) de ácido 5-metil-furan-2-carboxílico hidrazida en 115 ml de cloroformo durante 24 horas a 50°C. El precipitado resultante se filtró y se secó. Se obtuvieron 17,3g de ácido 5-metil-furan-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida en forma de cristales blancos. Pf.: 219-220°C.

15 b) 3-bencenosulfonilmetil-5-metil-furan-2-il-1H-[1,2,4] triazol

8,0 g (0,025 mol) de ácido 5-metil-furan-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfoniletiliden)-hidrazida se calentaron a 210°C durante 20 minutos. Entonces la masa molida se enfrió, se disolvió en 250 ml de etanol caliente y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y se sometieron a cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo hexanos 1:1 y 3:2 rindiendo 6,76 g (90%) de 3-bencenosulfonilmetil-5-metil-furan-2-il-1H-[1,2,4]triazol en forma de cristales blancos. MS (EI) m/e (%): 303 (M+H⁺, 16).

25 c) 2-(5-Metil-furan-2-il)-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol
[1,5-alpiridin-5-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-metil-furan-2-il-1H-[1,2,4]triazol y 3-(4-piridinil)-2-propenonitrilo. Pf.: 270-272°C (dec.).

5 Ejemplo 15

N-[2-(5-Metil-furan-2-il)-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol
[1,5-a]piridin-5-il]-acetamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de producto secundario en la reacción anterior y se aisló tras purificación cromatográfica en SiO₂ con MeOH 1% en diclorometano. Pf.: 257-259°C.

Ejemplo 16

2-(4,5-Dimetil-furan-2-il)-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol
[1,5-a]piridin-5-ilamina

15 a) Ácido 4,5-dimetil-furan-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)hidrazida

Una suspensión de 1,18g (0,004mol) de hidrocloruro del éster etílico del ácido 2-(fenilsulfonil)-etanimídico en 15 ml de cloroformo se trató con 6 ml de hidróxido sódico acuoso 1N. La mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron y se secaron con sulfato de magnesio y los solventes se destilaron bajo presión reducida. El aceite incoloro resultante se agitó junto con 0,68g (0,004 mol) de ácido 4,5-dimetil-furan-2-carboxílico hidrazida en 25 10 ml de cloroformo durante 24 horas a temperatura de reflujo. La evaporación del solvente y la cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol 19/1 proporcionó 1,14 g (76%) de ácido 4,5-dimetil-furan-2-carboxílico (1-

amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida en forma de cristales blancos con pf. 197-199°C, MS m/e (%): 336 (M+H⁺, 100).

b) 3-bencenosulfonilmetil-5-(4,5-dimetil-furan-2-il)-1H-[1,2,4]triazol

0,92g (0,003 mol) de ácido 4,5-dimetil-furan-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfoniletiliden)-hidrazida se calentaron a 200°C durante 20 minutos. Entonces la masa molida se enfrió y se purificó por cromatografía en gel de sílice con etilacetato/hexano 7/3 rindiendo 0,76g (83%) 3-bencenosulfonilmetil-5-(4,5-dimetil-furan-2-il)-1H-[1,2,4]triazol en forma de polvo amorfo blanco. MS m/e (%): 318 (M+H⁺, 100).

c) 2-(4,5-Dimetil-furan-2-il)-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina, pf. 275-277°C, MS m/e (%): 306 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-(4,5-dimetil-furan-2-il)1H-[1,2,4]triazol y 3-(4-piridinil)-2-propenonitrilo.

20 Ejemplo 17

2-Benzofuran-2-il-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

a) - Ácido benzofuran-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida

25 3,4 g (0,0125 Mol) de éster etílico del ácido 2-(fenilsulfonil)etanimídico se agitó junto con 2,2 g (0,015mol) de ácido benzofuran-2-carboxílico hidrazida en 80 ml de cloroformo durante 24 horas a 50°C. El precipitado

resultante se filtró y se secó. Se obtuvieron 2,67 g de ácido benzofuran-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida en forma de cristales blancos. Pf.: 205-220°C.

5 b) 3-bencenosulfonilmetil-benzofuran-2-il-1H-[1,2,4]triazol

2,60 g (0,00727 mol) de Ácido benzofuran-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfoniletiliden)-hidrazida se calentaron a 210°C durante 20 minutos. Entonces la masa molida se enfrió, se disolvió en 250 ml de etanol caliente y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y se sometieron a cromatografía en columna de SiO₂ con acetato de etilo hexanos 1:1, rindiendo 2,05 g (83%) de 3-bencenosulfonilmetil-benzofuran-2-il-1H-[1,2,4]triazol en forma de cristales blancos, MS (EI) m/e (%): 339 (M⁺, 24).

15 c) 2-(Benzofuran-2-il)-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-benzofuran-2-il-1H-[1,2,4]triazol y 3-(4-piridinil)-2-propenonitrilo. Pf.: 270°C (dec.).

Ejemplo 18

7-Piridin-4-il-2-tiofen-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

25 a) Ácido tiofen-2-carboxílico N'-(2-bencenosulfonil-1-imino-etil)-hidrazida

Una suspensión de 13,2 g (0,05mol) de hidrocloruro del éster etílico del ácido 2-(fenilsulfonil)-etanimídico en

110 ml de clorofórmico se trató con 50 ml de hidróxido sódico acuoso 1N. Se añadieron 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. Los extractos se combinaron y se secaron con sulfato sódico y los solventes se destilaron bajo presión reducida. El aceite incoloro resultante se agitó junto con 7,82g (0,05mol) de ácido 2-tiofencarboxílico hidrazida en 75 ml de cloroformo durante 24 horas a 50°C. El precipitado resultante se filtró y se secó. Se obtuvo un rendimiento 10 cuantitativo de ácido tiofen-2-carboxílico N'-(2-bencenosulfonil-1-imino-etil)hidrazida en forma de cristales blancos MS m/e (%): 324 (M+H⁺, 100).

b) 3-bencenosulfonilmetil-5-tiofen-2-il-1H-[1,2,4]triazol

1,00 g (0,003mol) de ácido tiofen-2-carboxílico N'-(2-bencenosulfonil-1-imino-etil)hidrazida se calentaron a 15 200°C durante 20 minutos. Entonces la masa molida se enfrió, se disolvió en 5 ml de etanol caliente y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron rindiendo 0,87 g (93%) 20 de 3-bencenosulfonilmetil-5-tiofen-2-il-1H-[1,2,4]triazol en forma de cristales amarillos con pf. 191-193°C. MS m/e (%): 305 (M⁺, 100).

c) 7-Piridin-4-il-2-tiofen-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, MS m/e (%): 293 (M⁺, 100), se preparó de 25 acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-tiofen-2-il-1H-[1,2,4]triazol y 3-piridin-4-ilacrilonitrilo.

Ejemplo 19

2-(5-Metil-tiofen-2-il)-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol [1,5-
a]piridin-5-ilamina

5 a) Ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico (1-amino-2-bence-
nosulfonil-etiliden)hidrazida

1,75 g (0,0077 Mol) de éster etílico del ácido 2-
(fenilsulfonil)etanimídico se agitó junto con 1,2 g (0,0077
mol) de ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico hidrazida en 14
ml de cloroformo durante 24 horas a 50°C. El precipitado
10 resultante se filtró y se secó. Se obtuvieron 2,37 g de
ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosul-
fonil-etiliden)hidrazida en forma de cristales blancos.
Pf.: 222°C (dec.).

b) 3-bencenosulfonilmetil-5-metil-tiofen-2-il-1H-[1,2,4]
15 triazol

2,33 g (0,0069mol) de ácido 5-metil tiofen-2-
carboxílico (1-amino-2-bencenosulfoniletiliden)-hidrazida
se calentaron a 210°C durante 20 minutos. Entonces la masa
molida se enfrió, se disolvió en 250 ml de etanol caliente
20 y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente.
Los cristales precipitados se filtraron y se sometieron a
cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de
etilo hexanos 2:1, rindiendo 2,05 g (92%) de 3-
bencenosulfonilmetil-5-metiltiofen-2-il-1H-[1,2,4]triazol
25 en forma de espuma amarilla, MS (EI) m/e (%): 319 (M⁺, 24).

c) 2-(5-Metil-tiofen-2-il)-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol
[1,5-alpiridin-5-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el

método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-metil-tiofen-2-il-1H-[1,2,4]triazol y 3-(4-piridinil)-2-propenonitrilo. Pf.: 254-256°C (dec.).

Ejemplo 20

5 N-[2-(5-Metil-tiofen-2-il)-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol
[1,5-a]piridin-5-il]-acetamida

Este compuesto se obtuvo en forma de producto secundario en la reacción anterior en forma de sólido amarillo. Pf.: 226-228°C.

Ejemplo 21

10

2-Piridin-2-il-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

a) Ácido piridin-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida

15

Una suspensión de 9,24g (0,035mol) de hidrocloruro del éster etílico del ácido 2-(fenilsulfonil)-etanimídico en 100 ml de cloroformo se trató con 35 ml de hidróxido sódico acuoso 1N. Se añadieron 14 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. Los extractos se combinaron y se secaron con sulfato sódico y los solventes se destilaron bajo presión reducida. El aceite incoloro resultante se agitó junto con 5,12g (0,037mol) de 2-picolinil hidrazida en 60 ml de cloroformo durante 24 horas a 50°C. El precipitado resultante se filtró y se secó. Se obtuvo un rendimiento cuantitativo de ácido piridin-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida en forma de cristales blancos. MS m/e (%): 319 (M+H⁺, 100).

20

25

b) 3-Bencenosulfonilmetil-5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol

7,70g (0,025mol) de ácido piridin-2-carboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)hidrazida se calentaron a 200°C durante 20 minutos. Entonces la masa molida se enfrió, se disolvió en 30 ml de etanol caliente y se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron rindiendo 6,22 g (84%) de 3-bencenosulfonilmetil-5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol. MS m/e (%): 300 (M⁺, 100).

10 c) 2-Piridin-2-il-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

La 2-piridin-2-il-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, MS m/e (%): 289 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 15 3-bencenosulfonilmetil-5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol y 3-piridin-4-ilacrilonitrilo.

Ejemplo 22

2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

20 a) Ácido Bencenocarboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida

Una suspensión de 40,0g (0,15 mol) de hidrocloruro del éster etílico del ácido 2-(fenilsulfonil)-etanimídico en 350 ml de cloroformo se trató con 150 ml de hidróxido sódico acuoso 1N. Se añadieron 60 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. Los extractos se combinaron y se secaron con sulfato sódico y los solventes se destilaron bajo presión re-

ducida. El aceite incoloro resultante se agitó junto con 22,4g (0,16mol) de benzhidrazida en 150 ml de cloroformo durante 24 horas a 50°C. El solvente se destiló y el residuo se resuspendió en 150 ml de etanol y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La filtración rindió 44,7g (93%) de ácido bencenocarboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida en forma de cristales blancos con pf. 209-112°C. MS m/e (%): 318 (M+H⁺, 100).

b) 3-Bencenosulfonilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol

93,1g (0,29mol) de ácido bencenocarboxílico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)hidrazida se calentaron a 200°C durante 30 minutos. Entonces la masa molida se enfrió, se disolvió en 500 ml de etanol caliente y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron rindiendo 65,6 g (75%) de 3-bencenosulfonilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol con pf. 141-144°C. MS m/e (%): 299 (M⁺, 100).

c) 2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina:

A una suspensión en ebullición de 78,8g (0,70mol) de terc-butoxido de potasio en 400 ml de tetrahidrofurano, se añadió lentamente durante un período de 5 horas una mezcla de 70,1g (0,23 mol) de 3-bencenosulfonilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol y 30,5g (0,23 mol) de 3-(4-piridinil)2-propenonitrilo en 800 ml de tetrahidrofurano. La ebullición se continuó durante 18 horas y entonces la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La evaporación del solvente y la cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol

95/5 dieron 19,8g (29%) de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina en forma de cristales amarillos con pf. 207-210°C, MS m/e (%): 287 (M⁺, 100).

Ejemplo 23

5 2-Fenil-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, pf. 278-280°C, MS m/e (%): 288 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 22 a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol y 3-piridin-2-il-acrilonitrilo.

Ejemplo 24

2-Fenil-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, pf. 201-203°C, MS m/e (%): 288 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 22 a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol y 3-piridin-3-il-acrilonitrilo.

Ejemplo 25

2,7-Difenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

20 El compuesto del título, pf. 214-216°C, se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 22, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-fenil-1H-[1,2,4]triazol y cinamonitrilo.

Ejemplo 26

25 5-Amino-2,7-difenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo

Una solución de 0,18g (0,001 mol) de 5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-acetonitrilo en 7 ml de tetrahidrofurano se trató

a -70°C c n 1,56 ml de (0,0025mol) de butilitio (1,6 M en hexano). Tras una hora, se añadieron 0,21g (0,001 mol) de 3-bromo-3-fenil-2-propenonitrilo, la agitación se continuó durante una hora, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante toda la noche y se añadió agua. La extracción con dietiléter, la cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol 99/1 y la cristalización a partir de dietiléter dieron 3,6 mg de 5-amino-2,7-difenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo en forma de cristales blancos. MS m/e (%): 312 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 27

But-3-enil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina

Una solución de 0,20g (0,0007 mol) de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina en 17,5 ml de dimetilsulfóxido se trató con 0,69g (0,01 mol) de hidróxido de potasio(85%) durante 20 minutos a temperatura ambiente. Entonces se añadieron 0,10 g(0,0007mol) de 4-bromo-1-buteno y la agitación se continuó durante 40 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con etilacetato. La evaporación del solvente y la cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol 97/3 dieron 0,04g(17%) de but-3-enil-(2-fenil-7-piridin-4-il[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina en forma de cristales beige. MS m/e (%): 341 (M^+ , 21), 300 (100), 287 (65).

Ejemplo 28

Etil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina

Una solución de 0,29 g (0,001 mol) de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina en 50 ml de dimetilformamida se trató con 0,05g (0,001 mol) de hidruro sódico(55%) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Entonces se añadieron 0,22g (0,001 mol) de etil-p-toluensulfonato y la agitación se continuó durante 22 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La evaporación del solvente y la cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol 96/4 dieron 0,37g (17%) de etil-(2-fenil-7-piridin-4-il[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina en forma de cristales beige. MS m/e (%): 316 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 29

Éster etílico del ácido (2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-carbámico

El compuesto del título, MS m/e (%): 360 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 27, a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y cloroformato de etilo.

Ejemplo 30

N-(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-4-trifluorometilbenzamida

Una mezcla de 0,29 g (0,001 mol) de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y 1,13 ml de (0,014mol) piridina en 30 ml de diclorometano se agitó con

0,63g (0,003mol) de cl ruo de p-trifluorometil benzoílo durante 18 horas a temperatura ambiente. Entonces se añadieron otros 0,63g (0,003mol) de cloruro de p-trifluorometil benzoílo y la agitación se continuó a temperatura de reflujo durante 48 horas. Tras la extracción con hidróxido sódico acuoso, los solventes orgánicos se destilaron y el residuo se recristalizó a partir de metanol, rindiendo 0,28g(60%) de N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-4-trifluorometil-benzamida en forma de cristales blancos. MS m/e (%): 460 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 31

2-(2-Metoxi-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)acetamida

Una mezcla de 0,29g (0,001 mol) de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y 1,13 ml(0,014mol) piridina en 30 ml de diclorometano se agitó con 0,55g (0,003mol) de cloruro de 3-metoxifenilacetilo durante 18 horas a temperatura ambiente. Tras la extracción con hidróxido sódico acuoso, los solventes orgánicos se destilaron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con diclorometano /metanol 98/2 y se cristalizó a partir de metanol, rindiendo 0,25g (56%) de 2-(2-metoxi-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida en forma de cristales beige. MS m/e (%): 436 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 32

2-(2-Cloro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol
[1,5-a]piridin-5-il)acetamida

El compuesto del título, MS m/e (%): 440 (M+H⁺, 100),
5 se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31,
a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol [1,5-a]
piridin-5-ilamina y cloruro de 2-clorofenilacetilo.

Ejemplo 33

2-(2,4-Dicloro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]
10 triazol [1,5-a]piridin-5-il)acetamida

El compuesto del título, MS m/e (%): 474 (M+H⁺, 100),
se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31,
a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol [1,5-a]
piridin-5-ilamina y cloruro de 2,4-diclorofenilacetilo.

15

Ejemplo 34

2-(3-Cloro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol
[1,5-a]piridin-5-il)acetamida

El compuesto del título, MS m/e (%): 440 (M+H⁺, 100),
se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31,
20 a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol [1,5-a]
piridin-5-ilamina y cloruro de 3-clorofenilacetilo.

Ejemplo 35

2-(3-Fluoro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] tria-
zol [1,5-a]piridin-5-il)acetamida

25 El compuesto del título, MS m/e (%): 424 (M+H⁺, 100),
se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31,
a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol [1,5-a]
piridin-5-ilamina y cloruro de 3-fluorofenilacetilo.

Ejemplo 36

N-(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(2-trifluorometilfenil)-acetamida

El compuesto del título, MS m/e (%): 474 (M+H⁺, 100),
5 se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31,
a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]
alpiridin-5-ilamina y cloruro de 2-(trifluorometil)fenil-
acetilo.

Ejemplo 37

10 N-(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(3-trifluorometilfenil)-acetamida

El compuesto del título, MS m/e (%): 474 (M+H⁺, 100),
se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31,
a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]
15 piridin-5-ilamina y cloruro de 3-(trifluorometil)fenil-
acetilo.

Ejemplo 38

N-(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(4-trifluorometilfenil)-acetamida

20 El compuesto del título, MS m/e (%): 474 (M+H⁺, 100),
se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31,
a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]pi-
ridin-5-ilamina y cloruro de 4-(trifluorometil)fenil-
acetilo.

25

Ejemplo 39

3-Fenil-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]
piridin-5-il)-propionamida

El compuesto del título, MS m/e (%): 420 (M+H⁺, 100),

se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31, a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y cloruro de fenilpropionilo.

Ejemplo 40

5 Éster fenílico del ácido (2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-carbámico

El compuesto del título, MS m/e (%): 408 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31, a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y cloroformato de fenilo.

Ejemplo 41

2-Fenil-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida

El compuesto del título, MS m/e (%): 406 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31, a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y cloruro de fenilacetilo.

Ejemplo 42

20 N-(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-benzamida

El compuesto del título, MS m/e (%): 391 (M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31, a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y cloruro de benzoílo.

25 Ejemplo 43

N-(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida

El compuesto del título, MS m/e (%): 330 (M+H⁺, 100),

se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31, a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y cloruro de acetilo.

Ejemplo 44

5 N-(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-o-tolil-acetamida

El compuesto del título, MS m/e (%): 420 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31, a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y cloruro de o-tolilacetilo.

Ejemplo 45

2-(2-Bromo-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)acetamida

El compuesto del título, MS m/e (%): 484,486 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31, a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y cloruro de o-bromofeniloacetilo.

Ejemplo 46

20 2-(2-Yodo-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)acetamida

El compuesto del título, MS m/e (%): 532 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 31, a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y cloruro de o-yodofeniloacetilo.

25

Ejemplo 47

Éster terc-butílico del ácido 3-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilcarbamoil)-propil]-carbámico

Una solución de 0,82g (0,004mol) de Ácido Boc-4 amino-butírico y 0,66g (0,004 mol) de 1,1-carbonil-diimidazol en 70 ml de tetrahidrofurano se agitó a temperatura ambiente durante una hora y entonces se añadió a temperatura ambiente a una suspensión de 0,29 g (0,001 mol) de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y 0,10 g (0,002 mol) de hidruro sódico (55%) en 50 ml de dimetilformamida. Tras la agitación a 80°C durante 20 horas se añadieron otros 0,10 mg (0,002 mol) hidruro sódico (55%) y 0,82g (0,004 mol) de ácido Boc-4 aminobutírico y la agitación se continuó durante 20 horas a 80°C. El solvente se evaporó, el residuo se recogió con bicarbonato sódico acuoso saturado. La extracción con diclorometano y la cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol dieron 0,02 g (5%) de éster terc-butílico del ácido [3-(2-fenil-7-piridin-4-il[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilcarbamoil)-propil]-carbámico. MS m/e (%): 473 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 48

[2-(2-Metoxi-fenil)-etil]-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina

A 10 ml de una solución 1 molar de borohidruro de litio en tetrahidrofurano se añadieron 2,17 g (0,02 mol) de trimetilclorosilano. Tras agitación durante una hora a temperatura ambiente, la suspensión se añadió gota a gota a una suspensión de 0,11 g (0,25mol) de 2-(2-metoxi-fenil)N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida y la mezcla se calentó durante 18 horas a 50°C. Entonces se añadieron lentamente 5 ml de metanol, los sol-

ventes se destilaron y el residuo se recogió en acetato de etilo. La solución se lavó con hidróxido sódico acuoso y con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó. La recristalización a partir de etanol rindió 0,10 g (94 %) de

5 [2-(2-metoxi-fenil)-etil]-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina en forma de cristales beige. MS m/e (%): 422 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 49

(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-

10 [2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-amina

El compuesto del título, MS m/e (%): 460 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 48 a partir de N-(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida.

15 Ejemplo 50

2-(2-Cloro-fenil)-etil]-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)amina

El compuesto del título, MS m/e (%): 426 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 48,

20 a partir de 2-(2-Cloro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida.

Ejemplo 51

2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina

25 El compuesto del título, MS m/e (%): 460 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 48, a partir de 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida.

Ejemplo 52

2-(3-Cloro-fenil)-etil]-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]
triazol[1,5-a]piridin-5-il)amina

El compuesto del título, MS m/e (%): 426 (M+H⁺, 100),
5 se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 48,
a partir de 2-(3-cloro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-
[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida.

Ejemplo 53

(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-
10 (4-trifluorometil-bencil)-amina

El compuesto del título, MS m/e (%): 446 (M+H⁺, 100), se
preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 48, a
partir de N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-
a]piridin-5-il)-4-trifluorometil-benzamida.

15 Ejemplo 54

2-(3-Fluoro-fenil)-etil]-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]
triazol[1,5-a]piridin-5-il)amina

El compuesto del título, MS m/e (%): 410 (M+H⁺, 100),
se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 48,
20 a partir de 2-(3-fluoro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-
[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida.

Ejemplo 55

(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-
[2-(2-trifluorometilfenil)-etil]-amina

25 El compuesto del título, MS m/e (%): 460 (M+H⁺, 100), se
preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 48, a
partir de N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-
a]piridin-5-il)-2-(2-trifluorometil-fenil)-acetamida.

Ejemplo 56

(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-
[2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-amina

El compuesto del título, MS m/e (%): 460 (M+H⁺, 100),
5 se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 48,
a partir de N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida.

Ejemplo 57

(3-Fenil-propil)-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol
10 [1,5-a]piridin-5-il)-amina

El compuesto del título, MS m/e (%): 406 (M+H⁺, 100),
se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 48,
a partir de 3-fenil-N-(2-fenil-7-piridin-4-il[1,2,4]triazol
[1,5-a]piridin-5-il)-propionamida.

15 Ejemplo 58

Dibencil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]pi-
ridin-5-il)-amina

Una solución de 0,20g (0,0007 mol) de 2-fenil-7-
piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina en 17,5
20 ml de dimetilsulfóxido se trató con 0,69 g (0,01 mol) de
hidróxido potásico(85%) durante 20 minutos a temperatura
ambiente. Entonces se añadieron 0,26 g (0,0015 mol) de bro-
muro de bencilo y la agitación se continuó durante 70 ho-
ras. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la mez-
25 cla se extrajo con cloroformo. La evaporación del solvente
y la cromatografía en gel de sílice con diclorometa-
no/metanol 98/2 y la cristalización a partir de dietiléter
dieron 0,12 g (44%) de dibencil-(2-fenil-7-piridin-4-il-

[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina en forma de cristales de color marrón pálido. MS m/e (%): 468 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 59

Dietil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina

Una solución de 0,29 g (0,001 mol) de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina en 50 ml de dimetilformamida se trató con 0,05g (0,001 mol) de hidruro sódico(55%) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Entonces se añadieron 0,22g (0,001 mol) de etil-p-toluensulfonato y la agitación se continuó durante 22 horas. La adición de hidruro sódico y p-toluensulfonato se repitió tres veces. Tras cada adición, la agitación se continuó a 50°C durante 20 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La evaporación del solvente y la cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol 96/4 dieron 0,05g (15%) de dietil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina en forma de aceite amarillo. MS m/e (%): 343 (M⁺, 59), 314 (100), 300 (73), 104 (51).

Ejemplo 60

Ácido 2-[1-(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-4,5 dihidro-1H-imidazol-2-il]-benzóico.

El compuesto del título, MS m/e (%): 461 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 27, a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y N-(2-bromoetil)-ftalimida.

Ejemplo 61

Ácido 2-[1-(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a] piridin-5-il)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il]-benzóico

El compuesto del título, MS m/e (%): 475 (M+H⁺, 100),
5 se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 27,
a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]
piridin-5-ilamina y N-(3-bromopropil)-ftalimida.

Ejemplo 62

Ácido 2-[1-(2-Fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]
10 piridin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H[1,3]diazepin-2-il]-
benzóico

El compuesto del título, MS m/e (%): 489 (M+H⁺, 100),
se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 27,
a partir de 2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]
15 piridin-5-ilamina y N-(4-bromobutil)-ftalimida.

Ejemplo 63

2-Fenil-7-p-tolil-3H-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina
a) Éster dietílico del ácido 4-bromo-piridin-2,6-
dicarboxílico

20 Una mezcla de 4,02 g (20 mmol) de ácido quelidámico
monohidrato y 34,4 g (80 mmol) de PBr₃ en 60 ml de CCl₄ se
calentó a reflujo durante 12 h y posteriormente se trató
cuidadosamente con 20 ml de EtOH. Tras 30 min a 80°C, la
mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los componentes
25 volátiles se destilaron bajo presión reducida. El residuo
remanente se trató con 200 ml de una mezcla hielo/agua y se
agitó durante 1 h. El precipitado blanco se filtró, se lavó
con agua y se secó con gran vacío, rindiendo 5,61 g (92,9%)

de éster dietílico del ácido 4-bromo-piridin-2,6-dicarboxílico, MS m/e (%): 302 ($M+H^+$, 4), 229 ($M+-(CO_2Et)$, 100)

b) Ácido 4-Bromo-piridin-2,6-dicarboxílico dihidrazida

Una solución de 4,76g (15,7 mmol) de éster dietílico
5 del ácido 4-bromo-piridin-2,6-dicarboxílico en 87 ml de
etanol se trató con 18,3 ml de una solución al 24% de hidrazina en agua y se calentó a 80°C. La suspensión blanca formada se filtró caliente y el precipitado blanco recogido se secó, rindiendo 3,51 g (81,4%) del compuesto del título,
10 MS m/e (%): 276 (M^+2 , 100).

c) 4-Bromo-piridin-2,6-diamina

Una suspensión de 1 g (3,65 mmol) de ácido 4-bromo-piridin-2,6-dicarboxílico dihidrazida en 32 ml de agua, se trató con 1,6 ml de HCl (37%) a temperatura ambiente. La
15 mezcla resultante se enfrió a 0°C y lentamente se añadieron 554 mg de $NaNO_2$ en 2,4 ml de agua manteniendo la temperatura por debajo de 2°C. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ saturada hasta obtener un pH-8 y el precipitado blanco se filtró y lavó con agua. El residuo se disolvió en $CHCl_3$ y se secó con
20 $MgSO_4$. El filtrado se concentró a 20°C, rindiendo 920 mg (85%) de un sólido blanco, 450 mg (1,5 mmol) del residuo blanco se resuspendieron en tolueno/t-butanol 5/1. Tras reflujo durante 12 h, el solvente se eliminó bajo presión reducida y se añadieron 5 ml de tolueno y 0,3 ml de ácido
25 trifluoroacético y se sometieron a reflujo durante 2 h. Los solventes se eliminaron y el residuo se purificó por cromatografía flash en sílice, eluyendo con diclorometano/metanol 9/1. Tras la eliminación de los solventes, el

compuesto del título se liberó por la adición de NaOH 1N a una suspensión del residuo en dietiléter. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y los solventes se eliminaron bajo presión reducida, rindiendo 192mg (67%) del producto deseado, MS m/e (%): 188 (M⁺, 100).

d) 7-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

A una solución de 96 mg (0,51 mmol) de 4-bromopiridin-2,6-diamina en 2,4 ml de MeOH, se añadieron 121 mg (0,56 mmol) de O-mesitilensulfonilhidroxilamina (preparado a partir de o-mesitilensulfonilacetohidroxamato de etilo y HClO₄ (70%)) en 0,6 ml de MeOH a -5°C y tras 15min 71 mg (0,56 mmol) de benzaldehído y se agitó durante 30min. La adición de 4,8 ml de KOH 1N fue seguida por la extracción con acetato de etilo, el secado de la capa orgánica con Na₂SO₄, y la remoción de los componentes volátiles. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexano (2:3). Se obtuvieron 58 mg (39%) de 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, MS m/e (%): 290 (M⁺+2, 44).

e) 2-Fenil-7-p-tolil-3H-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

Una mezcla de 30 mg (0,1 mmol) de 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, 15,5 mg (0,11 mmol) de ácido p-tolil-borónico, y 0,1 ml de Na₂CO₃ 2M acuoso en 0,5 ml de 1,2-dimetoxietano, se trató con 6 mg (0,01 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) y se calentó a 90°C durante 15h. Se añadió agua y la mezcla se ajustó a pH=12 con NaOH 2M y se extrajo con acetato de etilo. Las

fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida rindiendo 22 mg (71%) de 2-fenil-7-ptolil-3H-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, MS m/e (%): 300 (M^+ , 100).

5

Ejemplo 64

7-Bromo-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 281 (M^+2 , 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, y furfural. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

10

Ejemplo 65

7-Bromo-2-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piri-

15 din-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 295 (M^+2 , 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, y 5-metil-furfural. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

20

Ejemplo 66

[5-(5-Amino-7-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-furan-2-il]-metanol

25

El compuesto del título, MS m/e (%): 311 (M^+2 , 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilen-sulfonilhidroxilamina, y 5-hidroximetil-furfural. La purifica-

ción se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 67

7-Bromo-2-(5-bromo-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 359 (M⁺+1, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, y 5-bromo-furfural. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 68

7-Bromo-2-(4-bromo-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 359 (M⁺+1, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilen-sulfonilhidroxilamina, y 4-bromo-furfural. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 69

7-Bromo-2-(2-furan-2-il-vinil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título MS m/e (%): 305 (M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, y 3-(2-furil)-acroleína. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un

gradiente de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 70

7-Bromo-2-tiofen-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

5 El compuesto del título, MS m/e (%): 297 (M^+2 , 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, y 2-tiofencarboxaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo
10 con un gradiente de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 71

7-Bromo-2-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 309 (M^+ , 100), se
15 preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, y 3-metiltiofen-2-carboxaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

20 Ejemplo 72

7-Bromo-2-(4-bromo-tiofen-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 375 (M^+1 , 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63,
25 a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, y 4-bromotiofen-2-carboxaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 73

7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 294 (M⁺+2, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, y 1-metilpirrol-2-carboxaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

10

Ejemplo 74

7-Bromo-2-tiazol-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 298 (M⁺+2, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, y 2-formiltiazol. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

15

Ejemplo 75

20 7-Bromo-2-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 292 (M⁺+2, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, y 4-piridincarboxaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

25

Ejempl 76

7-Bromo-2-(6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 306 (M⁺+2, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, y 6-metilpiridin-2-aldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

10

Ejemplo 77

7-Bromo-2-(1H-indol-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 328 (M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, e indol-3-carboxaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 78

20 2-(5-Amino-7-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-fenol

El compuesto del título, MS m/e (%): 307 (M⁺+2, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina y salicilaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

25

Ejemplo 79

7-Bromo-2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 321 ($M^+ + 2$, 100),
5 se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63,
a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilen-sulfonilhidroxilamina, y o-anisaldehído. La purificación se
llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gra-
diente de acetonitrilo/agua.

10

Ejemplo 80

7-Bromo-2-(5-etil-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 309 ($M^+ + 2$, 100),
se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63,
15 a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilen-sulfo-
nilhidroxilamina, y 5-etil-2-furaldehído. La purificación
se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un
gradiente de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 81

20 **7-Bromo-2-furan-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina**

El compuesto del título, MS m/e (%): 281 ($M^+ + 2$, 100),
se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63,
a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilen-sulfonilhidroxilamina, y 3-furaldehído. La purificación se
25 llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gra-
diente de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 82

7-Bromo-2-(5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 311 (M⁺+2, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonylhidroxilamina, y 5-metil-2-tiofencarboxaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

10

Ejemplo 83

7-Bromo-2-(tetrahydro-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 283 (M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonylhidroxilamina, y tetrahydro-furan-2-carbaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

15

Ejemplo 84

7-Bromo-2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 307 (M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonylhidroxilamina, y 3-fluoro-benzaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

25

Ejemplo 85

**7-Bromo-2-(5-metoxi-tiofen-2-il) - [1,2,4] triazol [1,5-a] pi-
ridin-5-ilamina**

El compuesto del título, MS m/e (%): 325 (M⁺, 100), se
5 preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a
partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilen-sulfo-
nilhidroxilamina, y 5-metoxi-tiofen-2-carbaldehído. La pu-
rificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyen-
do con un gradiente de acetonitrilo/agua.

10

Ejemplo 86

**7-Bromo-2-(4-Metoxi-tiofen-2-il) - [1,2,4] triazol [1,5-a] piri-
din-5-ilamina**

El compuesto del título, MS m/e (%): 325 (M⁺, 100), se
preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a
15 partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensul-fo-
nilhidroxilamina, y 4-metoxi-tiofen-2-carbaldehído. La pu-
rificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyen-
do con un gradiente de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 87

20 **7-Bromo-2-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il) - [1,2,4] triazol [1,5-
a]piridin-5-ilamina**

El compuesto del título, MS m/e (%): 295 (M⁺, 100), se
preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a
partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilen-sul-
25 fonilhidroxilamina, y 5,6-dihidro-4H-piran-2-carbal-
dehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa
eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 88

7-Bromo-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 290 (M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilen-sulfonilhidroxilamina, y piridin-2-carbaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

10

Ejemplo 89

7-Bromo-2-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 290 (M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, y 2-fluoro-benzaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 90

20 7-Bromo-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 320 (M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilensulfonilhidroxilamina, y 6-metoxi-piridin-2-carbaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 91

7-Bromo-2-isoxazol-5-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 280 (M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 63, a partir de 4-bromo-piridin-2,6-diamina, O-mesitilen-sulfonilhidroxilamina, e isoxazol-5-carbaldehído. La purificación se llevó a cabo con HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

10

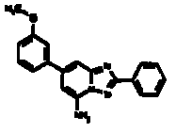
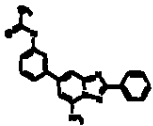
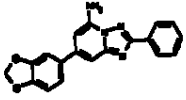
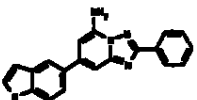
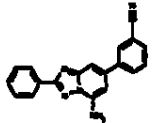
Ejemplo 92

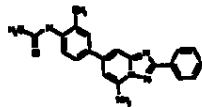
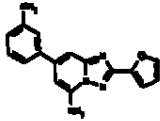
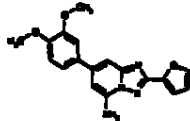
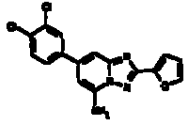
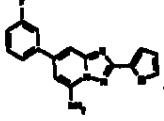
7-(4-Metoxi-fenil)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

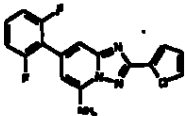
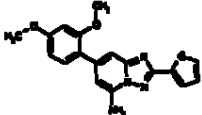
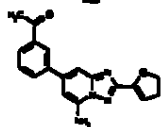
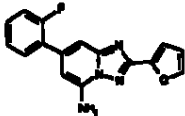
Una mezcla de 72,5 mg (0,25 mmol) de 7-bromo-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, 37,4 mg (0,275mmol) de ácido p-metoxi-borónico, y 0,22 ml de Na₂CO₃ 2M en 0,78 ml de dioxano se trató con 0,05 eq. del aducto dicloro (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)paladio (II) diclorometano y se calentó a 100°C durante 15 h. Se añadió ácido fórmico y la mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua, rindiendo 13,3 mg (17%) del compuesto del título. MS m/e (%): 318 (M+H⁺, 100).

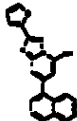
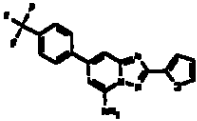
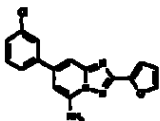
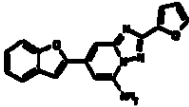
De acuerdo con el ejemplo 63 o el ejemplo 92, se sintetizaron los derivados de triazolpiridina. Los resultados se recopilan en la siguiente lista que comprende del ejemplo 93 al ejemplo 220.

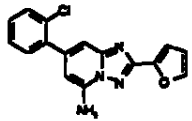
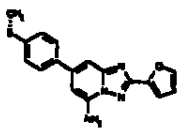
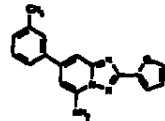
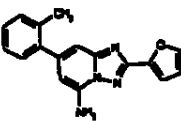
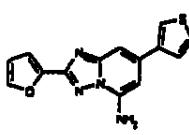
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
93		7-(3-Amino-fenil) - 2-fenil-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	301,4	63
94		7-(3-Fluoro-fenil) -2-fenil-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	304,3	63
95		7-(4-Metoxi-fenil) -2-fenil-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	316,4	63
96		7-(3-Cloro-4-fluo- ro-fenil)-2-fenil- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5 -ilamina	M+H ⁺ (100)	338,8	63
97		7-(3-Etoxi-fenil) - 2-fenil-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	330,4	63

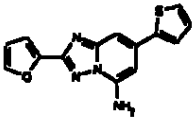
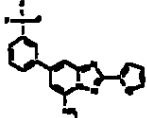
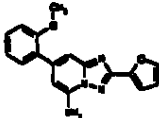
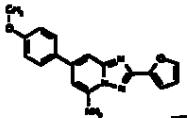
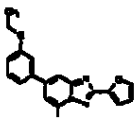
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
98		7-(3-Metoxi-fe- nil)-2-fenil- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	316,4	63
99		N-[3-(5-Amino-2- fenil-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-7-il)- fenil]-acetamida	M+H ⁺ (100)	343,4	63
100		7-Benzo[1,3]dio- xol-5-il-2-fenil- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	330,3	63
101		7-(1H-Indol-5-il)- 2-fenil-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	325,4	63
102		3-(5-Amino-2-fenil -[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-7- il)-benzonitrilo	M+H ⁺ (100)	311,3	63

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
103		N-[4, (5-Amino-2-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-7-il)-2-metil-fenil]-acetamida	M+H ⁺ (100)	357,4	63
104		7-(3-Amino-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	291,3	63
105		7-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	336,4	63
106		7-(3,4-Dicloro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	345,2	63
107		7-(3-Fluoro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	294,3	63

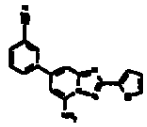
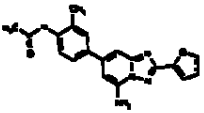
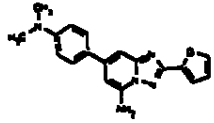
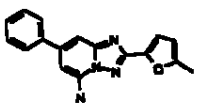
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
108		7-(2,6-Difluoro- fenil)-2-furan- 2-il-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	312,3	63
109		7-(2,4-Dimetoxi- fenil)-2-furan-2- il-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	336,4	63
110		1-[3-(5-Amino- 2-furan-2-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 7-il)-fenil]- etanona	M+H ⁺ (100)	318,3	63
111		7-(2-Fluoro-fenil) -2-furan-2-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	294,3	63

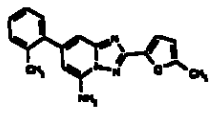
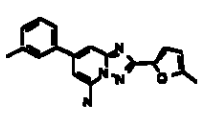
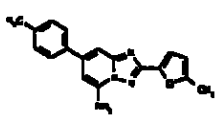
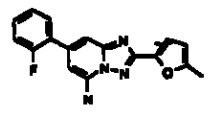
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
112		2-Furan-2-yl-7-naftalen-1-yl-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	326,4	63
113		2-Furan-2-yl-7-(4-trifluorometil-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	344,3	63
114		7-(3-Cloro-fenil) -2-furan-2-il - [1,2,4] tria-zol [1,5-a] piri-din-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	310,7	63
115		7-Benzofuran-2-il-2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	316,3	63

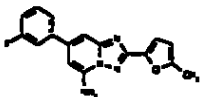
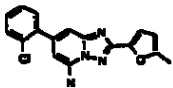
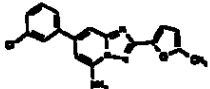
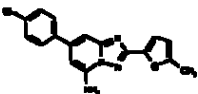
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
116		7-(2-Cloro-fenil)- 2-furan-2-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	310,7	63
117		2-Furan-2-il-/- (4- metilsulfanil- fenil) - [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	322,4	63
118		2-Furan-2-il-7-m- tolil- [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	290,3	63
119		2-Furan-2-il-7-o- tolil- [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	290,3	63
120		2-Furan-2-il-7- tiofen-3-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	282,3	63

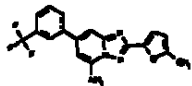
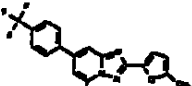
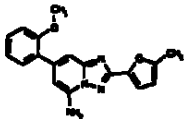
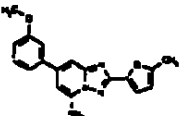
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
121		2-Furan-2-il-7- tiofen-2-il- [1, 2, 4] triazol [1, 5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	282, 3	63
122		2-Furan-2-il-7- (3- trifluorometil- fenil) - [1, 2, 4] triazol [1, 5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	344, 3	63
123		2-Furan-2-il-7- (2- metoxi-fenil) - [1, 2, 4] triazol [1, 5-a] piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	306, 3	63
124		2-Furan-2-il-7- (4- metoxi-fenil) - [1, 2, 4] triazol [1, 5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	306, 3	63
125		7- (3-Etoxi-fenil) - 2-furan-2-il- [1, 2, 4] triazol [1, 5-a] piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	320, 4	63

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
126		2-Furan-2-il-7-(3-metoxi-fenil) - [1, 2,4]triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	306,3	63
127		N- [3- (5-Amino-2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-7-il) - fenil] -acetamida	M+H ⁺ (100)	333,4	63
128		2-Furan-2-il-7-(4-trifluorometoxi-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	360,3	63
129		7-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a] piri-din-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	320,3	63
130		2-Furan-2-il-7- (1H-indol-5-il) - [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	315,3	63

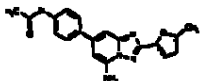
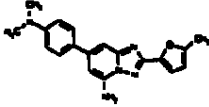
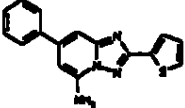
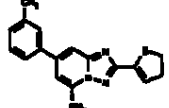
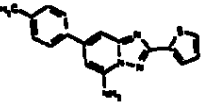
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
131		3-(5-Amino-2-fu- ran-2-il-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-7-il)- benzonitrilo	M+H ⁺ (100)	301,3	63
132		N-[4-(5-Amino-2- furan-2-il-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-7-il)-2- metil-fenil]- acetamida	M+H ⁺ (100)	347,4	63
133		7-(4-Dimetil- amino-fenil)-2- furan-2-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	319,4	63
134		2-(5-Metil-furan- 2-il)-7-fenil- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	290,3	63

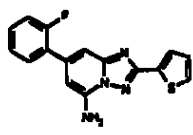
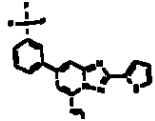
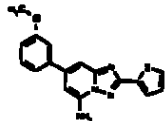
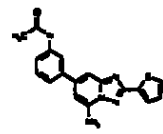
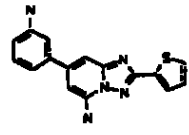
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
135		2-(5-Metil-furan-2-il)-7-o-tolil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	304,4	63
136		2-(5-Metil-furan-2-il)-7-m-tolil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	304,4	63
137		2-(5-Metil-furan-2-il)-7-p-tolil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	304,4	63
138		7-(2-Fluoro-fenil)-2-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	308,3	63

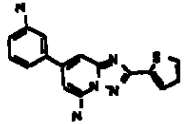
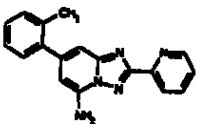
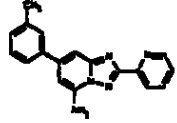
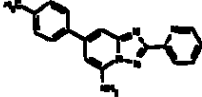
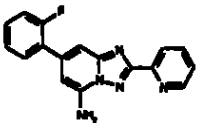
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
139		7-(3-Fluoro-fe- nil)-2-(5-metil- furan-2-il)- [1,2,4]tria- zol[1,5-a]piri- din-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	308,3	63
140		7-(2-Cloro-fe- nil)-2-(5-metil- furan-2-il)- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	324,8	63
141		7-(3-Cloro-fenil)- 2-(5-metil-furan- 2-il)-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	324,8	63
142		7-(4-Cloro-fenil)- 2-(5-metil-furan- 2-il)-[1,2,4]tria- zol[1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	324,8	63

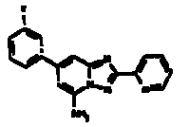
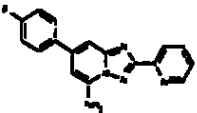
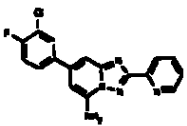
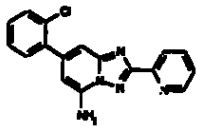
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
143		2-(5-Metil-furan- 2-il)-7-(3-tri- fluorometil-fenil) -[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	358,3	63
144		2-(5-Metil-furan- 2-il)-7-(4-tri- fluorometil-fenil) -[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	358,3	63
145		7-(2-Metoxi-fenil) -2-(5-metil-furan- 2-il)-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	320,4	63
146		7-(3-Metoxi-fenil) -2-(5-metil-furan- 2-il)-[1,2,4]tria- zol[1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	320,4	63

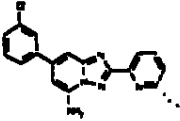
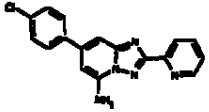
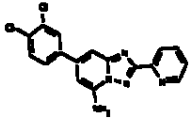
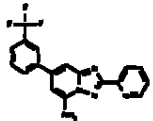
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
147		7-(4-Metoxi-fe- nil)-2-(5-metil- furan-2-il)- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	320,4	63
148		7-(3,4-Dimetoxi- fenil)-2-(5- metil-furan-2- il)-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	350,4	63
149		7-(2,4-Dimetoxi- fenil)-2-(5-metil- furan-2-il)-[1,2, 4]triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	350,4	63
150		N-{3-[5-Amino-2- (5-metil-furan-2- il)-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-7- il]-fenil}-aceta- mida	M+H ⁺ (100)	347,4	63

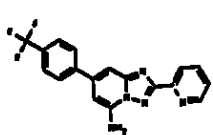
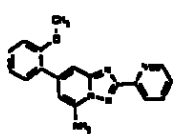
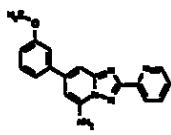
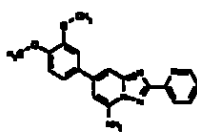
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
151		N-{4-[5-Amino-2-(5-metil-furan-2-il)]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-7-il]-fenil}-acetamida	M+H ⁺ (100)	347,4	63
152		7-(Dimetilamino-fenil)-2-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	333,4	63
153		7-Fenil-2-tiofen-2-il-1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	292,4	63
154		2-Tiofen-2-il-7-m-tolil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	306,4	63
155		2-Tiofen-2-il-7-p-tolil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	306,4	63

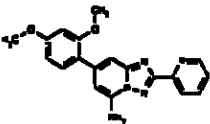
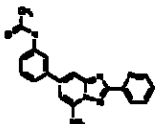
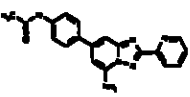
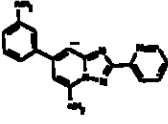
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
156		7-(2-Fluoro-fenil) -2-tiofen-2-il- [1, (100) 2,4] triazol [1,5-a] piridín-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	310,4	63
157		2-Tiofen-2-il-7- (3-trifluorometil- (100) fenil) - [1,2,4] triazol [1,5-a] piridín-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	360,4	63
158		7-(3-Metoxi-fenil) -2-tiofen-2-il- [1, (100) 2,4] triazol [1,5-a] piridín-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	322,4	63
159		N- [3- (5-Amino-2- tiofen-2-il- [1,2, (100) 4] triazol [1,5-a] piridín-7-il) - fenil] -aceta-mida	M+H ⁺ (100)	349,4	63
160		7-(3-Amino-fenil) - 2-tiofen-2-il- (100) [1,2,4] triazol [1,5-a] piridín-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	307,4	63

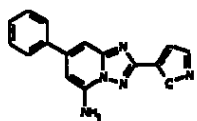
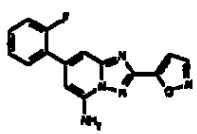
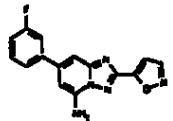
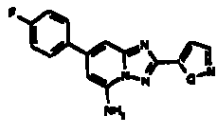
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
161		7-(4-Dimetilamino- fenil)-2-tiofen-2- il-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	335,4	63
162		2-Piridin-2-il-7- o-tolil-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	301,4	92
163		2-Piridin-2-il-7- m-tolil-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	301,4	92
164		2-Piridin-2-il-7- p-tolil-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	301,4	92
165		7-(2-Fluoro- fenil)-2-piridin- 2-il-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	305,3	92

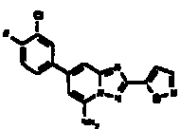
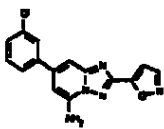
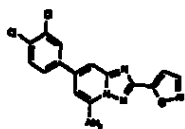
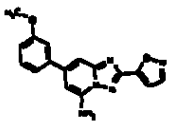
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
166		7-(3-Fluoro-fenil)- 2-piridin-2-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	305,3	92
167		7-(4-Fluoro-fenil)- 2-piridin-2-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	305,3	92
168		7-(3-Cloro-4- fluoro-fenil)-2- piridin-2-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	339,8	92
169		7-(2-Cloro-fe- nil)-2-piridin-2- il-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	321,8	= 92

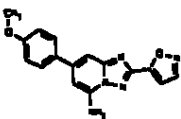
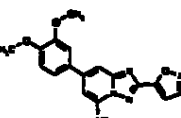
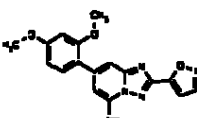
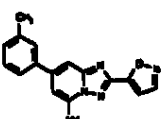
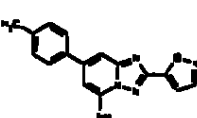
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
170		7-(3-Cloro-fenil)- 2-piridin-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	321,8	92
171		7-(4-Cloro-fenil)- 2-piridin-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	321,8	92
172		7-(3,4-Dicloro- fenil)-2-piridin- 2-il-[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	356,2	92
173		2-Piridin-il-7- (3-trifluorometil- fenil)-[1,2,4] triazol [1,5- a]piri-din-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	355,3	92

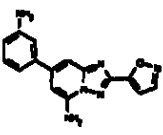
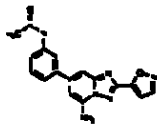
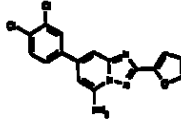
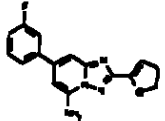
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
174		2-Piridin-2-il- 7-(4-trifluoro- metil-fenil)- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	355,3	92
175		7-(2-Metoxi- fenil)-2-piri- din-2-il-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	317,4	92
176		7-(3-Metoxi- fenil)-2-piridin- 2-il-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	317,4	92
177		7-(3,4-Dimetoxi- fenil)-2-piridin- 2-il-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	347,4	92

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
178		7-(2,4-Dimetoxi- fenil)-2-piridin- 2-il-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	347,4	92
179		N-[3-(5-Amino-2- piridin-2-il[1,2, 4]triazol[1,5-a] piridin-7-il)- fenil]-acetamida	M+H ⁺ (100)	344,4	92
180		N-[4-(5-Amino-2- piridin-2-il [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	344,4	92
181		7-(3-Amino-fe- nil)-2-piridin-2- il-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	302,3	92

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
182		2-Isoxazol-5- il-7-fenil- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	277,3	92
183		7-(2-Fluoro-fe- nil)-2-isoxazol- 5-il-[1,2,4]tria- zol[1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	295,3	92
184		7-(3-Fluoro- fenil)-2-isoxa- zol-5-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	295,3	92
185		7-(4-Fluoro-fe- nil)-2-isoxazol- 5-il-[1,2,4]tria- zol[1,5-a]piri- din-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	295,3	92

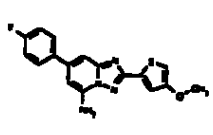
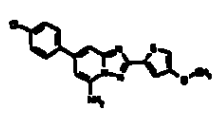
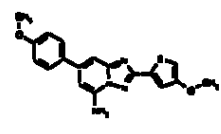
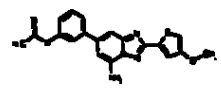
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
186		7-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-isoxazol-5-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	329,7	92
187		7-(3-Cloro-fenil)-2-isoxazol-5-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	311,7	92
188		7-(3,4-Dicloro-fenil)-2-isoxazol-5-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	346,2	92
189		2-Isoxazol-5-il-7-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	307,3	92

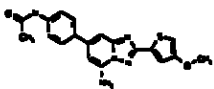
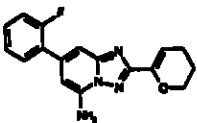
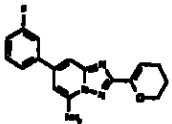
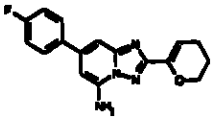
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
190		2-Isoxazol-5-il-7- (4-metoxi-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	307,3	92
191		7- (3,4-Dimetoxi- fenil) -2-isoxazol- 5-il- [1,2,4] tria- zol [1,5-a] piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	337,3	92
192		7- (2,4-Dimetoxi- fenil) -2-isoxazol- 5-il- [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	337,3	92
193		2-Isoxazol-5-il-7- m-tolil- [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	291,3	92
194		2-Isoxazol-5-il-7- p-tolil- [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	291,3	92

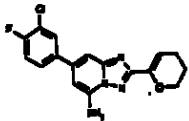
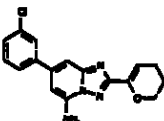
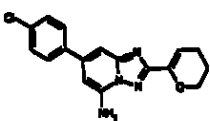
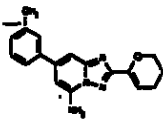
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
195		7-(3-Amino-fenil)- 2-isoxazol-5-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5 -ilamina	M+H ⁺ (100)	292,3	92
196		N-[3-5(Amino-2- isoxazol-5-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 7-il)-fenil]- acetamida	M+H ⁺ (100)	334,3	92
197		7-(3,4-Dicloro- fenil)-2-(4,5- dihidro-furan-2- il)- [1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	347,2	92
198		2-(4,5-Dihidro- furan-2-il)-7-(3- fluoro-fenil)- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	296,3	92

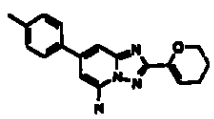
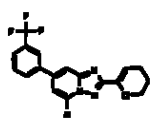
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
199		2-(4,5-Dihidro-fu- ran-2-il)-7-(4- fluoro-fenil)-[1,2, 4]triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	296,3	92
200		2-(4,5-Dihidro- furan-2-il)-7-m- tolil-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	292,3	92
201		2-(4,5-Dihidro- furan-2-il)-7-(3- trifluorometil- fenil)-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	346,3	92
202		N-{4-[5-Amino-2- (4,5-dihidro- furan-2-il)- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 7-il]-fenil}- acetamida	M+H ⁺ (100)	335,4	92

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
203		2-(6-Metoxi-piri- din-2-il)-7-fenil-(100) [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	317,4	92
204		2-(5-Metoxi-tio- fen-2-il)-7-fenil-(100) [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	322,4	92
205		2-(4-Metoxi-tio- fen-2-il)-7-fenil-(100) [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	322,4	92
206		7-(3-Fluoro-fe- nil)-2-(4-metoxi- tiofen-2-il)- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	340,4	92

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
207		7-(4-Fluoro- fenil)-2-(4- metoxi-tiofen-2- il)-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	340,4	92
208		7-(4-Cloro-fenil)- 2-(4-metoxi-tio- fen-2-il)-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	356,8 8	92
209		7-(4-Metoxi-fenil) -2-(4-metoxi- tiofen-2-il)- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	352,4	92
210		N-{3-[5-Amino-2- (4-metoxi-tiofen- 2-il)-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-7-il]- fenil}-acetamida	M+H ⁺ (100)	379,4	92

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
211		N-{4-[5-Amino-2-(4-metoxi-tiofen-2-il)]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-7-il]-fenil}-acetamida	M+H ⁺ (100)	379,4	92
212		2-(5,6-Dihidro-4H-piran-2-il)-7-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	310,3	92
213		2-(5,6-Dihidro-4H-piran-2-il)-7-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	310,3	92
214		2-(5,6-Dihidro-4H-piran-2-il)-7-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	310,3	92

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
215		7-(3-Cloro-4-fluo- ro-fenil)-2-(5,6- dihidro-4H-piran- 2-il)-[1,2,4]tria- zol[1,5-a]piridin- 5-ilamina	M+H ⁺ (100)	344,8	92
216		7-(3-Cloro-fenil)- 2-(5,6-dihidro-4H- piran-2-il)-[1,2, 4]triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	326,8	92
217		7-(4-Cloro-fenil)- 2-5,6-dihidro-4H- piran-2-il)-[1,2, 4]triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	326,8	92
218		2-(5,6-Dihidro-4H- piran-2-il)-7-m- tolil-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	306,4	92

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	Sínte- sis se- gún el ejemplo N°
219		2-(5,6-Dihidro-4H- piran-2-il)-7-p- tolil-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	306,4	92
220		2-(5,6-Dihidro-4H- piran-2-il)-7-(3- trifluorometil- fenil)-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	360,3	92

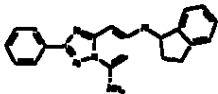
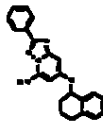
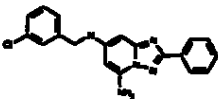
Ejemplo 221

7-Morfolin-4-il-2-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina (RO-69-0728/000)

Una mezcla de 40 mg (0,138 mmol) de 7-bromo-2-fenil-
5 [1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, 241 µl (2,8 mmol)
de morfolina y 225 mg (0,69 mmol) de Cs₂CO₃ en 200 µl de DMF
se calentó 20 h a 140°C. La filtración y la pōsterior puri-
ficación con cromatografía en columna de fase reversa elu-
yendo con un gradiente de acetonitrilo/agua rindieron 20 mg
10 (49%) del compuesto del título, MS m/e (%):296 M+H⁺ (100%).

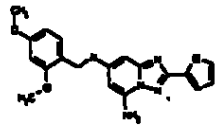
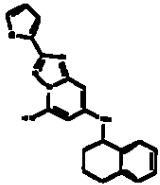
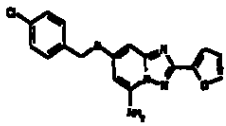
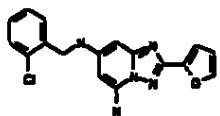
De acuerdo con el ejemplo 221, los derivados de tria-
zolpiridina se sintetizaron mediante la reacción de la

apropiada triazol-piridina sustituida con bromuro con la correspondiente amina y posteriormente se aislaron mediante cromatografía en columna de fase reversa eluyendo con un gradiente acetonitrilo/agua. Los resultados se recopilan en la siguiente lista que comprende desde el ejemplo 222 al ejemplo 255. En algunos ejemplos se usó N-metil-pirolidona (NMP) a 160 °C en lugar de DMF a 140 °. Esto se indica en la siguiente lista mediante el comentario "NMP" o "DMF", respectivamente.

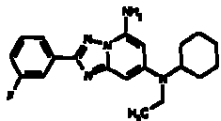
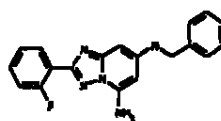
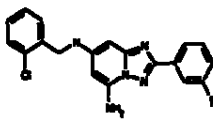
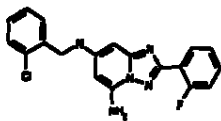
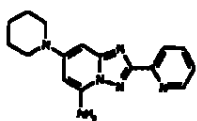
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	condi- ción
222		N7-Indan-1-il-2-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	341,4	NMP
223		2-Fenil-N7-(1,2,3,4-tetrahydronaf-talen-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	355,4	NMP
224		N7-(3-Cloro-bencil)-2-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	349,8	NMP

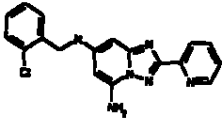
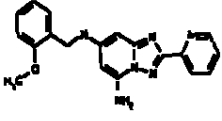
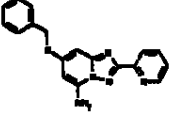
Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	condi- ción
225		2-Fenil-N7-(2-fenil-etil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	329,4	NMP
226		N7-Ciclohexil-N7-etil-2-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	335,5	NMP
227		2-Fenil-7-(1,3,4,9-tetrahidro-b-carbolin-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	380,5	NMP
228		2-Fenil-7-piperidin-1-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	293,4	NMP
229		2-Fenil-7-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	M+H ⁺ (100)	279,3	NMP

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	condi- ción
230		2-Furan-2-il-7- piperidin-1-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	283,3	NMP
231		2-Furan-2-il-7- pirrolidin-1-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	269,3	NMP
232		2-Furan-2-il-7-(4- metil-piperazin-1- il) - [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	298,4	NMP
233		2-Furan-2-il-N7- indan-1-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]pi- ridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	331,4	NMP
234		2-Furan-2-il-N7- (4-metoxi-bencil) - [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	335,4	NMP

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	condi- ción
235		N7-(2,4-Dimetoxi- bencil)-2-furan- 2-il-[1,2,4]tria- zol[1,5-a]piri- din-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	365,4	NMP
236		2-Furan-2-il-N7- (1,2,3,4-tetra- hidro-naftalen-1- il)-[1,2,4]tria- zol[1,5-a]piri- din-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	345,4	NMP
237		N7-(4-Cloro-ben- cil)-2-furan-2- il-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	339,8	NMP
238		N7-(2-Cloro-ben- cil)-2-furan-2- il-[1,2,4]tria- zol[1,5-a]piri- din-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	339,8	NMP

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	condi- ción
239		N7-(3,4-Dimetoxi-bencil)-2-furan-2-il[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	365,4	NMP
240		2-Furan-2-il-N7-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	335,4	NMP
241		2-Furan-2-il-N7-(2-fenil-etil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	319,4	NMP
242		N7-Ciclohexil-N7-etil-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	325,4	NMP

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	condi- ción
248		N7-Ciclohexil-N7- etil-2-(3-fluoro- fenil) - [1,2,4] triazol[1,5-a]pi- ridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	353,4	NMP
249		N7-Bencil-2-(2- fluoro-fenil) - [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin- 5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	333,4	NMP
250		N7-(2-Cloro-ben- cil) -2-(3-fluoro- fenil) - [1,2,4] triazol[1,5-a]pi- ridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	367,8	NMP
251		N7-(2-Cloro-ben- cil) -2-(2-fluoro- fenil) - [1,2,4] triazol[1,5-a]pi- ridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	367,8	NMP
252		7-Piperidin-1-il- 2-piridin-2-il- [1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5- ilamina	M+H ⁺ (100)	294,4	NMP

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	MS m/e (%)	PM	condi- ción
253		N7-(2-Cloro-ben- cil)-2-piridin-2- il [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin- 5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	350,8	NMP
254		N7-(2-Metoxi-ben- cil)-2-piridin-2- il-[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin- 5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	346,4	NMP
255		N7-Benzil-2-piri- din-2-il-[1,2,4] triazol[1,5-a]pi- ridin-5,7-diamina	M+H ⁺ (100)	316,4	NMP

Ejemplo 256

2-Furan-2-il-7-(4-metoxi-fenoxi)-[1,2,4]triazol[1,5-
a]piridin-5-ilamina

Una mezcla de 1 eq. de 7-bromo-2-furan-2-il-
5 [1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, 5 eq. de pmetoxi-
fenol y una cantidad catalítica de Cs₂CO₃ en 200 µl de N-
metil-pirrolidon, se calentó durante 2h a 160°. Tras la
filtración, la mezcla se purificó con cromatografía en co-
lumna de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetoni-
10 trilo/agua rindiendo el compuesto del título, MS m/e (%):
322 M+H⁺ (100%).

Ejemplo 257

7-(4-Bromo-fenoxi)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

Una mezcla de 1 eq. de 7-bromo-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, 5 eq. de p-bromofenol y una cantidad catalítica de Cs_2CO_3 en 200 μl de N-metil-pirrolidon, se calentó durante 2h a 160° . Tras la filtración, la mezcla se purificó con cromatografía en columna de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua rindiendo el compuesto del título, MS m/e (%): 371 ME (100%).

Ejemplo 258

2-Furan-2-il-7-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

Una mezcla de 1 eq. de 7-bromo-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, 5 eq. de 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ol y una cantidad catalítica de Cs_2CO_3 en 200 μl de N-metilpirrolidon, se calentó durante 2h a 160° . Tras la filtración, la mezcla se purificó con cromatografía en columna de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua rindiendo el compuesto del título, MS m/e (%): 346 $\text{M}+\text{H}^+$ (100%).

Ejemplo 259

2-Furan-2-il-7-p-toliloxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina (RO-69-2954/000)

Una mezcla de 1 eq. de 7-bromo-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, 5 eq. de p-metilfenol y una cantidad catalítica de Cs_2CO_3 en 200 μl de N-

metil-pirrolidon, se calentó durante 2h a 160°. Tras la filtración, la mezcla se purificó con cromatografía en columna de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua rindiendo el compuesto del título, MS m/e (%):
5 306 M+H⁺ (100%).

Ejemplo 260

7-(3-Fluoro-fenoxi)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]
piridin-5-ilamina

Una mezcla de 1 eq. de 7-bromo-2-furan-2-il-
10 [1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, 5 eq. de m-fluorofenol y una cantidad catalítica de Cs₂CO₃ en 200 µl de N-metil-pirrolidon, se calentó durante 2h a 160°. Tras la filtración, la mezcla se purificó con cromatografía en columna de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua rindiendo el compuesto del título, MS m/e (%):
15 310 M+H⁺ (100%).

Ejemplo 261

2-Furan-2-il-7-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-
[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

20 Una mezcla de 1 eq. 7-bromo-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, 5 eq. de 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol y una cantidad catalítica de Cs₂CO₃ en 200 µl de N-metilpirrolidon, se calentó durante 2h a 160°. Tras la filtración, la mezcla se purificó con cromatografía en columna de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua rindiendo el compuesto del título, MS m/e (%): 346 M+H⁺ (100%).
25

Ejemplo 262

7-(6-Metil-piridin-2-ilmetoxi)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

Una mezcla de 1 eq. de 7-bromo-2-piridin-2-il-
 5 [1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, 5 eq. de (6-metil-
 piridin-2-il)-metanol y una cantidad catalítica de Cs_2CO_3 en
 200 μl de N-metilpirrolidon, se calentó durante 2h a 160° .
 Tras la filtración, la mezcla se purificó con cromatografía
 en columna de fase reversa eluyendo con un gradiente de
 10 acetonitrilo/agua rindiendo el compuesto del título, MS m/e
 (%): 332 $\text{M}+\text{H}^+$ (100%).

Ejemplo 263

7-Fenoxi-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

15 Una mezcla de 1 eq. de 7-bromo-2-piridin-2-il-
 [1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, 5 eq. de fenol y
 una cantidad catalítica de Cs_2CO_3 en 200 μl de N-metil-
 pirrolidon, se calentó durante 2h a 160° . Tras la filtra-
 ción, la mezcla se purificó con cromatografía en columna de
 20 fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua
 rindiendo el compuesto del título, MS m/e (%): 303 $\text{M}+\text{H}^+$
 (100%).

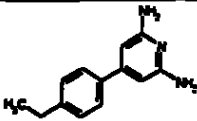
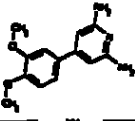
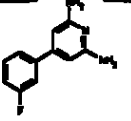
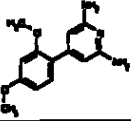
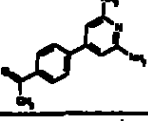
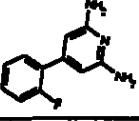
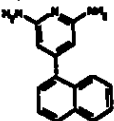
Ejemplo 264

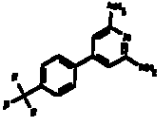
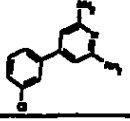
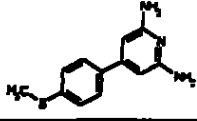
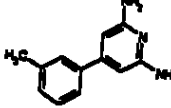
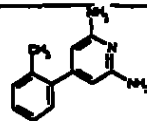
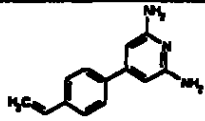
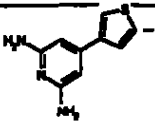
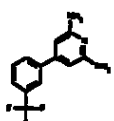
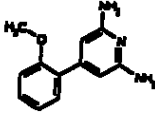
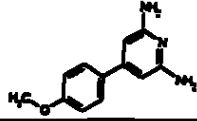
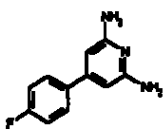
4-(3,4-Dicloro-fenil)-piridin-2,6-diamina

25 Una mezcla de 40,5mg (0,21 mmol) de 2,6-diamino-4-
 bromo-piridina, 90,5mg (0,47mmol) de ácido 3,4-dicloro-
 fenil-borónico, 7,8mg (0,01mmol) del aducto Dicloro(1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferrocen)paladio (II) diclorometano y

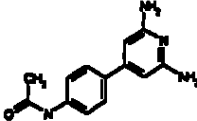
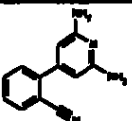
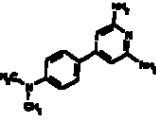
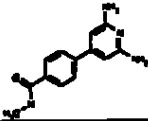
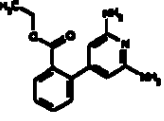
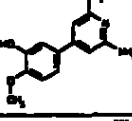
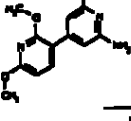
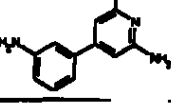
0,3 ml de Na_2CO_3 , 2M en 1 ml de dimetoxietano, se calentó a 80°C durante 17 h. La mezcla se filtró sobre sílice, se lavó con MeOH/DCM y se concentró. El residuo se recogió en 1 ml de DMF y el compuesto del título se purificó por cromatografía en columna de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua rindiendo 29 mg (52%), MS m/e (%): 254 M^+ (100). De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 264, se sintetizaron otros derivados de piridina como intermediarios para derivados de triazol-piridina.

Los resultados se recopilan en la siguiente lista que comprende del ejemplo 265 al ejemplo 300.

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	PM	MS m/e (%)
265		4-(4-Etil-fenil)-piridin-2,6-diamina	213,3	$\text{M}+\text{H}^+$ (100)
266		4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-2,6-diamina	245,3	$\text{M}+\text{H}^+$ (100)
267		4-(3-Fluoro-fenil)-piridin-2,6-diamina	203,2	$\text{M}+\text{H}^+$ (100)
268		4-(,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-2,6-diamina	245,3	$\text{M}+\text{H}^+$ (100)
269		1-[4-(2,6-Diamino-piridin-4-il)-fenil]-etanona	227,3	$\text{M}+\text{H}^+$ (100)
270		4-(2-Fluoro-fenil)-piridin-2,6-diamina	203,2	$\text{M}+\text{H}^+$ (100)
271		4-Naftalen-1-il-piridin-2,6-diamina	235,3	$\text{M}+\text{H}^+$ (100)

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	PM	MS m/e (%)
272		4-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-2,6-diamina	253,2	M+H ⁺ (100)
273		4-(3-Cloro-fenil)-piridin-2,6-diamina	219,7	M ⁺ (100)
274		4-(4-Metilsulfanil-fe-nil)-piridin-2,6-diamina	231,3	M+H ⁺ (100)
275		4-m-Tolil-piridin-2,6-diamina	199,3	M+H ⁺ (100)
276		4-o-Tolil-piridin-2,6-diamina	199,3	M+H ⁺ (100)
277		4-(4-Vinil-fenil)-piridin-2,6-diamina	211,3	M+H ⁺ (100)
278		4-Tiofen-3-il-piridin-2,6-diamina	191,3	M+H ⁺ (100)
279		4-(3-Trifluorometil-fenil)-piridin-2,6-diamina	253,2	M+H ⁺ (100)
280		4-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2,6-diamina	215,3	M+H ⁺ (100)
281		4-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2,6-diamina	215,3	M+H ⁺ (100)
282		4-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2,6-diamina	203,2	M+H ⁺ (100)

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	PM	MS m/e (%)
283		4-(3-Cloro-4-fluoro-fe- nil)-piridin-2,6-diamina	237,7	M ⁺ (100)
284		4-(3-Etoxi-fenil)- piridin-2,6-diamina	229,3	M+H ⁺ (100)
285		4-(4-Cloro-fenil)- piridin-2,6-diamina	219,7	M ⁺ (100)
286		4-(2-Cloro-fenil)- piridin-2,6-diamina	219,7	M ⁺ (100)
287		4-(3-Metoxi-fenil)- piridin-2,6-diamina	215,3	M+H ⁺ (100)
288		N-[3-(2,6-Diamino- piridin-4-il)-fenil]- acetamida	242,3	M+H ⁺ (100)
289		4-(4-Trifluorometoxi- fenil)-piridin-2,6- diamina	269,2	M+H ⁺ (100)
290		4-p-Tolil-piridin-2,6- diamina	199,3	M+H ⁺ (100)
291		1-[5-(2,6-Diamino- piridin-4-il)tiofen-2- il]-etanona	233,3	M+H ⁺ (100)
292		Éster etílico del ácido 4-(2,6-Diamino-piridin- 4-il)-benzónico	257,3	M+H ⁺ (100)

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	PM	MS m/e (%)
293		N-[4-(2,6-Diamino- piridin-4-il)-fenil]- acetamida	242,3	M+H ⁺ (100)
294		2-(2,6-Diamino-piridin- 4-il)-benzonitrilo	210,2	M+H ⁺ (100)
295		4-(4-Dimetilamino- fenil)-piridin-2,6- diamina	228,3	M+H ⁺ (100)
296		4-(2,6-Diamino-piridin- 4-il)-N-metil-benzamida	242,3	M+H ⁺ (100)
297		Éster etílico del ácido 2-(2,6-Diamino-piridin- 4-il)-benzónico	257,3	M+H ⁺ (100)
298		5-(2,6-Diamino-piridin- 4-il)-2-metoxi-fenol	231,3	M+H ⁺ (100)
299		2,6-Dimetoxi-[3,4']bipi- ridinil-2',6'-diamina	246,3	M+H ⁺ (100)
300		4-(3-Amino-fenil)- piridin-2,6-diamina	200,2	M+H ⁺ (100)

Ejemplo 301

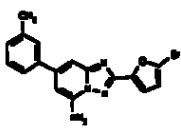
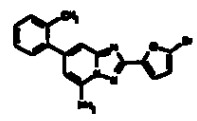
2-(5-Bromo-furan-2-il)-7-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]triazol

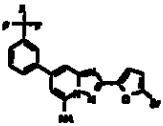
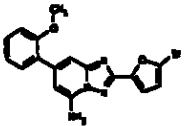
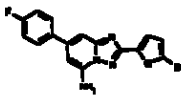
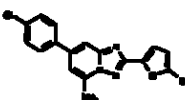
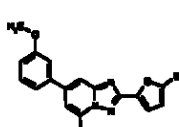
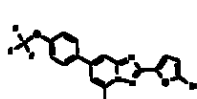
[1,5-a]piridin-5-ilamina

A una solución de 28,7 mg (0,11 mmol) de 4-(3-cloro-
5 fenil)-piridin-2,6-diamina en 0,1 ml de dioxano se añadie-
ron 26,7 mg (0,12 mmol) de O-mesitilensulfonilhidroxilamina

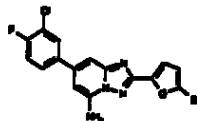
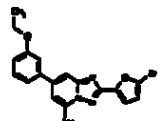
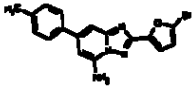
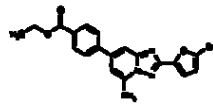
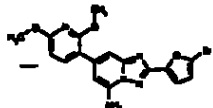
(preparada a partir de o-mesitilensulfonilacetohidroxamato y HClO₄ (70%)) en 0,2 ml de dioxano a 5 °C y se mantuvo durante 1 h. Bajo calentamiento a 50 °C, se añadieron 25,1 mg (0,14 mmol) de 5-bromo-2-furaldehído en 0,25 ml de dioxano y 0,05 ml de KOH 1M en dioxano y se agitó a 50 °C durante toda la noche (12 h). Tras la adición de ácido fórmico, el compuesto del título se purificó por cromatografía en columna de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua rindiendo 6,7 mg (15%), MS m/e (%): 389 M+H⁺ (100).

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 301, se sintetizaron otros derivados de triazol-piridina. Los resultados se recopilan en la siguiente lista que comprende del ejemplo 302 al ejemplo 314.

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	PM	MS m/e (%)
302		2-(5-Bromo-furan-2-il) - 7-m-tolil - [1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	369,2	M+H ⁺ (100)
303		2-(5-Bromo-furan-2-il) - 7-o-tolil - [1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina	369,2	M+H ⁺ (100)

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	PM	MS m/e (%)
304		2-(5-Bromo-furan-2-il) - 7-(3-trifluorometil- fenil) - [1,2,4] tria- zol [1,5-a] piridin-5- ilamina	423,2	M+H ⁺ (100)
305		2-(5-Bromo-furan-2-il) - 7-(2-metoxi-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5- a] piridin-5-ilamina	385,2	M+H ⁺ (100)
306		2-(5-Bromo-furan-2-il) - 7-(4-fluoro-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5- a] piridin-5-ilamina	373,2	M+H ⁺ (100)
307		2-(5-Bromo-furan-2-il) - 7-(4-cloro-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5- a] piridin-5-ilamina	389,6	M+H ⁺ (100)
308		2-(5-Bromo-furan-2-il) - 7-(3-metoxi-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5- a] piridin-5-ilamina	385,2	M+H ⁺ (100)
309		2-(5-Bromo-furan-2-il) - 7-(4-trifluorometoxi- fenil) - [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	439,2	M+H ⁺ (100)

123
123

Ejem plo N°	Estructura	Nombre	PM	MS m/e (%)
310		2-(5-Bromo-furan-2-il) - 7-(3-cloro-4-fluoro- fenil) - [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	407,6	M+H ⁺ (100)
311		2-(5-Bromo-furan-2-il) - 7-(3-etoxi-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5- a] piridin-5-ilamina	399,3	M+H ⁺ (100)
312		2-(5-Bromo-furan-2-il) - 7-p-tolil [1,2,4] tria- zol [1,5-a] piridin-5- ilamina	369,2	M+H ⁺ (100)
313		Éster etílico del ácido 2-(5-amino-2-(5-bromo- furan-2-il) - [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-7- il] -benzóico	427,3	M+H ⁺ (100)
314		2-(5-Bromo-furan-2-il) - 7-(2,6-dimetoxi-piridin- 3-il) - [1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina	416,2	M+H ⁺ (100)

Ejemplo 315

7-(5-Butil-piridin-2-il)-2-furan-2-il-[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-5-ilamina

a) Mezcla de (E) y (Z)-3-(5-butil-piridin-2-il)-acrilonitrilo

A una suspensión de 1,66 g (0,038 mol) de hidruro sódico (60% en aceite) en 70 ml de tetrahidrofurano y 70 ml de dimetilformamida se añadieron 21,2 g (0,063 mol) de cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio. Tras agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió una solución de 6,83 g (0,042 mol) de 5-butil-2-piridincarboxaldehído en 150 ml de dioxano y la agitación se continuó durante 15 horas. Entonces se añadieron 40 ml de metanol, los solventes se evaporaron y el residuo se cromatografió en gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1/4 rindiendo 4,39g (56%) de (E)/(Z)-3-(5-butil-piridin-2-il)-acrilonitrilo en forma de aceite. MS m/e (%): 186 (M⁺, 47), 143 (100).

b) 7-(5-Butil-piridin-2-il)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol [1,5-alpiridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 334 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H[1,2,4] triazol y (E)-3-(5-butil-piridin-2-il)-acrilonitrilo.

Ejemplo 316

7-(2-Fluoro-piridin-4-il)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-alpiridin-5-ilamina

a) (E) y (Z)-3-(2-Fluoro-piridin-4-il)-acrilonitrilo

A una suspensión de 2,80g (0,038 mol) de hidruro sódico (60% en aceite) en 120 ml de tetrahidrofurano y 120 ml de dimetilformamida se añadieron 21,6 g (0,064 mol) de cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio. Tras agitación duran-

te 1 hora a temperatura ambiente, se añadió una solución de 4,00 g (0,032 mol) de 2-fluoro-4-piridincarboxaldehído en 35 ml de tetrahidrofurano y la agitación se continuó durante 2 días. Entonces se añadieron 30 ml de metanol, los solventes se evaporaron y el residuo se cromatografió en gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1/2 rindiendo 0,45g (10%) (E)-y (Z)-3-(2-fluoro-piridin-4-il)acrilonitrilo en forma de sólido amarillo pálido. MS m/e (%): 148 (M⁺, 100), 128 (43).

10 b) 7-(2-Fluoro-piridin-4-il)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol
[1,5-alpiridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 296 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H[1,2,4] triazol y 3-(2-fluoro-piridin-4-il)-acrilonitrilo.

Ejemplo 317

7-(5-Cloro-piridin-2-il)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-alpiridin-5-ilamina

a) (E)-3-(5-Cloro-piridin-2-il)-acrilonitrilo

20 A una suspensión de 1,97 g (0,045 mol) de hidruro sódico (60% en aceite) en 60 ml de tetrahidrofurano y 60 ml de dimetilformamida se añadieron 15,25 g (0,045 mol) de cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio. Tras agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió una solución de 6,39 g (0,045 mol) de 5-cloro-2-piridin-carboxaldehído en 25 ml de tetrahidrofurano y la agitación se continuó durante 2 días. Entonces se añadieron 15 ml de metanol, los solventes se evaporaron y el residuo se cromatografió en gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1/2 rindiendo 0,45g (10%) (E)-y (Z)-3-(2-fluoro-piridin-4-il)acrilonitrilo en forma de sólido amarillo pálido. MS m/e (%): 148 (M⁺, 100), 128 (43).

tografió en óxido de aluminio con acetato de etilo/hexano 3/7 rindiendo 4,09 g (55%) de (E)-3-(5-cloropiridin-2-il)-acrilonitrilo en forma de sólido blanco. MS m/e (%): 164 (M⁺, 100), 137 (17), 113 (45).

5 b) 7-(5-Cloro-piridin-2-il)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol
[1,5-alpiridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 312 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H[1,2,4]
10 triazol y 3-(5-cloro-piridin-2-il)-acrilonitrilo.

Ejemplo 318

2-Furan-2-il-7-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-alpiridin-5-ilamina

a) (E) y (Z)-3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-acrilonitrilo

15 Una mezcla de 5,94 g (0,03 mol) de 5-bromo-2-metoxipiridina, 2,38 ml (0,036 mol) de acrilonitrilo, 15,1 ml (0,108 mol) de trietilamina y 0,42 g (0,0006 mol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio-(II) en 120 ml de dimetilformamida se agitó a 120 °C durante 48 horas. La
20 mezcla se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado solución y se secó con sulfato sódico. La cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo 85/15 proporcionó 2,47 g (51%) de (E)/(Z)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)acrilonitrilo en forma de sólido blanco. MS m/e (%): 160 (M⁺, 76),
25 159 (100), 131 (49).

b) 2-Furan-2-il-7-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol
[1,5-alpiridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 307 (M⁺, 100), se

preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H-[1,2,4] triazol y 3-(6-metoxi-piridin-2-il)-acrilonitrilo.

Ejemplo 319

5 4-(5-Amino-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-7-il)-N-fenil-bencenosulfonamida (69-0030)

a) 4-(2-Ciano-vinil)-N-fenil-bencenosulfonamida

Una mezcla de 2,88 g (0,009 mol) de 4-bromo-N-fenil-bencenosulfonamida, 0,59g (0,011 mol) de acrilonitrilo, 10 4,65 ml (0,033 mol) de trietilamina y 129g (0,0002 mol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en 50 ml de dimetilformamida se agitó a 120 °C durante 72 horas. La mezcla se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado solución y se secó con sulfato sódico. La cromatografía en gel 15 de sílice con hexano/acetato de etilo 7/3 dió 1,73 g (69%) de (E)/(Z)-4-(2-ciano-vinil)-N-fenil-bencenosulfonamida en forma de sólido blanco. MS m/e (%):MS m/e (%): 283 (M-H⁻, 100).

20 b) 4-(5-Amino-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-7-il)-N-fenil-bencenosulfonamida

El compuesto del título, MS m/e (%): 430 (M-H⁻, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H-[1,2,4] triazol y 4-(2-ciano-vinil)-N-fenil-bencenosulfonamida

25 Ejemplo 320

2-Furan-2-il-7-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

a) 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-acrilonitrilo

Una mezcla de 24,1 g (0,068mol) de 1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-metil-piperazina, 5,38 ml de acrilonitrilo, 18,9 ml (0,26 mol) de trietilamina y 0,95g (0,001 mol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en 380 ml de dimetilformamida se agitó a 120 °C durante 72 horas. La mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó con sulfato sódico. La cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol 98/2 proporcionó 15,2g (77%) de (E)/(Z)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-fenil]-acrilonitrilo en forma de sólido amarillo pálido. MS m/e (%): 292 (M+H⁺, 100).

b) 2-Furan-2-il-7-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-[1,2,4]triazol[1,5-alpiridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 439 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H-[1,2,4] triazol y 3-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-acrilonitrilo.

Ejemplo 321

2-(2,4-Difluoro-fenil)-7-piridin-4-il-[1,2,4] triazol[1,5-alpiridin-5-ilamina

a) Ácido 2,4-Difluoro-benzóico (1-amino-2-benceno-sulfonil-etiliden)-hidrazida

Una suspensión de 15,3 g (0,058 mol) de hidrocloruro del éster etílico del ácido 2-(fenilsulfonil)-etanimídico en 125 ml de cloroformo se trató con 58,1 ml de hidróxido sódico acuoso 1N. Se añadieron 18 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con

cloroformo. Los extractos se combinaron y se secaron con sulfato sódico y los solventes se destilaron bajo presión reducida. El aceite incoloro resultante se agitó junto con 10,0 g (0,058 mol) de ácido 2,4-difluorobenzóico hidrazida en 110 ml de cloroformo durante toda la noche a 50°C. El precipitado resultante se filtró y se secó. Se obtuvo un rendimiento de 8,50 g (42%) de ácido 2,4-difluoro-benzóico (1-amino-2-bencenosulfoniletiliden)-hidrazida en forma de sólido blanco. MS m/e (%): 354 (M+H⁺, 100).

10 b) 3-bencenosulfonilmetil-5-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,4] triazol

8,0 g (0,023 mol) de ácido 2,4-Difluoro-benzóico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)hidrazida se calentaron a 210°C durante 20 minutos. Entonces la masa molida se enfrió, se disolvió en 30 ml de etanol caliente y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron rindiendo 5,35 g (71%) de 3-bencenosulfonilmetil-5-(2,4difluoro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol en forma de sólido blanco, MS m/e (%): 336 (M+H⁺, 100).

20 c) 2-(2,4-Difluoro-fenil)-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol
[1,5-alpiridin-5-ilamina]

El compuesto del título, MS m/e (%): 323 (M⁺, 100), 303 (60), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol y (E)/(Z)-3-piridin-4-il-acrilonitrilo.

Ejemplo 322

2-(2,4-Difluoro-fenil)-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]
piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 324(M+H⁺,100), se
5 preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a
partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-(2,4-difluoro-fenil)-1H-
[1,2,4]triazol y (E)/(Z)-3-piridin-2-il-acrilonitrilo.

Ejemplo 323

2-(2-Fluoro-fenil)-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]
10 piridin-5-ilamina

a) Ácido 2-Fluoro-benzóico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida

Una suspensión de 15,2 g (0,058 mol) de hidrocloruro
del éster etílico del ácido 2-(fenilsulfonil)-etanimídico
15 en 160 ml de cloroformo se trató con 57,7 ml de hidróxido
sódico acuoso 1N. Se añadieron 80 ml de una solución acuosa
saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con
cloroformo. Los extractos se combinaron y se secaron con
sulfato sódico y los solventes se destilaron bajo presión
20 reducida. El aceite incoloro resultante se agitó junto con
9,98 g (0,063 mol) de ácido 2-fluorobenzóico hidrazida en
65 ml de cloroformo durante toda la noche a 50°C. El preci-
pitado resultante se filtró y se secó. Se obtuvo un rendi-
miento de 14,6 g de ácido 2-fluoro-benzóico (1-amino-2-
25 bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida en forma de sólido
blanco. MS m/e (%): 336 (M+H⁺, 100).

b) 3-bencenosulfonilmetil-5-(2-fluoro-fenil)-1H-[1,2,4]
triazol

14 g (0,042 mol) de ácido 2-fluoro-benzóico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida se calentaron a 210°C durante 20 minutos. Entonces la masa molida se enfrió, se disolvió en 40 ml de etanol caliente y se agitó durante
 5 toda la noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron rindiendo 11,4 g (86%) de 3-bencenosulfonilmetil-5-(2-fluoro-fenil)1H-[1,2,4]triazol en forma de sólido beige, MS m/e (%): 317 (M⁺, 2), 253(68), 176(100), 122(61).

10 c) 2-(2-Fluoro-fenil)-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 306 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-(2-fluoro-fenil)-1H-[1,
 15 2,4]triazol y (E)/(Z)-3-piridin-4-il-acrilonitrilo.

Ejemplo 324

2-(2-Fluoro-fenil)-7-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol
 [1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 336 (M+H⁺, 100),
 20 se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-(2-fluoro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol y (E)/(Z)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrilonitrilo.

Ejemplo 325

25 7-(2-Etil-piridin-4-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 316 (M⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a

partir de 2-(5-bencenosulfonilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)piridina y (E)-3-(2-etil-piridin-4-il)-acrilonitrilo.

Ejemplo 326

7-(2-Metil-piridin-4-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 303 (M+H⁺,100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 2-(5-bencenosulfonilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina y (E)/(Z)-3-(2-metil-piridin-4-il)-acrilo-
10 nitrilo.

Ejemplo 327

7-(5-Etil-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

a) (E)/(Z)-3-(5-Etil-piridin-2-il)-acrilonitrilo

15 (E)/(Z)-3-(5-Etil-piridin-2-il)-acrilonitrilo se obtuvo a partir de 5-etil-2-piridincarboxaldehído y cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio/hidruro sódico en THF como líquido, MS m/e (%):158(M⁺,100).

b) 7-(5-Etil-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

20 El compuesto del título, MS m/e (%): 317 (M+H⁺,100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 2-(5-bencenosulfonilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina y (E)/(Z)-3-(5-etil-piridin-2-il)-acriloni-
25 trilo.

Ejemplo 328

2,7-Di-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 289 (M+H⁺,100), se

preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 2-(5-bencenosulfonilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina y (E)/(Z)-3-piridin-2-il-acrilonitrilo.

Ejemplo 329

5. 2-Piridin-2-il-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 288 (M⁺,100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 2-(5-bencenosulfonilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)piridina y (E)/(Z)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo.

Ejemplo 330

2-Piridin-3-il-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

15 a) Ácido nicotínico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida

Una suspensión de 23,6 g (0,089 mol) de hidrocloreuro del éster etílico del ácido 2-(fenilsulfonil)-etanimídico en 300 ml de cloroformo se trató con 98 ml de hidróxido sódico acuoso 1N. Se añadieron 200 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. Los extractos se combinaron y se secaron con sulfato sódico y los solventes se destilaron bajo presión reducida. El aceite incoloro resultante se agitó junto con 13,5 g (0,098 mol) de ácido nicotínico hidrazida en 25 500 ml de dioxano durante toda la noche a 50°C. El precipitado resultante se filtró y se secó. Se obtuvo un rendimiento de 15,5g (55%) de ácido nicotínico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida en forma de sólido

blanco, MS m/e (%): 319 (M+H⁺, 100).

b) 3-(5-Bencenosulfonilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

15,0 g (0,047 mol) de ácido nicotínico (1-amino-2-bencenosulfonil-etiliden)-hidrazida se calentaron a 220°C durante 20 minutos. Entonces la masa molida se enfrió, se disolvió en 100 ml de etanol caliente y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron rindiendo 13,6 g (96%) de 3-(5-bencenosulfonilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)piridina en forma de sólido blanco, MS m/e (%): 300 (M⁺, 8), 236(99), 159 (100), 105(43), 77(35).

c) 2-Piridin-3-il-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-alpiridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%):289 (M+H⁺,100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-(5-bencenosulfonilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)piridina y (E)/(Z)-2-piridin-2-il-acrilonitrilo.

Ejemplo 331

7-(5-Cloro-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

a) 3-(5-Cloro-piridin-2-il)-acrilonitrilo

Se obtuvo 3-(5-Cloro-piridin-2-il)-acrilonitrilo a partir de 5-cloro-picolinaldehído y dietil cianometilfosfonato/hidruro sódico en THF en forma de sólido blanco, MS m/e (%):164(M⁺,100), 137(17), 113(45).

b) 7-(5-Cloro-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-alpiridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 323 (M+H⁺,100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 2-(5-bencenosulfonilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il) piridina y (E)/(Z)-3-(5-cloro-piridin-2-il)-acrilonitrilo.

5 Ejemplo 332

7-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 323 (M+H⁺,100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 2-(5-bencenosulfonilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il) piridina y (E)/(Z)-3-(6-cloro-piridin-3-il)-acrilonitrilo.

Ejemplo 333

7-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

15 Una solución de 0,10 g (0,0003 mol) de 7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-piridin-2-il[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina en 15 ml de morfolina se agitó a 130°C durante 4 horas. La remoción de la amina y la cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol 9/1 dieron 0,07 g (62%) de 20' 7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina en forma de sólido beige, MS m/e (%): 374 (M+H⁺,100).

Ejemplo 334

7-(6-Isopropilamino-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

Una solución de 0,16 g (0,00035 mol) de 7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-piridin-2-il[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina en 80 ml de isopropilamina se agitó a 150°C durante 150

horas en un autoclave. La remoción de la amina y la cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol 9/1 dieron 0,05 g (29%) de 7-(6-isopropilamino-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina en forma de sólido beige, MS m/e (%):346 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 335

7-(6-Etilamino-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%):331 (M⁺,100) se preparó a partir de 7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y etilamina tal y como se describe en el ejemplo previo 334.

Ejemplo 336

7-(6-Cloro-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

a) E-3-(6-Cloro-piridin-2-il)-acrilonitrilo

Se obtuvo E-3-(6-Cloro-piridin-2-il)-acrilonitrilo a partir de 6-cloro-2-piridincarboxaldehído y dietil cianometil-fosfonato/hidruro sódico en THF en forma de sólido blanco, MS m/e (%):164 (M⁺,100), 137(14), 113(75).

b) 7-(6-Cloro-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%):323 (M+H⁺,100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 2-(5-bencenosulfonilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)piridina y E-3-(6-cloro-piridin-2-il)-acrilonitrilo.

Ejemplo 337

7-(6-Etilamino-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol
[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%):331 (M⁺,100) se
5 preparó a partir de 7-(6-cloro-piridin-2-il)-2-piridin-2-
il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y etilamina tal y
como se describe en el ejemplo 334.

Ejemplo 338

2-Metilsulfanil-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piri-
10 din-5-ilamina
a) 1-[[1-Amino-2-(fenilsulfonil)etilidenlaminol-2-metil-2-
tiopseudourea (o tautómero)

Una suspensión de 211 g (0,80mol) de hidrocloruro del
éster etílico del ácido 2-(fenilsulfonil)-etanimídico en 2
15 l de cloroformo se trató con 801 ml de hidróxido sódico
acuoso 1N. Se añadieron 350 ml de una solución acuosa satu-
rada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con clo-
roformo. Los extractos se combinaron y se secaron con sul-
fato sódico y los solventes se destilaron bajo presión re-
20 ducida. El aceite resultante se disolvió en 450 ml de eta-
nol y la solución se añadió a una suspensión de 44,6g (0,82
mol) de metilato sódico y 187 g (0,80 mol) de hidroyoduro
de metil aminometanohidrazonotioato. Tras 75 minutos a tem-
peratura ambiente, se añadieron 4,8 l de agua/solución
25 acuosa saturada de bicarbonato sódico 3/1 y la mezcla se
extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfa-
to sódico y los solventes se evaporaron. La recristaliza-
ción a partir de 1,8 l de etanol proporcionó 121 g (53%) de

1-[[1-amino-2(fenilsulfonil)etiliden]amino]-2-metil-2-tiopseudourea (o tautómero), MS m/e (%): 287 (M+H⁺, 100), 270 (28).

b) 3-bencenosulfonilmetil-5-metilsulfanil-1H-[1,2,4]triazol

5. 83,0 g (0,29 mol) de 1-[[1-Amino-2-(fenilsulfonil)etiliden]amino]-2-metil-2-tiopseudourea en 830 ml de HCl 1N se sometieron a reflujo durante 30 minutos. Tras enfriarse, el producto cristalizó. Éste se filtro, se lavó con agua y se secó a 50 °C/vacío. Rendimiento: 67,4g (86%),
10 sólido blanco con punto de fusión 160-161°C.

c) 2-Metilsulfanil-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%):258 (M+H⁺,100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a
15 partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-metilsulfanil-1H[1,2,4]triazol y (E)/(Z)-3-piridin-2-il-acrilonitrilo.

Ejemplo 339

2-Pirazol-1-il-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

20 a) 2-Metanosulfinil-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

8,66 g (0,034 mol) de 2-Metilsulfanil-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina en 850 ml de diclorometano se oxidaron con una solución de 17,6 g (0,067 mol)
25 de 3-fenil-2(fenilsulfonil)oxaziridina en 150 ml de diclorometano durante toda la noche. La cromatografía en óxido de aluminio (diclorometano/ metanol 97:3) y en gel de sílice (acetato de etilo/ metanol 9:1) rindieron 5,2 g (57%) de

2-metanosulfinil-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5a]piridin-5-ilamina, MS m/e (%):274 (M+H⁺,100).

b) 2-Pirazol-1-il-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

5 Una mezcla de 0,50 g (0,002 mol) de 2-metanosulfinil-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5a]piridin-5-ilamina y 0,33 ml de (0,002 mol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en en 12,5 g de pirazol fundido como solvente se agitó durante toda la noche a 120°C. La destilación del solvente y la
10 cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/ metanol 95/5 dieron 0,13 g (26%) de 2-pirazol-1-il-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina en forma de sólido blanco, MS m/e (%):278 (M+H⁺,100).

Ejemplo 340

15 7-Piridin-2-il-2-[1,2,4]triazol-1-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%):279 (M+H⁺,100), se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 339 b) a partir de 2-metanosulfinil-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en en
20 1,2,4-triazol a 130°C.

Ejemplo 341

2-(2-Metil-imidazol-1-il)-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

25 El compuesto del título, MS m/e (%): 292 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 339b) a partir de 2-metanosulfinil-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5a]piridin-5-ilamina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en

en 2-metilimidazol a 170°C.

Ejemplo 342

2-Fenetiloxi-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

5. 0,06 g (0,003 mol) de sodio en 50 ml de 2-feniletanol se agitaron durante toda la noche a 60°C. Se añadieron 0,2 g (0,0007 mol) de 2-metanosulfinil-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y la agitación se continuó a 160°C durante 16 horas. La evaporación del sol-
10 vente y la cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo dieron 0,2 g (83%) de 2-fenetiloxi-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, MS m/e (%): 332 (M+H⁺,100).

Ejemplo 343

15 **2-Piridin-2-il-7-tiofen-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina**

El compuesto del título, MS m/e (%): 294 (M+H⁺,100) se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 92 a partir de 7-bromo-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]
20 a]piridin-5-ilamina y ácido 3-tiofenborónico.

Ejemplo 344

2-Pirazol-1-il-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

a) 2-Metilsulfanil-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]pi-
25 ridin-5-ilamina

2-Metilsulfanil-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, un sólido blanco con punto de fusión 161-163°C, se preparó de acuerdo con el método general del

ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-metilsulfanil-1H-[1,2,4]triazol y (E)/(Z)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo.

b) 2-Metanosulfinil-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazol [1,5-a]

5. piridin-5-ilamina

Se preparó 2-Metanosulfinil-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina, MS m/e (%): 274 (M+H⁺,100), de acuerdo con el método del ejemplo 339 a) a partir de 2-metilsulfanil-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazol

10 [1,5-a]piridin-5-ilamina y 3-fenil-2-(fenilsulfonil) oxaziridina.

c) 2-Pirazol-1-il-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 277 (M⁺,100), se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 339 b) a partir de 2-metanosulfinil-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazol [1,5a]piridin-5-ilamina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en en pirazol a 75°C.

Ejemplo 345

20 8-Bencenosulfonil-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 341 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-furan-2-il-1H[1,2,4] triazol y 3-metoxi-2-propenitrilo.

Ejemplo 346

8-Bencenosulfonil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

El compuesto del título, MS m/e (%): 351 (M⁺, 92), 286 (100), 171 (54), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 2-(5-bencenosulfonilmetil-2H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina y 3-metoxi-2-propenitrilo.

5 Ejemplo 347

5-Amino-2-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo

El compuesto del título, MS m/e (%): 235 (M⁺, 100), 208 (10), 104 (16), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de (5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)acetonitrilo y 3-metoxi-2-propenitrilo.

Ejemplo 348

Ácido 2-[1-(2,7-Di-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il]-benzóico

El compuesto del título, MS m/e (%): 476 (M+H⁺, 100), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 27, a partir de 2,7-di-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina y N-(3-bromopropil)-ftalimida.

Ejemplo 349

7-(5-Metoxi-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina

a) (E) y (Z)-3-(5-Metoxi-piridin-2-il)-acrilonitrilo

A una suspensión de 1,60 g (0,036 mol) de hidruro sódico (55% en aceite) en 70 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de dimetilformamida se añadieron 12,32 g (0,036 mol) de cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio. Tras la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió una solución de 6,39 g (0,045 mol) de 5-cloro-2-piridincarboxaldehído en 25 ml de tetrahidrofurano y la agi-

tación se continuó durante 1 día. Entonces se añadieron 100 ml de agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Los solventes se evaporaron y el residuo se cromatografió en gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1/4 rindiendo 4,90 g (65%) de 3-(5-metoxi-piridin-2-il)-acrilonitrilo (E/Z = 2/5) en forma de aceite amarillo. MS m/e (%): 160 (M⁺, 100), 109 (34), 90 (36).

10' b) 7-(5-Metoxi-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol
[1,5-alpiridin-5-ilamina]

El compuesto del título, Pf.: 227-228° C, se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de 3-bencenosulfonilmetil-5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol y 3-(5-metoxi-piridin-2-il)-acrilonitrilo.

15 Ejemplo 350

7-Morfolin-4-il-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-
a]piridin-5-ilamina

7-Bromo-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina (50 mg, 0,17 mmol) se disolvieron en 2 ml de morfolina y se calentaron a 180° C durante 16 h. El exceso de morfolina se evaporó y el residuo se particionó entre agua y cloruro de metileno (10 ml de cada uno). La fase inorgánica se extrajo dos veces con cloruro de metileno (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. El filtrado se evaporó y el residuo se cristalizó a partir de diclorometano rindiendo 7-morfolin-4-il-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina (33 mg, 65 %) en forma de sólido blanco; P.f.: 240-241° C.

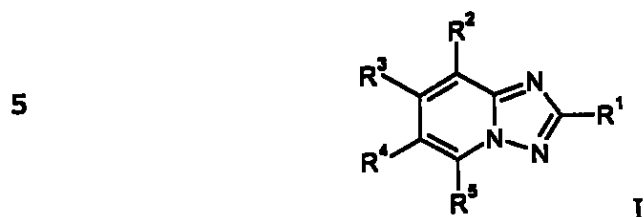
Ejemplo 351

7-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol
[1,5-a]piridin-5-ilamina

7-Bromo-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-
5. ilamina (15 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en 2 ml de N-
metil-piperazina y se calentaron a 180 °C durante 16 h. El
exceso de N-metil-piperazina se evaporó y el residuo se
particionó entre agua y acetato de etilo (10 ml cada uno).
La fase inorgánica se extrajo dos veces con cloruro de me-
10 tileno (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron
sobre sulfato sódico. El filtrado se evaporó y el residuo
se sometió a cromatografía en columna de sílice gel con
acetato de etilo, después diclorometano/metanol 9/1 y even-
tualmente diclorometano/metanol 4/1 como eluyentes, rin-
15 diendo 7-(4-metil-piperazin-1-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]
triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina (5,0 mg, 31 %) en forma de
sólido amarillo. MS: (ISP) m/e 332 (M+Na⁺, 25 %), 310 (M+H⁺,
100 %).

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula general



en donde

10 R^1 es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, seleccionados de entre N, O ó S, y cuyos grupos se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes, los cuales son alquilo inferior,

15 $-(CH_2)_nOH$, halógeno o alcoxi inferior, y en donde los grupos heteroarilo se pueden encontrar de forma opcional unidos al anillo de pirazol mediante un grupo alquilenos o alqueniolo es

fenilo, sustituido de forma opcional por uno o dos sustituyentes que son alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior

20 o es

$-O(CH_2)_n$ fenilo, benzofurilo, indolilo o benzotiofenilo, o es -S-alquilo inferior;

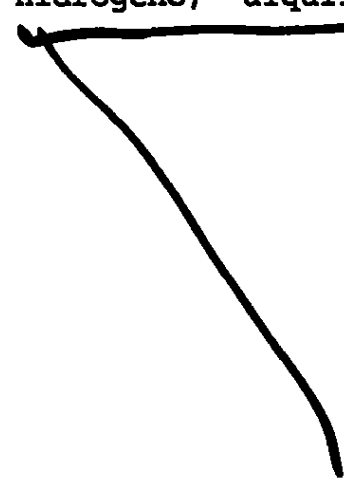
25 R^2 y R^4 son independientemente uno de otro hidrógeno, ciano o $-S(O)_2$ -fenilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno o es

un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, seleccionados de entre N, O

ó S y cuyos grupos se encuentran sustituidos de forma
opcional por uno o dos sustituyentes, los cuales son
alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -arilo, hidroxilo, halógeno, al-
coxi inferior, morfolinilo, amino, alquilamino infe-
rior o $-C(O)NR'_2$, y en donde R' es alquilo inferior o
5 hidrógeno, o es
fenilo, sustituido de forma opcional por uno o dos
sustituyentes que son halógeno, alquilo inferior, al-
coxi inferior, amino, di-alquilamino inferior, CF_3 ,
10 $-OCF_3$, $-NHC(O)$ alquilo inferior, ciano, $-C(O)$ -alquilo
inferior, $-C(O)O$ -alquilo inferior, $-S$ -alquilo infe-
rior, $-S(O)_2NH$ -fenilo, $-S(O)_2$ -metilpiperazinilo; o es
 $-NR'R''$, en donde R' y R'' son independientemente uno de
otro hidrógeno, $-(CH_2)_n$ fenilo, cuyo anillo de fenilo se
15 encuentra sustituido de forma opcional por halógeno o
alcoxi inferior, $-CH$ (alquilo inferior)-fenilo, indan-
1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, o cicloalquilo; o
es
-O-fenilo, cuyo anillo de fenilo se encuentra susti-
tuido de forma opcional por halógeno, alquilo inferior
20 o alcoxi inferior, -O-tetrahidronaftalenilo ó -O- CH_2 -6-
metil-piridin-2-ilo; o es
-benzo[1,3]dioxolilo, -1H-indol-5-ilo, naftilo, benzo-
furan-2-ilo, 1,3,4,9-tetrahidro-b-carbolin-2-ilo, pi-
25 peridin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-4-il-metilo
o morfolinilo;

R⁵ es $-NR_2$, en donde R puede ser el mismo o diferente y es
hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, bencilo, $-CO-$



alquilo inferior, -CO-alcoxi inferior, -alqueno inferior, -CO(CH₂)_n-fenilo o -COO(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo de fenilo se encuentra sustituido de forma opcional por CF₃, alcoxi inferior, halógeno o alquilo inferior, -CO(CH₂)₃-NHCO-alcoxi inferior, -(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo de fenilo se encuentra sustituido de forma opcional por alcoxi inferior, CF₃ o halógeno, o es ácido 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-benzóico, ácido 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il-benzóico o ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2-il-benzóico;

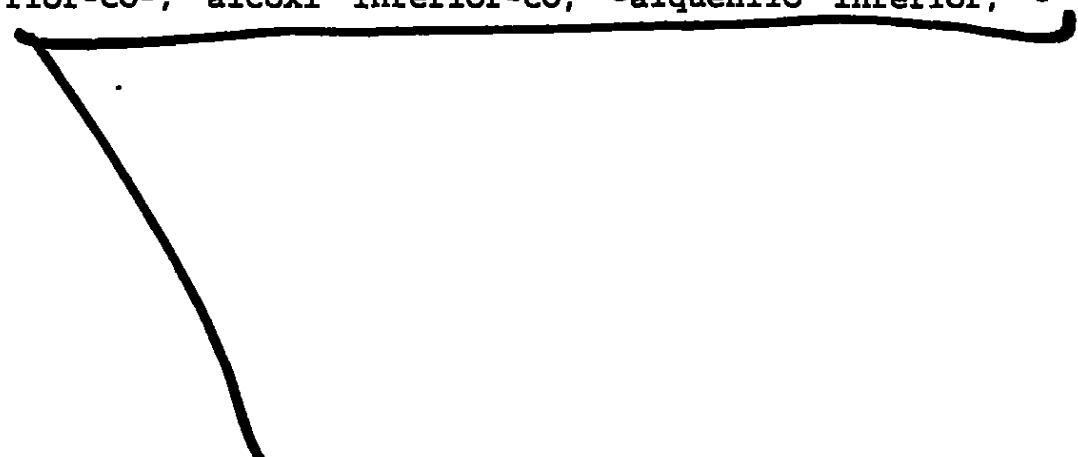
n es 0-4

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula I, en donde

R¹ es fur-2ilo, alqueno inferior-fur-2-ilo, benzofur-2ilo, tiofen-2ilo, tiazol-2ilo, pirrol-2ilo, piridin-2ilo, piridin-4ilo, tetrahidrofuran-2ilo, 1H-indol-3ilo o fenilo, substituido opcionalmente por uno o dos substituyentes, que pueden ser alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halógeno, hidroxialcoxi inferior; R² y R⁴ son independientemente uno de otro hidrógeno o ciano; R³ es hidrógeno, halógeno, piridin-4ilo, piridin-3ilo, piridin-2ilo, substituido opcionalmente por alquilo inferior, halógeno o un grupo oxi; o fenilo, substituido opcionalmente por halógeno o CF₃;

R⁵ es -NR₂, en donde R puede ser igual o diferente a hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, bencilo, alquilo inferior-CO-, alcoxi inferior-CO-, -alqueno inferior, -



CO(CH₂)-fenilo o -COO(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo de fenilo se encuentra substituido opcionalmente por CF₃, alcoxi inferior, halógeno o alquilo inferior, -CO(CH₂)₃-NHCO-alcoxi inferior, -(CH₂)_n-fenilo, en donde
 5 el anillo de fenilo se encuentra substituido opcionalmente por alcoxi inferior, CF₃ o halógeno, o -(CH₂)_n-isoindol-1,3-diona;

R es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o bencilo y

n es 0-4

10 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁵ es un grupo amino no substituido.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R¹ es furilo.

15 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, el cual es

2-furan-2-il-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,

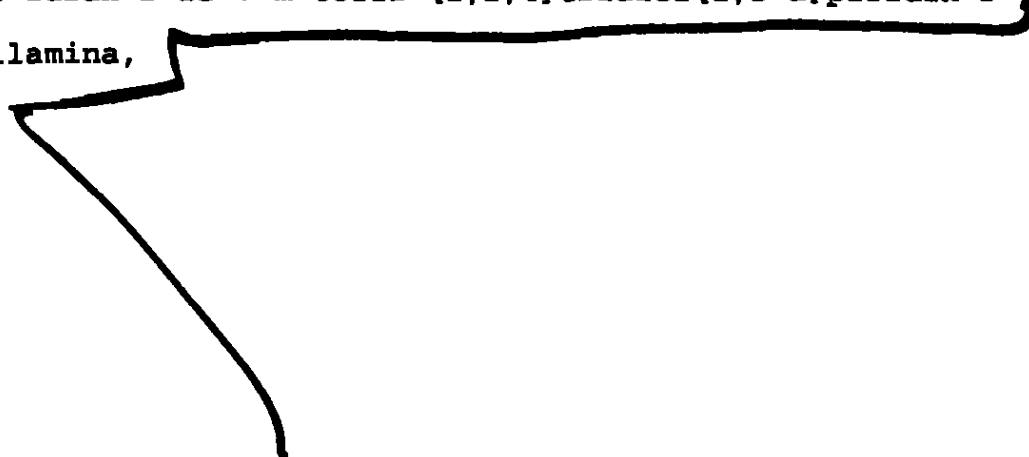
20 2-furan-2-il-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,

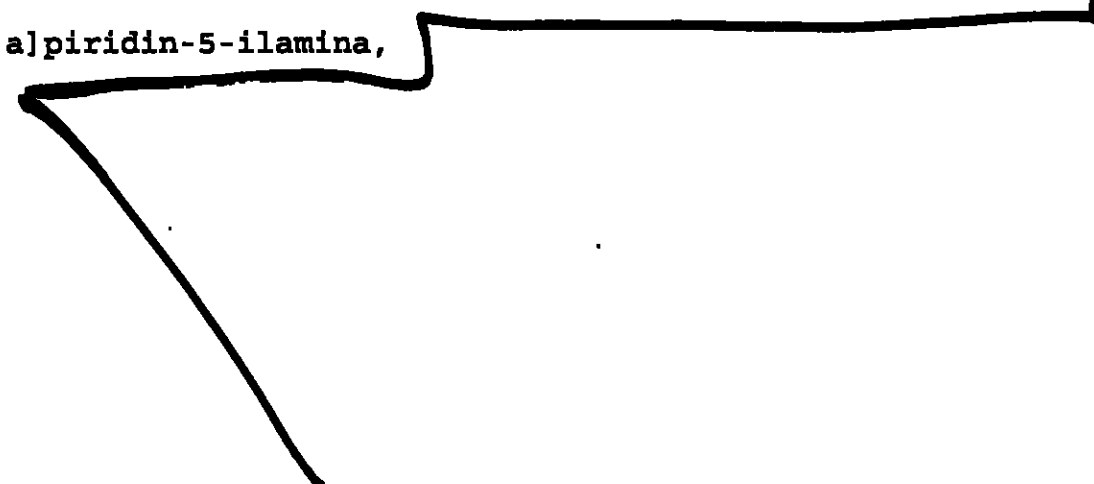
2-furan-2-il-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,

7-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,

25 7-(3,5-dicloro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,

7-(4-cloro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,

- 2-furan-2-il-7-(2-metil-piridin-4-il) - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
7-(2-etil-piridin-4-il) -2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
5. 2-furan-2-il-7-(2-propil-piridin-4-il) - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
2-furan-2-il-7-(2-isopropil-piridin-4-il) - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
7-(4-fluoro-fenil) -2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
10 2-furan-2-il-7-(1-oxi-piridin-4-il) - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
5-amino-2-furan-2-il-7-piridin-4-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-6-carbonitrilo,
15 7-(3-amino-fenil) -2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
7-(3,4-dimetoxi-fenil) -2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
7-(3,4-dicloro-fenil) -2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
20 7-(3-fluoro-fenil) -2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
1-[3-(5-amino-2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-7-il)-fenil] -etanona,
25 7-(2-fluoro-fenil) -2-furan-2-il- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
2-furan-2-il-7-m-tolil- [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 

- 2-furan-2-il-7-(4-metilsulfanil-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 2-furan-2-il-7-tiofen-3-il - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 5 2-furan-2-il-7-(3-trifluorometil-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 2-furan-2-il-7-(3-metoksi-fenil) - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
- N-[3-(5-amino-2-furan-2-il-[1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-7-il)-fenil]-acetamida,
- 10 2-furan-2-il-7-(1H-indol-5-il) - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
- N-[4-(5-amino-2-furan-2-il-[1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-7-il)-2-metil-fenil]-acetamida,
- 15 2-furan-2-il-7-piperidin-1-il - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 2-furan-2-il-7-pirrolidin-1-il - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 2-furan-2-il-7-(4-metil-piperazin-1-il) - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 20 N7-(2-cloro-bencil)-2-furan-2-il - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5,7-diamina,
- 2-furan-2-il-N7-(2-metoksi-bencil) - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5,7-diamina,
- 25 2-furan-2-il-N7-(1-fenil-etil) - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5,7-diamina,
- 7-(5-butil-piridin-2-il)-2-furan-2-il - [1,2,4] triazol [1,5-a]piridin-5-ilamina,
- 

7-(2-fluoro-piridin-4-il)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,

7-(5-cloro-piridin-2-il)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina ó

5 2-furan-2-il-7-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es furilo substituido con metilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, el
10 cual es

7-(4-cloro-fenil)-2-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,

7-(3-metoxi-fenil)-2-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,

15 7-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,

N-{3-[5-amino-2-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-7-il]-fenil}-acetamida ó

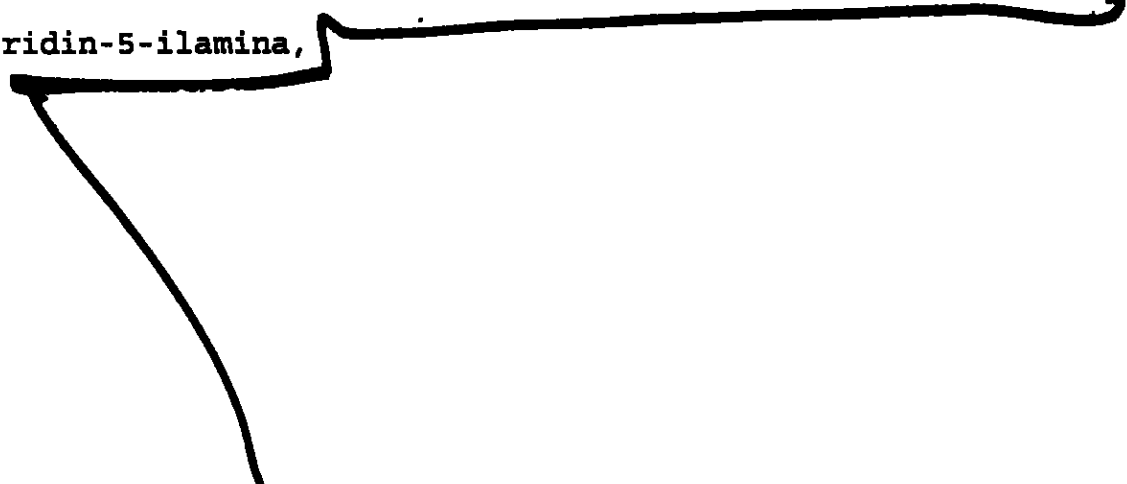
15 N-{4-[5-amino-2-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-7-il]-fenil}-acetamida.
20

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es piridin-2-ilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, el cual es

25 7-(4-fluoro-fenil)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,

7-(3-metoxi-fenil)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]pi-
ridin-5-ilamina,



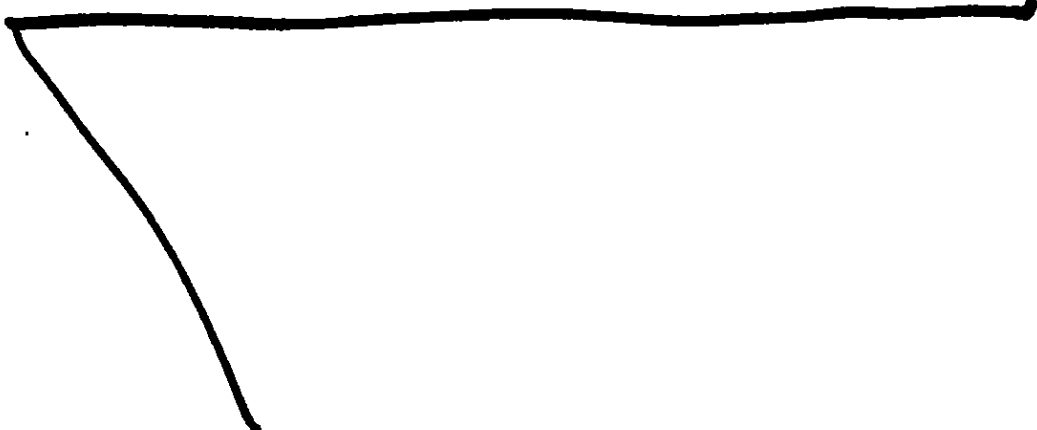
- 7-(3-amino-fenil)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
7-(2-etil-piridin-4-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
5 7-(2-metil-piridin-4-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
7-(5-etil-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
2,7-di-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
10 7-(5-cloro-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina o
7-(6-cloro-piridin-2-il)-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3,
15 en donde R¹ es 5,6-dihidro-furan-2-ilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10,
el cual es

- 7-(3,4-dicloro-fenil)-2-(4,5-dihidro-furan-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
20 2-(4,5-dihidro-furan-2-il)-7-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
2-(4,5-dihidro-furan-2-il)-7-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina,
2-(4,5-dihidro-furan-2-il)-7-m-tolil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina 6
25 2-(4,5-dihidro-furan-2-il)-7-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamina.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3,



en donde R¹ es pirazol-1-ilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, el cual es

2-pirazol-1-il-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-
5 5-ilamina.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁵ es un grupo amino substituido.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R¹ es fenilo.

10 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, el cual es

but-3-enil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina,

15 etil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina,

éster éflico del ácido (2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-carbámico,

N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-4-trifluorometil-benzamida,

20 2-(2-cloro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida,

2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida,

25 N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(2-trifluorometil-fenil)-acetamida,

N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida,

3-fenil-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-

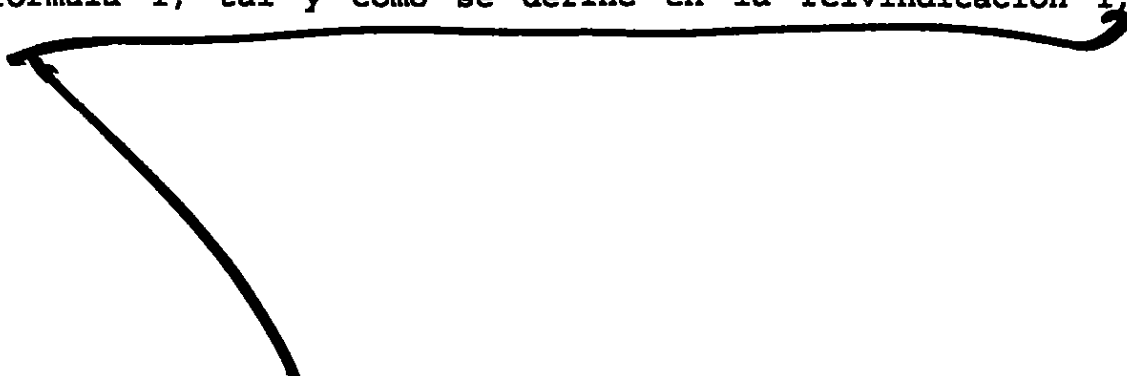
Se
debe
dejar

- a)piridin-5-il)-propionamida,
N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-o-tolil-acetamida,
2-(2-bromo-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]
5 triazol[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida,
2-(2-yodo-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol
[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida,
Éster terc-butílico del ácido 3-(2-fenil-7-piridin-4-il-
[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilcarbamoil)-propil]-
10 carbámico,
2-(2-cloro-fenil)-etil]-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]
triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina,
2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-(2-fenil-7-piridin-4-il-
[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-amina,
15 (2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-
(4-trifluorometil-bencil)-amina,
(3-fenil-propil)-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol
[1,5-a]piridin-5-il)-amina ó
dietil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]
20 piridin-5-il)-amina.

17. Un medicamento que contiene uno o más compuestos, tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

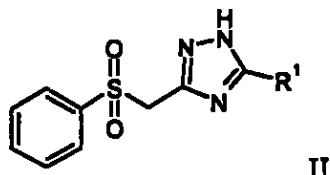
18. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 17
25 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de adenosina.

19. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, tal y como se define en la reivindicación 1,

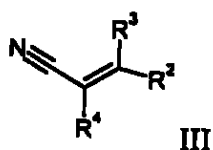


donde dicho proceso comprende

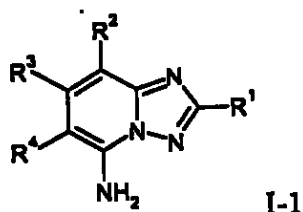
a) la reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



10 para dar un compuesto de fórmula



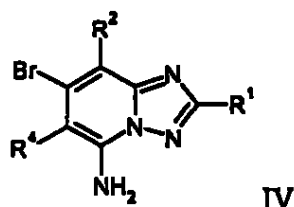
15 en donde R¹-R⁴ tienen los significados dados anteriormente,
6

b) la substitución de uno o dos átomos de hidrógeno del grupo amino en la fórmula I-1 por R, el cual es alquilo inferior, fenilo, bencilo, -CO-alquilo inferior, -CO-alcoxi inferior, -alquenilo inferior, -CO(CH₂)_n-fenilo o -COO(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo de fenilo se encuentra sustituido de forma opcional por CF₃, alcoxi inferior, halógeno o alquilo inferior, -CO(CH₂)₃-NHCO-alcoxi inferior, -(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo de fenilo se encuentra sustituido de forma opcional por alcoxi inferior, CF₃ o halógeno.

20

25

c) la reacción de un compuesto de fórmula



5 con un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula I-1, en donde R^1 - R^4 tienen los significados dados anteriormente, o

10 d) la modificación de uno o más substituyentes R^1 - R^5 dentro de las definiciones dadas anteriormente, y

si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, siempre que se prepare por un proceso tal y como se reivindica en la reivindicación 18 o por un método equivalente.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 útil para la elaboración de los medicamentos correspondientes para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de adenosina.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 útil para la elaboración de los medicamentos correspondientes para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de adenosina

A_{2A} .

Nota:

los fotos

159 Tarjeta archivo propietarios

160 " " temático,

fueron retirados para archivo.

~~Noviembre 17, 2000~~

El folio 137 y el 138, fueron retirados,
para publicación. = Extracto p' publicación.

Noviembre 2000

157

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DE MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

HACE CONSTAR

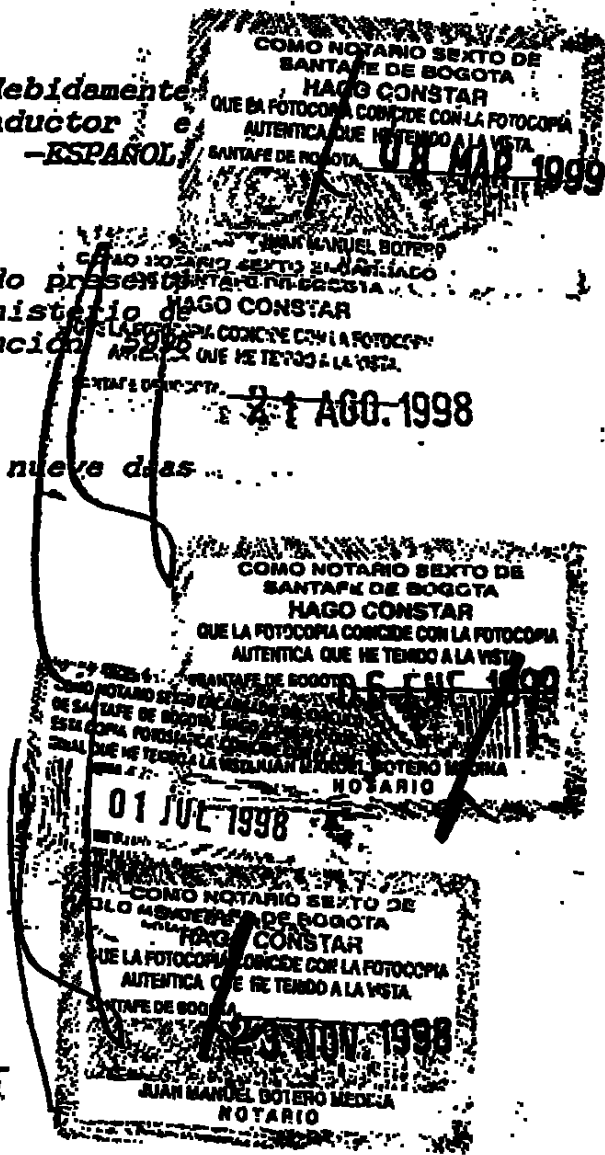
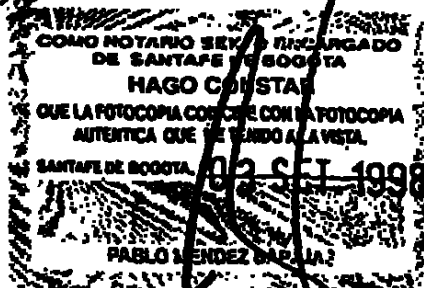
Que el señor Gabriel Rueda, se encuentra debidamente
registrado ante este Ministerio, como traductor e
intérprete oficial para los idiomas INGLES -ESPAÑOL,
ESPAÑOL - INGLES.

Para efectos de ésta certificación el interesado presentó
copia autenticada de la certificación del Ministerio de
Justicia acerca de la vigencia de la resolución
1982.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los diez y nueve días
(19) del mes de diciembre de 1994.

Neilson Sánchez Torres
Jefe Área de Legalizaciones

NST/gtm.





Ministerio de Justicia y del Derecho

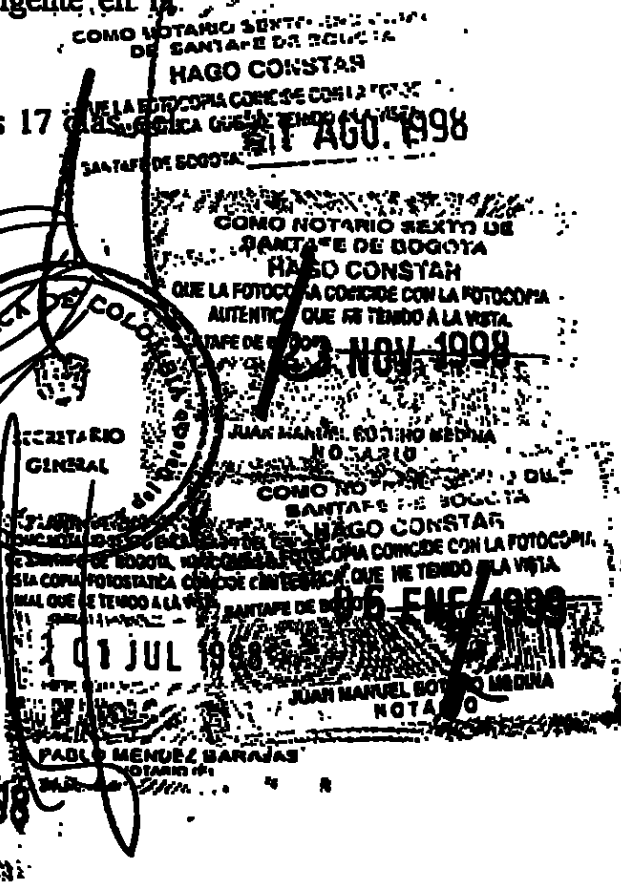
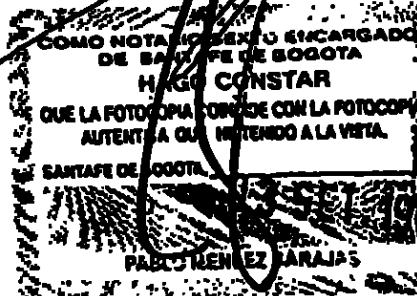
EL SECRETARIO GENERAL DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA Y DEL DERECHO

CERTIFICA:

Que por Resolución 5996 del 29 de noviembre de 1982, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los idiomas INGLÉS-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLÉS a GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con la cédula de ciudadanía No. 17.124.145 expedida en Bogotá. Que dicha resolución se encuentra vigente en la fecha.

A solicitud del interesado, en Santafé de Bogotá D.C., a los 17 días mes de noviembre de 1994.

JORGE LUIS SARDAL SARDAL



163 159

TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFE DE BOGOTA
SECRETARIA GENERAL

LA SUSCRITA SECRETARIA DEL H. TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL
DE SANTAFE DE BOGOTA,

CERTIFICA:

que el Acuerdo No. 183 de diciembre 3 de 1982 emanado de esta Corporación, por medio del cual dió posesión al señor GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con Cédula de Ciudadanía número 17.124.145 de Bogotá, como TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL de los idiomas INGLES-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES, en virtud de la Resolución No. 5996, de 21 AGO. 1998 VIGENTE.

Se expide en Santafé de Bogotá D.C., a dieciseis (16) de noviembre de mil novecientos noventa y cuatro (1994).


MARIA INES RODRIGUEZ TORRES
SECRETARIA


COMO NOTARIO SEXTO DE
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENDIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 SET 1998
PABLO MENDEZ BARRAJO

CRM./

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENDIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 MAR 1999
JUAN MANUEL BOTERO
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENDIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 01 JUL 1998
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENDIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 23 NOV 1998
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

149 Hoffman
20460
160

F. Hoffmann-La Roche AG. C-20460

REF: LLC-065-2000. La presente es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción es elaborada por Gabriel Rueda Chadid (Traductor Oficial).

OFICINA EUROPEA DE PATENTES

CERTIFICADO

Los documentos adjuntos son fiel copia de la solicitud de patente Europea según la descripción que aparece en la siguiente página, presentada originalmente.

No. de Solicitud de la Patente 99117578.7

El Presidente de la Oficina Europea de Patentes

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

(Firmado)

LA HAYA, 19 / 07 / 00


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-87
MINISTERIO DE JUSTICIA

161

OFICINA EUROPEA DE PATENTES

Solicitud No.: 99117578.7
Fecha de Presentación: 06 / 09 / 99

Solicitante:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.
4070 Basel
SWITZERLAND

Título del Invento:
Derivados de la Aminotriazolopiridina

Clasificación Internacional de la Patente:

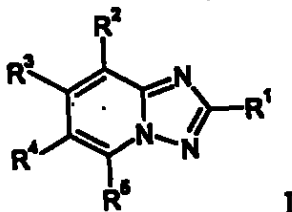
Estados Contratantes Designados en la Fecha de la
Presentación:

AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE

G
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 3884 DE NOV. 29-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

166
162

1. Un compuesto que tiene la siguiente formula general



donde

R¹ es fur-2ilo, alqueno de cadena corta-fur-2-ilo, benzofur-2ilo, tiofen-2-ilo, tiazol-2ilo, pirrol-2ilo, piridin-2-ilo, piridin-4ilo, tetrahidrofuran-2ilo, 1H-indol-3ilo o fenilo, sustituidos opcionalmente por uno o dos sustitutos que son alquilo de cadena corta, hidroxialquilo de cadena corta, halógeno, hidroxilo o alcoxi de cadena corta;

R² y R⁴ son independientemente el uno del otro hidrógeno o ciano;

R³ es hidrógeno, halógeno, piridin-4ilo, piridin-3ilo, piridin-2ilo, sustituidos opcionalmente por alquilo de cadena corta, halógeno o un grupo oxi; o fenilo, sustituido opcionalmente por halógeno o CFs;

R⁵ es -NR₂, donde R puede ser igual o distinto siendo hidrógeno, alquilo de cadena corta, fenilo, benzilo, -CO-alquilo de cadena corta, -CO-alcoxi de cadena corta, alqueno de cadena corta, -CO(CH₂)_n-fenilo o -COO(CH₂)_n-fenilo, donde el anillo de fenilo se sustituye

167
163

opcionalmente por CF₃. alcoxí de cadena corta, halógeno o alquilo de cadena corta, -CO(CH₂)₃-NHCO-alcoxí de cadena corta, -(CH₂)_n-fenilo, donde el anillo de fenilo se sustituye opcionalmente por alcoxí de cadena corta, CF₃ o halógeno, o -(CH₂)_n-isoindolo-1,3-diona;

R es hidrógeno, alquilo de cadena corta, fenilo o benzilo y

n es 0 - 4

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R⁵ es amino insustituido.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, el cual es

2-furan-2-il-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;

2-furan-2-il-7-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;

2-furan-2-il-7-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;

7-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;

7-(3,5-dicloro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;

7-(4-cloro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;

2-furan-2-il-7-(2-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;
7-(2-etil-piridin-4-il)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;
2-furan-2-il-7-(2-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;
2-furan-2-il-2-(2-isopropil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;
7-(4-fluoro-fenil)-2-furan-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;
2-furan-2-il-7-(1-oxi-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;
5-amino-2-furan-2-il-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo;
2-(5-metil-furan-2-il)-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;
2-piridin-2-il-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina;
2,7-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamina.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R⁵ es un grupo amino sustituido.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, el cual es

but-3-enil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-amina,
etil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-amina,

(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-
 ester etilo del ácido carbámico
 N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-
 il)-4-trifluorometil-benzamida,
 2-(2-cloro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il)-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida,
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il)-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida,
 N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-
 il)-2-(2-trifluorometil-fenil)-acetamida,
 3-fenil-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-
 a]piridin-5-il)-propionamida,
 N-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-
 il)-2-o-tolil-acetamida,
 2-(2-bromo-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida,
 2-(2-yodo-fenil)-N-(2-fenil-7-piridin-4-il-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida,
 3-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-
 ilcarbamoil)-propil]-ester tert-butilo del ácido carbámico,
 2-(2-cloro-fenil)-etil]-(2-fenil-7-piridin-4-il-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-amina,
 2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-(2-fenil-7-piridin-4-il-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-amina,
 (2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-
 (4-trifluorometil-benzil)-amina,
 (3-fenil-propil)-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-
 a]piridin-5-il)-amina o
 dietil-(2-fenil-7-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-
 5-il)-amina.

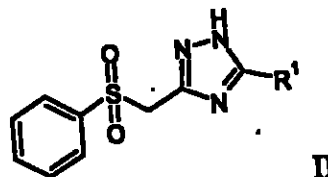
6. Un medicamento que contiene uno o más compuestos según se reivindicó en una de las reivindicaciones 1-5 y sus excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 6 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de la adenosina.

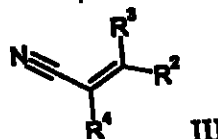
8. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 6 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de la adenosina A_{2A}.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de la formula I según se define en la reivindicación 1, donde el proceso comprende:

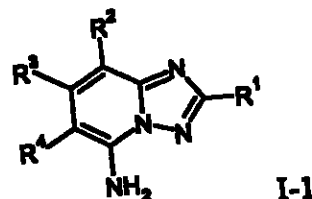
a) reacción de un compuesto de la formula



con un compuesto de la formula



hasta lograr un compuesto de la formula

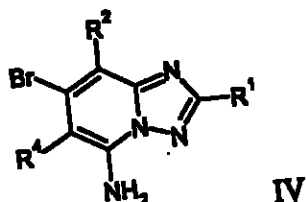


donde R¹-R⁴ tienen el significado dado en la reivindicación 1. o

125
167

b) la sustitución de uno o dos átomos de hidrógeno del grupo amino en la formula I-1 por R, el cual es alquilo de cadena corta, fenilo, benzilo, -CO-alquilo de cadena corta, -CO-alcoxi de cadena corta, -alquenilo de cadena corta, -CO(CH₂)_n-fenilo o -COO(CH₂)_n-fenilo, donde el anillo de fenilo es sustituido opcionalmente por CF₃, alcoxi de cadena corta, halógeno o alquilo de cadena corta, -(CO)CH₂)₃-NHCO-alcoxi de cadena corta, -(CH₂)_n-fenilo, donde el anillo de fenilo es sustituido opcionalmente por alcoxi de cadena corta, CF₃ o halógeno, o -(CH₂)_n-isoindolo-1,3-diona;

c) reacción de un compuesto de la formula



con un compuesto de la formula



hasta lograr un compuesto de la formula I-1, donde R¹-R⁴ tienen los significados que aparecen en la reivindicación 1,
o

d) modificación de uno o mas sustitutos R₁-R⁵ dentro de las definiciones dadas anteriormente, y

si se desea, se transforman los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

172
168

10. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, siempre y cuando se prepare según un proceso reivindicado en la reivindicación 9 o aplicando un método equivalente.

11. El uso de un compuesto en una de las reivindicaciones 1-5 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de la adenosina o para la elaboración de medicamentos correspondientes.

12. El uso de un compuesto en una de las reivindicaciones 1-5 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de la adenosina A_{2A} o para la elaboración de los medicamentos correspondientes.

13. La invención descrita anteriormente.

La anterior es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción fue realizada por GABRIEL RUEDA CHADID (Traductor Oficial). Resolución 5996 del Minjusticia, por lo cual estampo mi Sello y Firmo.

Santafé de Bogotá D.C., Agosto 15 del 2000.


GABRIEL RUEDA CHADID
C. TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-87
MINISTERIO DE JUSTICIA

**Europäisches
Patentamt****European
Patent Office****Office européen
des brevets**133
169**Bescheinigung****Certificate****Attestation**

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°**99117578.7**

Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE,
LA HAYE, LE

19/07/00**EPA/EPO/OEB Form 1014 - 02.91**



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

134
170

**Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: **99117578.7**

Anmeldetag:
Date of filing:
Date de dépôt: **06/09/99**

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
4070 Basel
SWITZERLAND**

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Aminotriazolopyridine derivatives

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

/

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LU/LA/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

F. Hoffmann-La Roche AG, CH-4070 Basle, Switzerland

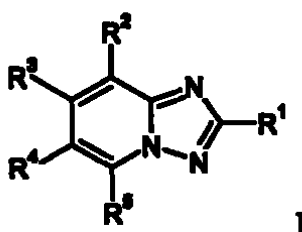
case 20460

EPO-Munich
52

06. Sep. 1999

Aminotriazolopyridine derivatives

The present invention relates to compounds of the general formula



5

wherein

- R¹** is fur-2-yl, lower alkenyl fur-2-yl, benzofur-2-yl, thiophen-2-yl, thiazol-2-yl, pyrrol-2-yl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, tetrahydrofuran-2-yl, 1H-indol-3-yl or phenyl, optionally substituted by one or two substituents being lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, halogen, hydroxy or lower alkoxy;
- R² and R⁴** are independently from each other hydrogen or cyano;
- R³** is hydrogen, halogen, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, optionally substituted by lower alkyl, halogen or an oxy group; or phenyl, optionally substituted by halogen or CF₃;
- R⁵** is -NR₂, wherein R may be the same or different and is hydrogen, lower alkyl, phenyl, benzyl, -CO-lower alkyl, -CO-lower alkoxy, -lower alkenyl, -CO(CH₂)_n-phenyl or -COO(CH₂)_n-phenyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by CF₃, lower alkoxy, halogen or lower alkyl, -CO(CH₂)₃-NHCO-lower alkoxy,

10

15

Pop/02.09.1999

- 2 -

$-(CH_2)_n$ -phenyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by lower alkoxy, CF_3 or halogen, or $-(CH_2)_n$ -isoindole-1,3-dione;

R is hydrogen, lower alkyl, phenyl or benzyl and

n is 0 - 4

5 and to their pharmaceutically acceptable salts.

It has surprisingly been found that the compounds of general formula I are adenosine receptor ligands.

Adenosine modulates a wide range of physiological functions by interacting with specific cell surface receptors. The potential of adenosine receptors as drug targets was first
10 reviewed in 1982. Adenosine is related both structurally and metabolically to the bioactive nucleotides adenosine triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP) and cyclic adenosine monophosphate (cAMP); to the biochemical methylating agent S-adenosyl-L-methione (SAM); and structurally to the coenzymes NAD, FAD and coenzym A; and to RNA. Together adenosine and these related compounds are
15 important in the regulation of many aspects of cellular metabolism and in the modulation of different central nervous system activities.

The receptors for adenosine have been classified as A_1 , A_{2A} , A_{2B} and A_3 receptors, belonging to the family of G protein-coupled receptors. Activation of adenosine receptors by adenosine initiates signal transduction mechanism. These mechanisms are dependent
20 on the receptor associated G protein. Each of the adenosine receptor subtypes has been classically characterised by the adenylate cyclase effector system, which utilises cAMP as a second messenger. The A_1 and A_3 receptors, coupled with G_i proteins inhibit adenylate cyclase, leading to a decrease in cellular cAMP levels, while A_{2A} and A_{2B} receptors couple to G_s proteins and activate adenylate cyclase, leading to an increase in cellular cAMP levels. It
25 is known that the A_1 receptor system include the activation of phospholipase C and modulation of both potassium and calcium ion channels. The A_3 subtype, in addition to its association with adenylate cyclase, also stimulates phospholipase C and so activates calcium ion channels.

The A_1 receptor (326-328 amino acids) was cloned from various species (canine,
30 human, rat, dog, chick, bovine, guinea-pig) with 90-95% sequence identify among the mammalian species. The A_{2A} receptor (409-412 amino acids) was cloned from canine, rat, human, guinea pig and mouse. The A_{2B} receptor (332 amino acids) was cloned from human and mouse with 45% homology of human A_{2B} with human A_1 and A_{2A} receptors.

726
172

- 3 -

The A₃ receptor (317-320 amino acids) was cloned from human, rat, dog, rabbit and sheep.

The A₁ and A_{2A} receptor subtypes are proposed to play complementary roles in adenosine's regulation of the energy supply. Adenosine, which is a metabolic product of ATP, diffuses from the cell and acts locally to activate adenosine receptors to decrease the oxygen demand (A₁) or increase the oxygen supply (A_{2A}) and so reinstate the balance of energy supply: demand within the tissue. The actions of both subtypes is to increase the amount of available oxygen to tissue and to protect cells against damage caused by a short term imbalance of oxygen. One of the important functions of endogenous adenosine is preventing damage during traumas such as hypoxia, ischaemia, hypotension and seizure activity.

Furthermore, it is known that the binding of the adenosine receptor agonist to mast cells expressing the rat A₃ receptor resulted in increased inositol triphosphate and intracellular calcium concentrations, which potentiated antigen induced secretion of inflammatory mediators. Therefore, the A₃ receptor plays a role in mediating asthmatic attacks and other allergic responses.

Adenosine is also a neuromodulator, possessing global importance in the modulation of molecular mechanisms underlying many aspects of physiological brain function by mediating central inhibitory effects. An increase in neurotransmitter release follows traumas such as hypoxia, ischaemia and seizures. These neurotransmitters are ultimately responsible for neural degeneration and neural death, which causes brain damage or death of the individual. The adenosine A₁ agonists which mimic the central inhibitory effects of adenosine may therefore be useful as neuroprotective agents. Adenosine has been proposed as an endogenous anticonvulsant agent, inhibiting glutamate release from excitatory neurons and inhibiting neuronal firing. Adenosine agonists therefore may be used as antiepileptic agents. Adenosine antagonists stimulate the activity of the CNS and have proven to be effective as cognition enhancers. Selective A_{2A}-antagonists have therapeutic potential in the treatment of various forms of dementia, for example in Alzheimer's disease and are useful as neuroprotective agents. Adenosine A₂-receptor antagonists inhibit the release of dopamine from central synaptic terminals and reduce locomotor activity and consequently improve Parkinsonian symptoms. The central activities of adenosine are also implicated in the molecular mechanism underlying sedation, hypnosis, schizophrenia, anxiety, pain, respiration, depression and substance abuse. Drugs acting at adenosine receptors therefore have therapeutic potential as sedatives, muscle relaxants, antipsychotics, anxiolytics, analgesics, respiratory stimulants and antidepressants.

- 4 -

An important role for adenosine in the cardiovascular system is as a cardioprotective agent. Levels of endogenous adenosine increase in response to ischaemia and hypoxia, and protect cardiac tissue during and after trauma (preconditioning). Adenosine agonists thus have potential as cardioprotective agents.

5 Adenosine modulates many aspects of renal function, including renin release, glomerular filtration rate and renal blood flow. Compounds, which antagonise the renal affects of adenosine, have potential as renal protective agents. Furthermore, adenosine A_3 and/or A_{2B} antagonists may be useful in the treatment of asthma and other allergic responses.

10 Numerous documents describe the current knowledge on adenosine receptors, for example the following publications:

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641,

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845,

15 J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133,

J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721,

J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171,

Arch. Pharm. Med. Chem., 332, 39-41, (1999)

20 Objects of the present invention are compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts per se and as pharmaceutically active substances, their manufacture, medicaments based on a compound in accordance with the invention and their production as well as the use of compounds of formula I in the control or prevention of illnesses based on the modulation of the adenosine system, such as Alzheimer's disease,
25 Parkinson's disease, neuroprotection, schizophrenia, anxiety, pain, respiration deficits, depression, asthma, allergic responses, hypoxia, ischaemia, seizure and substance abuse. Furthermore, compounds of the present invention may be useful as sedatives, muscle relaxants, antipsychotics, antiepileptics, anticonvulsants and cardioprotective agents. The most preferred indications in accordance with the present invention are those, which base
30 on the A_{2A} receptor antagonistic activity and which include disorders of the central

- 5 -

nervous system, for example the treatment or prevention of certain depressive disorders, neuroprotection and Parkinson's disease.

As used herein, the term "lower alkyl" denotes a saturated straight- or branched-chain alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, i-butyl, 2-butyl, t-butyl and the like. Preferred lower alkyl groups are groups with 1 - 4 carbon atoms.

As used herein, the term "lower alkenyl" denotes a unsaturated straight- or branched-chain alkyl group containing from 2 to 6 carbon atoms, for example, ethylen, propylen, isopropylen, n-butylen, i-butylen, 2-butylen, t-butylen and the like. Preferred lower alkyl groups are groups with 2 - 4 carbon atoms.

The term "cycloalkyl" denotes a saturated carbocyclic group, containing 3 - 6 carbon atoms.

The term "halogen" denotes chlorine, iodine, fluorine and bromine.

The term "lower alkoxy" denotes a group wherein the alkyl residues is as defined above, and which is attached via an oxygen atom.

The term "pharmaceutically acceptable acid addition salts" embraces salts with inorganic and organic acids, such as hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, citric acid, formic acid, fumaric acid, maleic acid, acetic acid, succinic acid, tartaric acid, methane-sulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like.

Exemplary preferred compounds, showing selective activity on the A_{2A} receptor, are compounds of formula I, wherein R³ is an unsubstituted amino group, for example the following compounds:

2-Furan-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;

2-Furan-2-yl-7-pyridin-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;

25 2-Furan-2-yl-7-pyridin-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;

7-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;

7-(3,5-Dichloro-phenyl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;

7-(4-Chloro-phenyl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;

2-Furan-2-yl-7-(2-methyl-pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;

- 6 -

- 7-(2-Ethyl-pyridin-4-yl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
2-Furan-2-yl-7-(2-propyl-pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine
2-Furan-2-yl-7-(2-isopropyl-pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine
7-(4-Fluoro-phenyl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
5 2-Furan-2-yl-7-(1-oxy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
5-Amino-2-furan-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-carbonitrile;
2-(5-Methyl-furan-2-yl)-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
2-Pyridin-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine; and
2,7-Diphenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine.
- 10 Exemplary preferred compounds, showing selective activity on the A₃ receptor, are compounds of formula I, wherein R³ is a substituted amino group, for example the following compounds:
- But-3-enyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine;
Ethyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine;
15 (2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-carbamic acid ethyl ester;
N-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-4-trifluoromethyl-benzamide;
2-(2-Chloro-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide;
20 2-(2,4-Dichloro-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide;
N-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide;
N-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide;
25 3-Phenyl-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-propionamide;

174

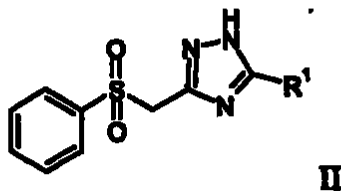
- 7 -

- N-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-o-tolyl-acetamide;
- 2-(2-Bromo-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide;
- 2-(2-Iodo-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide;
- 5 3-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylcarbamoyl)-propyl-carbamic acid tert-butyl ester;
- 2-(2-Chloro-phenyl)-ethyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine;
- 10 2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine;
- (2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amine;
- (3-Phenyl-propyl)-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine;
- 15 Diethyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine;

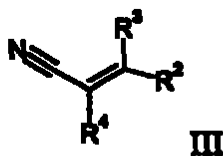
The present compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts can be prepared by methods known in the art, for example, by processes described below, which process comprises

a) reacting a compound of formula

20

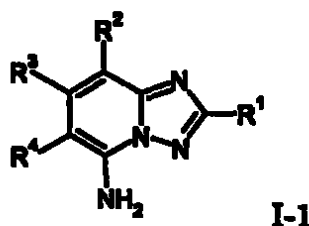


with a compound of formula



to a compound of formula

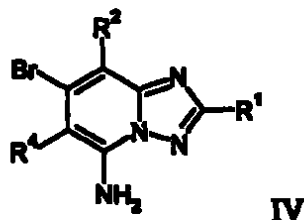
- 8 -



wherein R^1 - R^4 have the significances given above, or

- b) substituting one or two hydrogen atoms of the amino group in formula I-1 by R, which is lower alkyl, phenyl, benzyl, -CO-lower alkyl, -CO-lower alkoxy, -lower alkenyl, -CO(CH₂)_n-phenyl or -COO(CH₂)_n-phenyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by CF₃, lower alkoxy, halogen or lower alkyl, -CO(CH₂)₃-NHCO-lower alkoxy, -(CH₂)_n-phenyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by lower alkoxy, CF₃ or halogen, or -(CH₂)_n-isoindole-1,3-dione;

- c) reacting a compound of formula



with a compound of formula



to a compound of formula I-1, wherein R^1 - R^4 have the significances given above, or

- d) modifying one or more substituents R^1 - R^5 within the definitions given above,

and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

- In accordance with process variant a) to a boiling suspension of sodiumhydride and THF is added a mixture of compounds of formula II and III, for example 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-(4-pyridinyl)-2-propenenitrile or 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and (E)-3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-acrylonitril. The reaction is carried out at boiling temperature.

- 9 -

The substitution of one or two hydrogen atoms of the amino group in formula I-1 by R, wherein R has the significance given above, is carried out by conventional methods, for example with corresponding acetyl- or benzoyl chlorides.

5 A further method for the preparation of compounds of formula I is described in process variant c). In accordance with this method, a mixture of a compound of formula IV, for example 7-bromo-2-phenyl-[1,2,4]pyridin-5-ylamine and of a compound of formula V, for example p-tolyl-boronic acid, is treated with tetrakis-(triphenylphosphine)palladium and heated to about 90°C. The reaction is carried out in the presence of a base, for example in Na₂CO₃, Cs₂CO₃ or triethylamine.

10 The salt formation is effected at room temperatures in accordance with methods which are known per se and which are familiar to any person skilled in the art. Not only salts with inorganic acids, but also salts with organic acids came into consideration. Hydrochlorides, hydrobromides, sulphates, nitrates, citrate, acetates, maleates, succinates, methan-sulphonates, p-toluenesulphonates and the like are examples of such salts.

15 In Examples 1 – 91 and in the following schemes 1 and 2 the preparation of compounds of formula I is described in more detail.

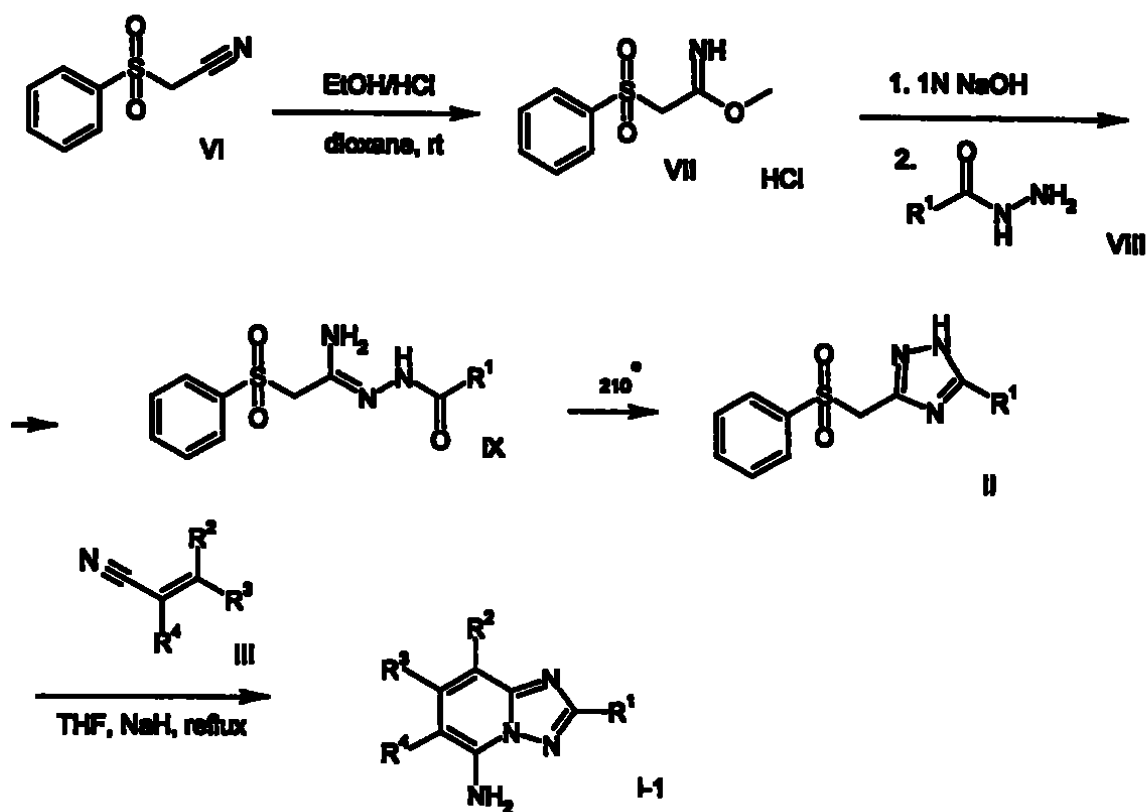
The starting materials of formulae III, V, VI, VIII and X are known compounds or may be prepared according to methods known in the art.

20

25

- 10 -

Scheme 1



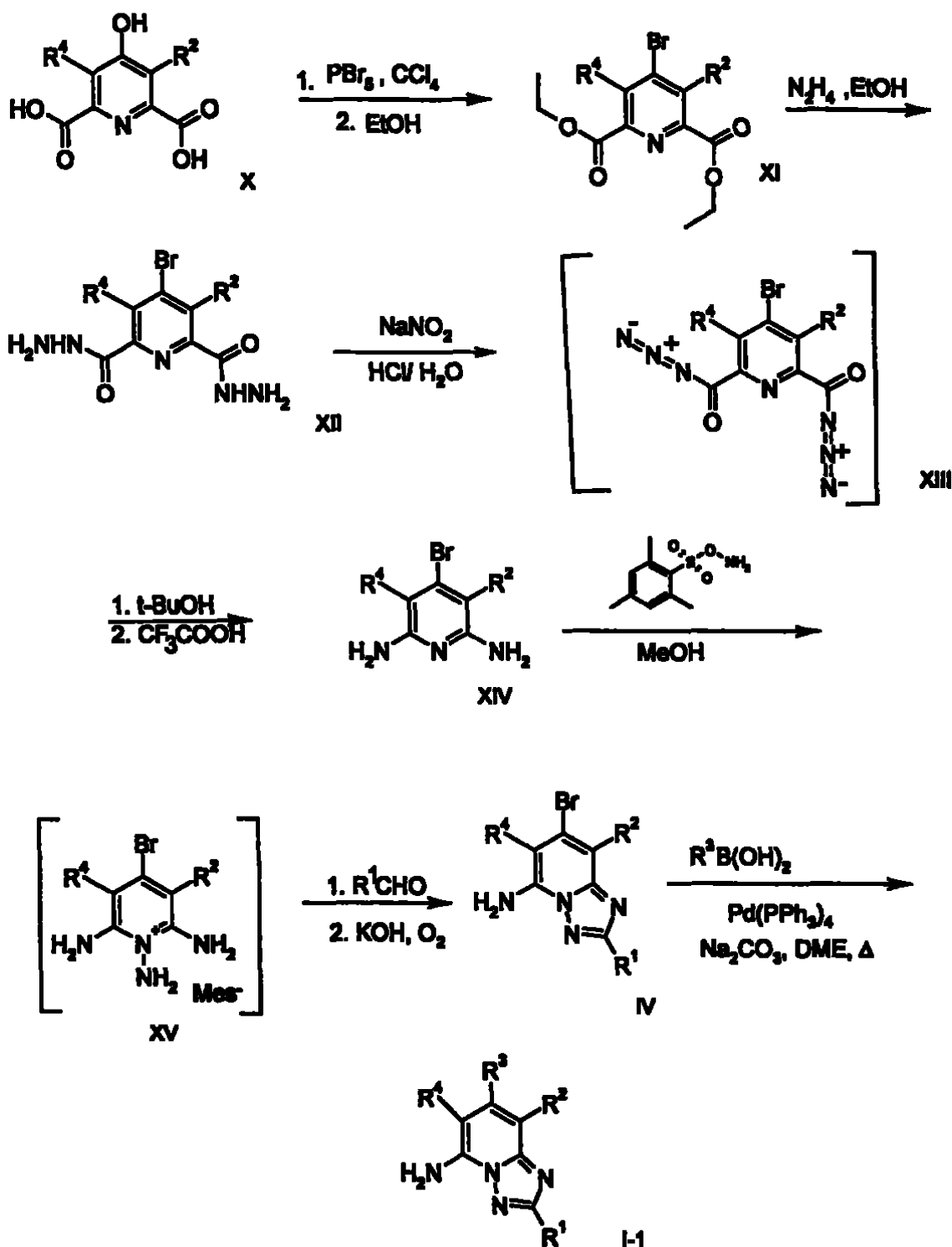
The meaning of the substituents $\text{R}^1 - \text{R}^4$ is given above.

5

10

- 11 -

Scheme 2



The compounds of formula I and their pharmaceutically usable addition salts possess valuable pharmacological properties. Specifically, it has been found that the compounds of the present invention are adenosine receptor ligands.

The compounds were investigated in accordance with the tests given hereinafter.

- 12 -

Human adenosine A₁ receptor

The human adenosine A₁ receptor was recombinantly expressed in chinese hamster ovary (CHO) cells using the semliki forest virus expression system. Cells were harvested, washed twice by centrifugation, homogenised and again washed by centrifugation. The
5 final washed membrane pellet was suspended in a Tris (50mM) buffer containing 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂ and 10mM MgCl₂ (pH 7.4) (buffer A). The [³H]-DPCPX ([propyl-³H]8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine); 0.6nM) binding assay was carried out in 96-well plates in the presence of 2.5ug of membrane protein, 0.5mg of Ysi-poly-l-lysine SPA beads and 0.1U adenosine deaminase in a final volume of 200ul of buffer A. Non-
10 specific binding was defined using xanthine amine congener (XAC; 2uM). Compounds were tested at 10 concentrations from 10uM-0.3nM. All assays were conducted in duplicate and repeated at least two times. Assay plates were incubated for 1 hour at room temperature before centrifugation and then bound ligand determined using a Packard Topcount scintillation counter. IC₅₀ values were calculated using a non-linear curve fitting
15 program and Ki values calculated using the Cheng-Prussoff equation.

Human adenosine A_{2A} receptor

The human adenosine A_{2A} receptor was recombinantly expressed in chinese hamster ovary (CHO) cells using the semliki forest virus expression system. Cells were harvested, washed twice by centrifugation, homogenised and again washed by centrifugation. The
20 final washed membrane pellet was suspended in a Tris (50mM) buffer containing 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂ and 10mM MgCl₂ (pH 7.4) (buffer A). The [³H]-SCH-58261 (Dionisotti et al., 1997, Br J Pharmacol 121, 353; 1nM) binding assay was carried out in 96-well plates in the presence of 2.5ug of membrane protein, 0.5mg of Ysi-poly-l-lysine SPA beads and 0.1U adenosine deaminase in a final volume of 200ul of buffer A. Non-
25 specific binding was defined using xanthine amine congener (XAC; 2uM). Compounds were tested at 10 concentrations from 10uM-0.3nM. All assays were conducted in duplicate and repeated at least two times. Assay plates were incubated for 1 hour at room temperature before centrifugation and then bound ligand determined using a Packard Topcount scintillation counter. IC₅₀ values were calculated using a non-linear curve fitting
30 program and Ki values calculated using the Cheng-Prussoff equation.

Human adenosine A₃ receptor

The human adenosine A₃ receptor was recombinantly expressed in chinese hamster ovary (CHO) cells using the semliki forest virus expression system. Cells were harvested, washed twice by centrifugation, homogenised and again washed by centrifugation. The
35 final washed membrane pellet was suspended in a Tris (50mM) buffer containing 120mM

- 13 -

NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂ and 10mM MgCl₂ (pH 7.4) (buffer A). The [¹²⁵I]-AB-MECA ([N(6)-(4-amino-3-iodobenzyl)-5'-N-methylcarbamoyl-adenosine] ;0.05nM) binding assay was carried out in 96-well plates in the presence of 20ug of membrane protein and 0.1U adenosine deaminase in a final volume of 200ul of buffer A. Non-specific binding was defined using xanthine amine congener (XAC; 2uM). Compounds were tested at 10 concentrations from 10uM-0.3nM. All assays were conducted in duplicate and repeated at least two times. Assay plates were incubated for 1hour at room temperature before filtration through Whatman Unifilter GF/C 96-well filter plates (preincubated with 0.3% polyethyleneimine). Filters were washed 3 times with 0.3ml of cold (4°C) Tris (50mM)-NaCl (120mM) buffer (pH 7.4). Microscint 40 scintillation fluid (50ul) was added to each well and the wells sealed. After gentle shaking for 20min, plates were counted on a Packard Topcount scintillation counter. IC₅₀ values were calculated using a non-linear curve fitting program and Ki values calculated using the Cheng-Prussoff equation.

In accordance with the invention, it has been shown that compounds of formula I have a high affinity toward the A_{2A} or A₃ receptor. In detail, it has been found, that compounds of formula I in which R⁵ is an unsubstituted amino group, show selectivity for the A_{2A} receptor and compounds, in which the amino group in R⁵ is substituted by one or two substituents as described in formula I, have selectivity toward the A₃ receptor.

The preferred compounds, in which R⁵ is an amino group, have an IC₅₀ value of less than 400 nM in the human A_{2A} binding and a good selectivity to the A₁ and A₃ human binding.

Furthermore, preferred compounds, in which the amino group in R⁵ is substituted by one or two substituents, have an IC₅₀ value of less than 400 nM in the human A₃ binding and a good selectivity to the human A₁ and human A_{2A} binding.

For example, the compound of example 8 has an IC₅₀ value on the A_{2A} receptor of 8,7 nM, on the A₁ receptor of 378 nM and on the A₃ of 88 nM. Furthermore, the compound of example 47 has an IC₅₀ value of 480 nM on the human A_{2A} receptor, of 80 nM on the human A₁ receptor and of 8 nM on the human A₃ receptor.

The compounds of formula I and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula I can be used as medicaments, e.g. in the form of pharmaceutical preparations. The pharmaceutical preparations can be administered orally, e.g. in the form of tablets, coated tablets, dragées, hard and soft gelatine capsules, solutions, emulsions or suspensions. The administration can, however, also be effected rectally, e.g. in the form of suppositories, parenterally, e.g. in the form of injection solutions.

- 14 -

The compounds of formula I can be processed with pharmaceutically inert, inorganic or organic carriers for the production of pharmaceutical preparations. Lactose, corn starch or derivatives thereof, talc, stearic acids or its salts and the like can be used, for example, as such carriers for tablets, coated tablets, dragées and hard gelatine capsules.

- 5 Suitable carriers for soft gelatine capsules are, for example, vegetable oils, waxes, fats, semi-solid and liquid polyols and the like. Depending on the nature of the active substance no carriers are, however, usually required in the case of soft gelatine capsules. Suitable carriers for the production of solutions and syrups are, for example, water, polyols, glycerol, vegetable oil and the like. Suitable carriers for suppositories are, for example, natural or
10 hardened oils, waxes, fats, semi-liquid or liquid polyols and the like.

The pharmaceutical preparations can, moreover, contain preservatives, solubilizers, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, sweeteners, colorants, flavorants, salts for varying the osmotic pressure, buffers, masking agents or antioxidants. They can also contain still other therapeutically valuable substances.

- 15 Medicaments containing a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a therapeutically inert carrier are also an object of the present invention, as is a process for their production, which comprises bringing one or more compounds of formula I and/or pharmaceutically acceptable acid addition salts and, if desired, one or more other therapeutically valuable substances into a galenical administration form
20 together with one or more therapeutically inert carriers.

- In accordance with the invention compounds of formula I as well as their pharmaceutically acceptable salts are useful in the control or prevention of illnesses based on the adenosine receptor antagonistic activity, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neuroprotection, schizophrenia, anxiety, pain, respiration deficits, depression,
25 asthma, allergic responses, hypoxia, ischaemia, seizure and substance abuse. Furthermore, compounds of the present invention may be useful as sedatives, muscle relaxants, antipsychotics, antiepileptics, anticonvulsants and cardioprotective agents and for the production of corresponding medicaments.

- The most preferred indications in accordance with the present invention are those,
30 which include disorders of the central nervous system, for example the treatment or prevention of certain depressive disorders, neuroprotection and Parkinson's disease.

The dosage can vary within wide limits and will, of course, have to be adjusted to the individual requirements in each particular case. In the case of oral administration the dosage for adults can vary from about 0.01 mg to about 1000 mg per day of a compound

178

- 15 -

of general formula I or of the corresponding amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof. The daily dosage may be administered as single dose or in divided doses and, in addition, the upper limit can also be exceeded when this is found to be indicated.

Tablet Formulation (Wet Granulation)

5	Item	Ingredients	mg/tablet			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1.	Compound of formula I	5	25	100	500
	2.	Lactose Anhydrous DTG	125	105	30	150
	3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
10	4.	Microcrystalline Cellulose	30	30	30	150
	5.	Magnesium Stearate	1	1	1	1
		Total	167	167	167	831

Manufacturing Procedure

1. Mix items 1, 2, 3 and 4 and granulate with purified water.
- 15 2. Dry the granules at 50°C.
3. Pass the granules through suitable milling equipment.
4. Add item 5 and mix for three minutes; compress on a suitable press.

Capsule Formulation

20	Item	Ingredients	mg/capsule			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1.	Compound of formula I	5	25	100	500
	2.	Hydrous Lactose	159	123	148	---
	3.	Corn Starch	25	35	40	70
	4.	Talc	10	15	10	25
25	5.	Magnesium Stearate	1	2	2	5
		Total	200	200	300	600

Manufacturing Procedure

1. Mix items 1, 2 and 3 in a suitable mixer for 30 minutes.
2. Add items 4 and 5 and mix for 3 minutes.
- 30 3. Fill into a suitable capsule.

- 16 -

Example 1

2-Furan-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine**a) Furan-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide**

A suspension of 85.0g (0.32mol) 2-(phenylsulfonyl)-ethanimidic acid ethyl ester
5 hydrochloride in 700 ml chloroform was treated with 320 ml 1N aqueous sodium
hydroxide. 100 ml of a saturated aqueous sodiumbicarbonate solution was added and the
mixture was extracted with chloroform. The extracts were combined and dried with
sodium sulfate and the solvents were distilled off under reduced pressure. The resulting
colorless oil was stirred together with 42.6g (0.34mol) 2-furancarboxylic acid hydrazide in
10 600ml chloroform for 24 hours at 50°C. The resulting precipitate was filtered off and
dried. A quantitative yield of furan-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-
ethylidene)-hydrazide was obtained as pale crystals, mp. 195°C (decomposition), MS m/e
(%): 308 (M+H⁺, 100).

b) 3-Benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole

15 105g (0.34mol) Furan-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-
hydrazide were heated at 200°C for 20 minutes. The molten mass was then cooled,
dissolved in 250 ml hot ethanol and stirred overnight at room temperature. The
precipitated crystals were filtered off and dried to yield 65.7 g (66%) 3-
benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole as white crystals with mp. 185-
20 186°C, MS m/e (%): 290 (M+H⁺, 100).

c) 2-Furan-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

To a boiling suspension of 5.9g(0.12mol) sodiumhydride (55%) in 100 ml tetrahydrofuran
was slowly added over a period of 6 hours a mixture of 10.1g (0.035mol) 3-
benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 4.56g (0.035mol) 3-(4-
25 pyridinyl)-2-propenenitrile in 400 ml tetrahydrofuran. Boiling was continued for 15 hours
and then 50ml methanol were added at room temperature. Evaporation of the solvent and
chromatography on silicagel with dichloromethane/methanol 95/5 gave 1.3g (13%) 2-
furan-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine as yellow crystals with
mp. 294-296°C.

30

Example 2

2-Furan-2-yl-7-pyridin-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

- 17 -

The title compound, MS m/e (%): 277 (M^+ , 100), was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-(3-pyridinyl)-2-propenenitrile.

Example 3

5 2-Furan-2-yl-7-pyridin-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 278 ($M+H^+$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-(2-pyridinyl)-2-propenenitrile.

Example 4

10 7-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 412 (M^+ , 100), was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]acrylonitrile.

Example 5

15 7-(3,5-Dichloro-phenyl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

a) Mixture of (E)- and (Z)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-acrylonitrile

To a suspension of 0.68g (0.024mol) sodiumhydride in 20 ml tetrahydrofuran and 20 ml dimethylformamide were added 5.79g (0.017mol) (cyanomethyl)triphenylphosphonium chloride. After stirring for 1 hour at room temperature a solution of 3.00g (0.017mol) 3,5-dichlorobenzaldehyde in 3 ml tetrahydrofuran were added and stirring was continued for 15 hours. Then 2 ml methanol were added, the solvents were evaporated and the residue chromatographed on silicagel with ethylacetate/hexane 2/8 to yield 1.17g (35%) (E)- and (Z)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-acrylonitrile as white crystals. MS m/e (%): 197 (M^+ , 100).

25 b) The title compound, mp. 257-260°C and MS m/e (%): 345 ($M+H^+$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-(3,5-dichloro-phenyl)-acrylonitrile

Example 6

7-(4-Chloro-phenyl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

- 18 -

0.7g (0.015mol) sodiumhydride (55%) were added to a solution of 1.50g (0.005mol) 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole in 50 ml tetrahydrofuran. The mixture was refluxed and 0.85g (0.005mol) 3-(4-chlorophenyl)-2-propenenitrile in 30 ml tetrahydrofuran were added during aperiod of 5.5 hours. Boiling was continued for 30 minutes and then 20ml methanol were added at room temperature. Evaporation of the solvent and chromatography on silicagel with dichloromethane/methanol 99/1 gave 0.57g (35%) 7-(4-chloro-phenyl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine as pale crystals. MS m/e (%): 311 (M+H⁺, 100).

Example 7

10 2-Furan-2-yl-7-(2-methyl-pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, mp. 100-101°C and MS (EI) m/e (%): 291 (M⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and (E)-3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-acrylonitrile.

Example 8

15 7-(2-Ethyl-pyridin-4-yl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

a) (E)-3-(2-Ethyl-pyridin-4-yl)-acrylonitrile

To a suspension of 1.79g (0.041mol) sodiumhydride in 50 ml tetrahydrofurane and 50 ml dimethylformamide were added 13.9g (0.041mol) (cyanomethyl)triphenylphosphonium chloride. After sirring for 1 hour at room temperature a solution of 5.54g (0.041mol) 2-ethyl-4-pyridinecarboxaldehyde in 10 ml tetrahydrofuran were added and stirring was continued for 15 hours. Then 10 ml methanol were added, the solvents were evaporated and the residue chromatographed on aluminiumoxide with dichloromethane to yield 1.63g (25%) (E)-3-(2-ethyl-pyridin-4-yl)-acrylonitrile as white waxy solid. MS m/e (%): 158 (M⁺, 100).

25 b) The title compound, mp. 184-186°C and MS m/e (%): 305 (M⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and (E)-3-(2-ethyl-pyridin-4-yl)-acrylonitrile.

Example 9

2-Furan-2-yl-7-(2-propyl-pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

30 a) 3-(2-Propyl-pyridin-4-yl)-acrylonitrile

- 19 -

To a suspension of 1.39g (0.03mol) sodiumhydride in 40 ml tetrahydrofurane and 40 ml dimethylformamide were added 10.13g (0.03mol) (cyanomethyl)triphenylphosphonium chloride. After sirring for 1 hour at room temperature a solution of 4.48g (0.03mol) 2-propyl-4-pyridinecarboxaldehyde in 15 ml tetrahydrofuran were added and stirring was continued for 15 hours. Then 10 ml methanol were added, the solvents were evaporated and the residue chromatographed on aluminiumoxide with dichloromethane to yield 2.42g 3-(2-propyl-pyridin-4-yl)-acrylonitrile as yellow oil. MS m/e (%): 173 (M+H⁺, 100).

b) The title compound, MS m/e (%): 319 (M⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-(2-propyl-pyridin-4-yl)-acrylonitrile.

Example 10

2-Furan-2-yl-7-(2-isopropyl-pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

a)3-(2-Isopropyl-pyridin-4-yl)-acrylonitrile

To a suspension of 6.55g (0.15mol) sodiumhydride in 220 ml tetrahydrofurane and 220 ml dimethylformamide were added 50.7g (0.15mol) (cyanomethyl)triphenylphosphonium chloride. After sirring for 1 hour at room temperature a solution of 22.4g (0.15mol) 2-isopropyl-4-pyridinecarboxaldehyde in 50 ml tetrahydrofuran were added and stirring was continued for 15 hours. Then 10 ml methanol were added, the solvents were evaporated and the residue chromatographed on aluminiumoxide with dichloromethane to yield 2.96g 3-(2-isopropyl-pyridin-4-yl)-acrylonitrile as coorless oil. MS m/e (%): 172 (M⁺, 100).

b)The title compound, MS m/e (%): 320 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-(2-isopropyl-pyridin-4-yl)-acrylonitrile.

25

Example 11

7-(4-Fluoro-phenyl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 295 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-(4-fluoro-phenyl)-acrylonitrile.

- 20 -

Example 12

2-Furan-2-yl-7-(1-oxy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine**a) 3-(1-Oxy-pyridin-4-yl)-acrylonitrile**

A mixture of 10.4g (0.08mol) 3-(4-pyridinyl)-2-propenenitrile, 0.1g (0.0006mol) methyltrioxorhenium, 15.5ml hydrogenperoxide and 300 ml dichloromethane were stirred at room temperature for 6 hours. Then a small quantity of manganese dioxide was added and stirring was continued for one hour. After extraction with dichloromethane/water the organic phase was dried with sodium sulfate and the solvent was distilled off. Chromatography on silicagel with dichloromethane/methanol 95/5 gave 3.3g (28%) 3-(1-oxy-pyridin-4-yl)-acrylonitrile (E:Z=1:1), MS m/e (%): 146 (M⁺, 100).

b) 2-Furan-2-yl-7-(1-oxy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 294 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-(1-oxy-pyridin-4-yl)-acrylonitrile .

Example 13

5-Amino-2-furan-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-carbonitrile

The title compound, MS m/e (%): 303 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the
5 general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 4-pyridinylmethylen-propanedinitril.

Example 14

2-(5-Methyl-furan-2-yl)-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine**a) 5-Methyl-furan-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide**

10 A suspension of 85.0g (0.32mol) 2-(phenylsulfonyl)-ethanimidic acid ethyl ester hydrochloride in 700 ml chloroform was treated with 320 ml 1N aqueous sodium hydroxide. 100 ml of a saturated aqueous sodiumbicarbonate solution was added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were combined and dried with sodium sulfate and the solvents were distilled off under reduced pressure. 17.8 g
15 (0.078Mol) of the resulting colorless oil was stirred together with 9.15 g (0.065mol) 5-

- 21 -

methyl-furan-2-carboxylic acid hydrazide in 115ml chloroform for 24 hours at 50°C. The resulting precipitate was filtered off and dried. 17.3g of 5-methyl-furan-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide was obtained as white crystals. Mp.: 219-220°C.

5 b) 3-Benzenesulfonylmethyl-5-methyl-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole

8.0 g (0.025mol) 5-Methyl-furan-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide were heated at 210°C for 20 minutes. The molten mass was then cooled, dissolved in 250 ml hot ethanol and stirred overnight at room temperature. The precipitated crystals were filtered off and subjected to column chromatography on silicagel
10 with ethyl acetate hexanes 1:1 and 3:2 to yield 6.76 g (90%) 3-benzenesulfonylmethyl-5-methyl-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole as white crystals. MS (EI) m/e (%): 303 (M+H⁺, 16).

c) 2-(5-Methyl-furan-2-yl)-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-methyl-furan-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-(4-
15 pyridinyl)-2-propenenitrile. Mp.: 270-272°C (dec.).

Example 15

N-[2-(5-Methyl-furan-2-yl)-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-acetamide

The title compound was obtained as a byproduct in the reaction above and isolated after chromatographic purification on SiO₂ with 1% MeOH in dichloromethane. Mp.: 257-
20 259°C.

Example 16

2-(4,5-Dimethyl-furan-2-yl)-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

a) 4,5-Dimethyl-furan-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide

25 A suspension of 1.18g (0.004mol) 2-(phenylsulfonyl)-ethanimidic acid ethyl ester hydrochloride in 15 ml chloroform was treated with 6 ml 1N aqueous sodium hydroxide. The mixture was extracted with dichloromethane. The extracts were combined and dried with magnesium sulfate and the solvents were distilled off under reduced pressure. The resulting colorless oil was stirred together with 0.68g (0.004mol) 4,5-dimethyl-furan-2-
30 carboxylic acid hydrazide in 10ml chloroform for 24 hours at reflux temperature. Evaporation of the solvent and chromatography on silicagel with

- 22 -

dichloromethane/methanol 19/1 gave 1.14g (76%) 4,5-dimethyl-furan-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide as white crystals with mp. 197-199°C, MS m/e (%): 336 (M+H⁺, 100).

b) 3-Benzenesulfonylmethyl-5-(4,5-dimethyl-furan-2-yl)-1H-[1,2,4]triazole

5 0.92g (0.003mol) 4,5-Dimethyl-furan-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide were heated at 200°C for 20 minutes. The molten mass was then cooled and purified by chromatography on silicagel with ethylacetate/hexane 7/3 to yield 0.76g (83%) 3-benzenesulfonylmethyl-5-(4,5-dimethyl-furan-2-yl)-1H-[1,2,4]triazole as white amorphous powder. MS m/e (%): 318 (M+H⁺, 100).

10 c) 2-(4,5-Dimethyl-furan-2-yl)-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine, mp. 275-277°C, MS m/e (%): 306 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-(4,5-dimethyl-furan-2-yl)-1H-[1,2,4]triazole and 3-(4-pyridinyl)-2-propenenitrile.

Example 17

15 **2-Benzofuran-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine**

a) Benzofuran-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide

3.4 g (0.0125 Mol) of 2-(phenylsulfonyl)-ethanimidic acid ethyl ester was stirred together with 2.2 g (0.015mol) benzofuran-2-carboxylic acid hydrazide in 80 ml chloroform for 24 hours at 50°C. The resulting precipitate was filtered off and dried. 2.67 g of benzofuran-2-
20 carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide was obtained as off-white crystals. Mp.: 205-220°C.

b) 3-Benzenesulfonylmethyl-benzofuran-2-yl-1H-[1,2,4]triazole

2.60 g (0.00727mol) Benzofuran-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide were heated at 210°C for 20 minutes. The molten mass was then
25 cooled, dissolved in 250 ml hot ethanol and stirred overnight at room temperature. The precipitated crystals were filtered off and subjected to column chromatography on SiO₂ with ethyl acetate hexanes 1:1 to yield 2.05 g (83%) 3-benzenesulfonylmethyl-benzofuran-2-yl-1H-[1,2,4]triazole as white crystals, MS (EI) m/e (%): 339 (M⁺, 24).

c) 2-(Benzofuran-2-yl)-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

- 23 -

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-benzofuran-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-(4-pyridinyl)-2-propenenitrile. Mp.: 270°C (dec.).

Example 18

5 7-Pyridin-4-yl-2-thiophen-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

a) Thiophene-2-carboxylic acid N'-(2-benzenesulfonyl-1-imino-ethyl)-hydrazide

A suspension of 13.2g (0.05mol) 2-(phenylsulfonyl)-ethanimidic acid ethyl ester hydrochloride in 110 ml chloroform was treated with 50 ml 1N aqueous sodium hydroxide. 20 ml of a saturated aqueous sodiumbicarbonate solution was added and the mixture was
10 extracted with chloroform. The extracts were combined and dried with sodium sulfate and the solvents were distilled off under reduced pressure. The resulting colorless oil was stirred together with 7.82g (0.05mol) 2-thiophencarboxylic acid hydrazide in 75ml chloroform for 24 hours at 50°C. The resulting precipitate was filtered off and dried. A quantitative yield thiophene-2-carboxylic acid N'-(2-benzenesulfonyl-1-imino-ethyl)-
15 hydrazide was obtained as white crystals. MS m/e (%): 324 (M+H⁺, 100).

b) 3-Benzenesulfonylmethyl-5-thiophen-2-yl-1H-[1,2,4]triazole

1.00g (0.003mol) Thiophene-2-carboxylic acid N'-(2-benzenesulfonyl-1-imino-ethyl)-hydrazide were heated at 200°C for 20 minutes. The molten mass was then cooled, dissolved in 5 ml hot ethanol and stirred for one hour at room temperature. The
20 precipitated crystals were filtered off and dried to yield 0.87 g (93%) 3-benzenesulfonylmethyl-5-thiophen-2-yl-1H-[1,2,4]triazole as yellow crystals with mp. 191-193°C. MS m/e (%): 305 (M⁺, 100).

c) 7-Pyridin-4-yl-2-thiophen-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine, MS m/e (%): 293 (M⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-
25 benzenesulfonylmethyl-5-thiophen-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-pyridin-4-yl-acrylonitrile.

Example 19

2-(5-Methyl-thiophen-2-yl)-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

a) 5-Methyl-thiophen-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-
30 hydrazide

- 24 -

1.75 g (0.0077 Mol) of 2-(phenylsulfonyl)-ethanimidic acid ethyl ester was stirred together with 1.2 g (0.0077mol) 5-methyl-thiophen-2-carboxylic acid hydrazide in 14 ml chloroform for 24 hours at 50°C. The resulting precipitate was filtered off and dried. 2.37 g of 5-methyl-thiophen-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide was obtained as off-white crystals. Mp.: 222°C (dec.).

b) 3-Benzenesulfonylmethyl-5-methyl-thiophen-2-yl-1H-[1,2,4]triazole

2.33 g (0.0069mol) 5-Methylthiophen-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide were heated at 210°C for 20 minutes. The molten mass was then cooled, dissolved in 250 ml hot ethanol and stirred overnight at room temperature. The precipitated crystals were filtered off and subjected to column chromatography on silicagel with ethyl acetate hexanes 2:1 to yield 2.05 g (92%) 3-benzenesulfonylmethyl-5-methyl-thiophen-2-yl-1H-[1,2,4]triazole as a yellow foam, MS (EI) m/e (%): 319 (M⁺, 24).

c) 2-(5-Methyl-thiophen-2-yl)-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-methyl-thiophen-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-(4-pyridinyl)-2-propenenitrile. Mp.: 254-256°C (dec.).

Example 20

N-[2-(5-Methyl-thiophen-2-yl)-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-acetamide

This compound was obtained as a byproduct in the reaction above as a yellow solid. Mp.: 226-228°C.

Example 21

2-Pyridin-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

a) Pyridine-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide

A suspension of 9.24g (0.035mol) 2-(phenylsulfonyl)-ethanimidic acid ethyl ester hydrochloride in 100 ml chloroform was treated with 35 ml 1N aqueous sodium hydroxide. 14 ml of a saturated aqueous sodiumbicarbonate solution was added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were combined and dried with sodium sulfate and the solvents were distilled off under reduced pressure. The resulting colorless oil was stirred together with 5.12g (0.037mol) 2-picolinyl hydrazide in 60 ml chloroform for 24 hours at 50°C. The resulting precipitate was filtered off and dried. A quantitative yield of

- 25 -

pyridine-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide was obtained as white crystals. MS m/e (%): 319 ($M+H^+$, 100).

b) 3-Benzenesulfonylmethyl-5-pyridin-2-yl-1H-[1,2,4]triazole

7.70g (0.025mol) Pyridine-2-carboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide were heated at 200°C for 20 minutes. The molten mass was then cooled, dissolved in 30 ml hot ethanol and stirred for two hours at room temperature. The precipitated crystals were filtered off and dried to yield 6.22 g (84%) 3-benzenesulfonylmethyl-5-pyridin-2-yl-1H-[1,2,4]triazole. MS m/e (%): 300 (M^+ , 100).

c) 2-Pyridin-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The 2-pyridin-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine, MS m/e (%): 289 ($M+H^+$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 1 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-pyridin-2-yl-1H-[1,2,4]triazole and 3-pyridin-4-yl-acrylonitrile.

Example 22

15 2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

a) Benzenecarboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide

A suspension of 40.0g (0.15mol) 2-(phenylsulfonyl)-ethanimidic acid ethyl ester hydrochloride in 350 ml chloroform was treated with 150 ml 1N aqueous sodium hydroxide. 60 ml of a saturated aqueous sodium bicarbonate solution was added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were combined and dried with sodium sulfate and the solvents were distilled off under reduced pressure. The resulting colorless oil was stirred together with 22.4g (0.16mol) benzhydrazide in 150 ml chloroform for 24 hours at 50°C. The solvent was distilled off and the residue was suspended in 150 ml ethanol and stirred for 5 hours at room temperature. Filtration yielded 44.7g (93%) of benzenecarboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide as white crystals with mp. 209-112°C. MS m/e (%): 318 ($M+H^+$, 100).

b) 3-Benzenesulfonylmethyl-5-phenyl-1H-[1,2,4]triazole

93.1g (0.29mol) Benzenecarboxylic acid (1-amino-2-benzenesulfonyl-ethylidene)-hydrazide were heated at 200°C for 30 minutes. The molten mass was then cooled, dissolved in 500 ml hot ethanol and stirred for 15 hours at room temperature. The precipitated crystals were filtered off and dried to yield 65.6 g (75%) 3-

- 26 -

benzenesulfonylmethyl-5-phenyl-1H-[1,2,4]triazole with mp. 141-144°C. MS m/e (%): 299 (M⁺, 100).

c) 2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine:

To a boiling suspension of 78.8g(0.70mol) potassium tert-butoxide in 400 ml
5 tetrahydrofuran was slowly added over a period of 5 hours a mixture of 70.1g (0.23mol) 3-benzenesulfonylmethyl-5-phenyl-1H-[1,2,4]triazole and 30.5g (0.23mol) 3-(4-pyridinyl)-2-propenenitrile in 800 ml tetrahydrofuran. Boiling was continued for 18 hours and then the mixture was cooled to room temperature. Evaporation of the solvent and chromatography on silicagel with dichloromethane/methanol 95/5 gave 19.8g (29%) 2-
10 phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine as yellow crystals with mp. 207-210°C, MS m/e (%): 287 (M⁺, 100).

Example 23

2-Phenyl-7-pyridin-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, mp. 278-280°C, MS m/e (%): 288 (M+H⁺, 100), was prepared in
15 accordance with the general method of example 22 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-phenyl-1H-[1,2,4]triazole and 3-pyridin-2-yl-acrylonitrile.

Example 24

2-Phenyl-7-pyridin-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, mp. 201-203°C, MS m/e (%): 288 (M+H⁺, 100), was prepared in
20 accordance with the general method of example 22 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-phenyl-1H-[1,2,4]triazole and 3-pyridin-3-yl-acrylonitrile.

Example 25

2,7-Diphenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, mp. 214-216°C, was prepared in accordance with the general method
25 of example 22 from 3-benzenesulfonylmethyl-5-phenyl-1H-[1,2,4]triazole and cinnamionitrile.

Example 26

5-Amino-2,7-diphenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitril

A solution of 0.18g (0.001mol) 5-phenyl-1H-1,2,4-triazole-3-acetonitrile in 7 ml
30 tetrahydrofuran was treated at -70°C with 1.56ml (0.0025mol) butyllithium (1.6 M in

- 27 -

hexane). After one hour 0.21g (0.001mol) 3-bromo-3-phenyl-2-propenenitrile was added, stirring was continued for one hour, the mixture warmed to room temperature over night and water was added. Extraction with diethylether, chromatography on silicagel with dichloromethane/methanol 99/1 and crystallisation from diethylether gave 3.6 mg 5-amino-2,7-diphenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitril as white crystals. MS m/e (%): 312 (M+H⁺, 100).

Example 27

But-3-enyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine

A solution of 0.20g (0.0007mol) 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine in 17.5 ml dimethylsulfoxide was treated with 0.69g (0.01mol) potassiumhydroxide(85%) for 20 minutes at room temperature. Then 0.10g(0.0007mol) 4-bromo-1-butene were added and stirring was continued for 40 hours. Saturated aqueous sodiumbicarbonate was added and the mixture was extracted with ethylacetate. Evaporation of the solvent and chromatography on silicagel with dichloromethane/methanol 97/3 gave 0.04g(17%) but-3-enyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine as beige crystals. MS m/e (%): 341 (M⁺, 21), 300 (100), 287 (65).

Example 28

Ethyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine

A solution of 0.29g (0.001mol) 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine in 50ml dimethylformamide was treated with 0.05g (0.001mol) sodiumhydride(55%) for 15 minutes at room temperature. Then 0.22g (0.001mol) ethyl-p-toluenesulfonate were added and stirring was continued for 22 hours. Saturated aqueous sodiumbicarbonate was added and the mixture was extracted with dichloromethane. Evaporation of the solvent and chromatography on silicagel with dichloromethane/methanol 96/4 gave 0.37g(17%) ethyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine as beige crystals. MS m/e (%): 316 (M+H⁺, 100).

Example 29

(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-carbamic acid ethyl ester

The title compound, MS m/e (%): 360 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 27 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and ethyl chloroformate.

- 28 -

Example 30

N-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-4-trifluoromethyl-benzamide

A mixture of 0.29g (0.001mol) 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and 1.13ml(0.014mol) pyridine in 30ml dichloromethane was stirred with 0.63g(0.003mol) p-trifluoromethyl benzoyl chloride for 18 hours at room temperature. Then another 0.63g(0.003mol) p-trifluoromethyl benzoyl chloride were added and stirring was continued at reflux temperature for 48 hours. After extraction with aqueous sodium hydroxide the organic solvents were distilled off and the residue was recrystallised from methanol to yield 0.28g(60%) N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-4-trifluoromethyl-benzamide as white crystals. MS m/e (%): 460 (M+H⁺, 100).

Example 31

2-(2-Methoxy-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide

A mixture of 0.29g (0.001mol) 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and 1.13ml(0.014mol) pyridine in 30ml dichloromethane was stirred with 0.55g(0.003mol) 3-methoxyphenylacetyl chloride for 18 hours at room temperature. After extraction with aqueous sodium hydroxide the organic solvents were distilled off and the residue was purified by chromatography on silicagel with dichloromethane /methanol 98/2 and crystallisation from methanol to yield 0.25g(56%) 2-(2-methoxy-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide as beige crystals. MS m/e (%): 436 (M+H⁺, 100).

Example 32

2-(2-Chloro-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide

The title compound, MS m/e (%): 440 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and 2-chlorophenylacetyl chloride.

Example 33

2-(2,4-Dichloro-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide

- 29 -

The title compound, MS m/e (%): 474 ($M+H^+$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and 2,4-dichlorophenylacetyl chloride.

Example 34

- 5 2-(3-Chloro-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide

The title compound, MS m/e (%): 440 ($M+H^+$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and 3-chlorophenylacetyl chloride.

10

Example 35

2-(3-Fluoro-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide

The title compound, MS m/e (%): 424 ($M+H^+$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and 3-fluorophenylacetyl chloride.

15

Example 36

N-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide

- 20 The title compound, MS m/e (%): 474 ($M+H^+$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and 2-(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride.

Example 37

N-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide

- 25 The title compound, MS m/e (%): 474 ($M+H^+$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and 3-(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride.

- 30 -

Example 38

N-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide

5 The title compound, MS m/e (%): 474 ($M+H^+$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and 4-(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride.

Example 39

3-Phenyl-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-propionamide

10 The title compound, MS m/e (%): 420 ($M+H^+$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and phenylpropionyl chloride.

Example 40

(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-carbamic acid phenyl ester

15 The title compound, MS m/e (%): 408 ($M+H^+$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and phenyl chloroformate.

Example 41

2-Phenyl-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide

20 The title compound, MS m/e (%): 406 ($M+H^+$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and phenylacetyl chloride.

Example 42

N-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-benzamide

25 The title compound, MS m/e (%): 391 (M^+ , 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and benzoylchloride.

- 31 -

Example 43

N-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide

The title compound, MS m/e (%): 330 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and acetylchloride.

Example 44

N-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-o-tolyl-acetamide

The title compound, MS m/e (%): 420 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and o-tolylacetyl chloride.

Example 45

2-(2-Bromo-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide

The title compound, MS m/e (%): 484,486 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and o-bromophenylacetyl chloride.

Example 46

2-(2-Iodo-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide

The title compound, MS m/e (%): 532 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 31 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and o-iodophenylacetyl chloride.

Example 47

3-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylcarbamoyl)-propyl-carbamic acid tert-butyl ester

A solution of 0.82g (0.004mol) Boc-4 aminobutyric acid and 0.66g (0.004mol) 1,1-carbonyl-diimidazole in 70 ml tetrahydrofuran was stirred at room temperature for one hour and was then added at room temperature to a suspension of 0.29g (0.001mol) 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and 0.10g (0.002mol)

- 32 -

sodiumhydride(55%) in 50 ml dimethylformamide. After stirring at 80°C for 20 hours another 0.10 mg (0.002mol)sodiumhydride(55%) and 0.82g (0.004mol) Boc-4 aminobutyric acid were added and stirring was continued for 20 hours at 80°C. The solvent was evaporated, the residue taken up with saturated aqueous sodiumbicarbonate.

- 5 Extraction with dichloromethane and chromatography on silicagel with dichloromethane/methanol gave 0.02g (5%) [3-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylcarbamoyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester. MS m/e (%): 473 (M+H⁺, 100).

Example 48

- 10 [2-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl]-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine

- To 10 ml of a 1 molar solution of lithiumborohydride in tetrahydrofuran were added 2.17g (0.02mol) trimethylchlorosilane. After stirring for one hour at room temperature the suspension was added dropwise to a suspension of 0.11g (0.25mol) 2-(2-methoxy-phenyl)-
15 N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide and the mixture was heated for 18 hours at 50°C. Then 5 ml methanol were slowly added, the solvents were distilled off and the residue taken up in ethylacetate. The solution was washed with aqueous sodiumhydroxide and with water, dried with sodiumsulfate and evaporated. Recrystallisation from ethanol yielded 0.10g (94%) [2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-(2-
20 phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine as beige crystals. MS m/e (%): 422 (M+H⁺, 100).

Example 49

(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-[2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-amine

- 25 The title compound, MS m/e (%): 460 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 48 from N-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide.

Example 50

- 2-(2-Chloro-phenyl)-ethyl]-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-
30 amine

The title compound, MS m/e (%): 426 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 48 from 2-(2-Chloro-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide.

- 33 -

Example 51

2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethyl]-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine

5 The title compound, MS m/e (%): 460 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 48 from 2-(2,4-dichloro-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide.

Example 52

2-(3-Chloro-phenyl)-ethyl]-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine

10 The title compound, MS m/e (%): 426 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 48 from 2-(3-chloro-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide.

Example 53

15 (2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amine

The title compound, MS m/e (%): 446(M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 48 from N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-4-trifluoromethyl-benzamide.

Example 54

20 2-(3-Fluoro-phenyl)-ethyl]-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine

The title compound, MS m/e (%): 410 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 48 from 2-(3-fluoro-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide.

25

Example 55

(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-amine

- 34 -

The title compound, MS m/e (%): 460(M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 48 from N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide.

Example 56

- 5 (2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-amine

The title compound, MS m/e (%): 460 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 48 from N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide.

10

Example 57

(3-Phenyl-propyl)-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine

The title compound, MS m/e (%): 406 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 48 from 3-phenyl-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-propionamide.

15

Example 58

Dibenzyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine

- A solution of 0.20g (0.0007mol) 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine in 17.5 ml dimethylsulfoxide was treated with 0.69g (0.01mol) potassiumhydroxide(85%) for 20 minutes at room temperature. Then 0.26g (0.0015mol) benzylbromide were added and stirring was continued for 70 hours. Saturated aqueous sodiumbicarbonate was added and the mixture was extracted with chloroform. Evaporation of the solvent and chromatography on silicagel with dichloromethane/methanol 98/2 and crystallisation from diethylether gave 0.12g (44%) dibenzyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine as light brown crystals. MS m/e (%): 468 (M+H⁺, 100).
- 20
- 25

Example 59

Diethyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine

- A solution of 0.29g (0.001mol) 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine in 50ml dimethylformamide was treated with 0.05g (0.001mol) sodiumhydride(55%) for 15 minutes at room temperature. Then 0.22g (0.001mol) ethyl-p-toluenesulfonate were added and stirring was continued for 22 hours. Addition of
- 30

- 35 -

sodiumhydride and p-toluenesulfonate was repeated three times. After each addition stirring was continued at 50°C for 20 hours. Saturated aqueous sodiumbicarbonate was added and the mixture was extracted with dichloromethane. Evaporation of the solvent and chromatography on silicagel with dichloromethane/methanol 96/4 gave 0.05g (15%)
5 diethyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine as yellow oil.
MS m/e (%): 343 (M⁺, 59), 314 (100), 300 (73), 104 (51).

Example 60

2-[2-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamino)-ethyl]-isoindole-1,3-dione

10 The title compound, MS m/e (%): 461 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 27 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and N-(2-bromoethyl)-phthalimide.

Example 61

15 2-[3-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamino)-propyl]-isoindole-1,3-dione

The title compound, MS m/e (%): 475 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 27 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and N-(3-bromopropyl)-phthalimide.

Example 62

20 2-[4-(2-Phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamino)-butyl]-isoindole-1,3-dione

The title compound, MS m/e (%): 489 (M+H⁺, 100), was prepared in accordance with the general method of example 27 from 2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine and N-(4-bromobutyl)-phthalimide.

25

Example 63

2-Phenyl-7-p-tolyl-3H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

a) 4-Bromo-pyridine-2,6-dicarboxylic acid diethyl ester

A mixture of 4.02g (20mmol) chelidamic acid monohydrate and 34.4g (80mmol) PBr₃ in 60 ml CCl₄ was heated to reflux for 12h and afterwards cautiously treated with 20 ml
30 EtOH. After 30min at 80°C the mixture was cooled to room temperature and the volatile

- 36 -

components distilled off under reduced pressure. The remaining residue was treated with 200ml ice/water mixture and stirred for 1h. The white precipitate was filtered off washed with water and dried in high vacuum to yield 5.61g (92.9%) of 4-bromo-pyridine-2,6-dicarboxylic acid diethyl ester, MS m/e (%): 302 ($M+H^+$, 4), 229 ($M^+-(CO_2Et)$, 100)

5 b) 4-Bromo-pyridine-2,6-dicarboxylic acid dihydrazide

A solution of 4.76g (15.7mmol) 4-bromo-pyridine-2,6-dicarboxylic acid diethyl ester in 87ml ethanol was treated with 18.3 ml of a 24% solution of hydrazine in water and heated to 80°C. The formed white suspension was filtered hot and the collected white precipitate was dried to yield 3.51g (81.4%) of the title compound, MS m/e (%): 276 (M^++2 , 100).

10 c) 4-Bromo-pyridine-2,6-diamine

A suspension of 1g (3.65mmol) 4-bromo-pyridine-2,6-dicarboxylic acid dihydrazide in 32ml water was treated with 1.6ml HCl (37%) at room temperature. The resulting mixture was cooled to 0°C and 554mg $NaNO_2$ in 2.4ml water was added slowly maintaining the temperature below 2°C. Upon completion saturated $NaHCO_3$ solution was added to pH
15 ~8 and the white precipitate was filtered off and washed with water. The residue was dissolved in $CHCl_3$ and dried with $MgSO_4$. The filtrate was concentrated at 20°C to yield 920mg (85%) of a white solid

450mg (1.5mmol) of the white residue were suspended in toluene/t-butanol 5/1. After refluxing for 12h the solvent was removed under reduced pressure and 5ml toluene and
20 0.3ml trifluoroacetic acid were added and refluxed for 2h. The solvents were removed and the residue was purified by flash chromatography on silica eluting with dichloromethane/methanol 9/1. After removal of the solvents the title compound was liberated through addition of 1N NaOH to a suspension of the residue in diethylether. The organic phase was dried with Na_2SO_4 and the solvents removed under reduced pressure
25 yielding 192mg (67%) of the desired product, MS m/e (%): 188 (M^+ , 100).

d) 7-Bromo-2-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

To a solution of 96mg (0.51mmol) 4-bromo-pyridine-2,6-diamine in 2.4ml MeOH was added 121mg (0.56mmol) O-mesitylenesulfonylhydroxylamine (prepared from ethyl o-mesitylenesulfonylacetohydroxamate and $HClO_4$ (70%)) in 0.6ml MeOH at -5°C and after
30 15min 71mg (0.56mmol) benzaldehyde and stirred for 30min. The addition of 4.8ml 1N KOH was followed by extraction with ethylacetate, drying of the organic layer with Na_2SO_4 , and removal of the volatile components. The residue was purified by column chromatography on silica eluting with ethylacetate and hexane (2:3). 58 mg(39%) of 7-

- 37 -

bromo-2-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine were isolated, MS m/e (%): 290 ($M^+ + 2$, 44).

e) 2-Phenyl-7-p-tolyl-3H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

A mixture of 30mg (0.1mmol) 7-bromo-2-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine, 5 15.5mg (0.11mmol) p-tolyl-boronic acid, and 0.1ml aqueous 2M Na_2CO_3 in 0.5ml 1,2-dimethoxyethane was treated with 6mg (0.01mmol) tetrakis-(triphenylphosphine)-palladium(0) and heated to 90°C for 15h. Water was added and the mixture was adjusted to pH=12 with 2M NaOH and extracted with ethylacetate. The organic phases were dried with Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure yielding 22mg (71%) 2-phenyl-7-
10 p-tolyl-3H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine, MS m/e (%): 300 (M^+ , 100).

Example 64

7-Bromo-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 281 ($M^+ + 2$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-
15 sulfonylhydroxylamine, and furfural. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

Example 65

7-Bromo-2-(5-methyl-furan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 295 ($M^+ + 2$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-
20 sulfonylhydroxylamine, and 5-methyl-furfural. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

Example 66

[5-(5-Amino-7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-furan-2-yl]-methanol

25 The title compound, MS m/e (%): 311 ($M^+ + 2$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and 5-hydroxymethyl-furfural. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

Example 67

30 **7-Bromo-2-(5-bromo-furan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine**

- 38 -

The title compound, MS m/e (%): 359 ($M^+ + 1$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and 5-bromo-furfural. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

5

Example 68

7-Bromo-2-(4-bromo-furan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 359 ($M^+ + 1$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and 4-bromo-furfural. The purification was performed with
10 reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

Example 69

7-Bromo-2-(2-furan-2-yl-vinyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 305 (M^+ , 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and 3-(2-furyl)-acrolein. The purification was performed with
15 reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

Example 70

7-Bromo-2-thiophen-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 297 ($M^+ + 2$, 100), was prepared in accordance with the
20 general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and 2-thiophenecarboxaldehyde. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

Example 71

7-Bromo-2-(3-methyl-thiophen-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

25 The title compound, MS m/e (%): 309 (M^+ , 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and 3-methylthiophene-2-carboxaldehyde. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

- 39 -

Example 72

7-Bromo-2-(4-bromo-thiophen-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 375 ($M^+ + 1$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and 4-bromothiophene-2-carboxaldehyde. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

Example 73

7-Bromo-2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 294 ($M^+ + 2$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and 1-methylpyrrole-2-carboxaldehyde. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

Example 74

7-Bromo-2-thiazol-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 298 ($M^+ + 2$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and 2-formylthiazole. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

Example 75

7-Bromo-2-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 292 ($M^+ + 2$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and 4-pyridinecarboxaldehyde. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

25

Example 76

7-Bromo-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 306 ($M^+ + 2$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-

- 40 -

sulfonylhydroxylamine, and 6-methylpyridine-2-aldehyde. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

Example 77**7-Bromo-2-(1H-indol-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine**

- 5 The title compound, MS m/e (%): 328 (M^+ , 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and indole-3-carboxaldehyde. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

Example 78

- 10 **2-(5-Amino-7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-phenol**

The title compound, MS m/e (%): 307 (M^+ +2, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and salicylaldehyde. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

15

Example 79**7-Bromo-2-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine**

- The title compound, MS m/e (%): 321 (M^+ +2, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and o-anisaldehyde. The purification was performed with reversed
20 phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

Example 80**7-Bromo-2-(5-ethyl-furan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine**

- The title compound, MS m/e (%): 309 (M^+ +2, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and 5-ethyl-2-furaldehyde. The purification was performed with
25 reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

Example 81**7-Bromo-2-furan-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine**

- 41 -

The title compound, MS m/e (%): 281 ($M^+ + 2$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and 3-furaldehyde. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

5

Example 82

7-Bromo-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 311 ($M^+ + 2$, 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and 5-methyl-2-thiophenecarboxaldehyde. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

10

Example 83

7-Bromo-2-(tetrahydro-furan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine

The title compound, MS m/e (%): 283 (M^+ , 100), was prepared in accordance with the general method of example 63 from 4-bromo-pyridine-2,6-diamine, O-mesitylene-sulfonylhydroxylamine, and tetrahydro-furan-2-carbaldehyde. The purification was performed with reversed phase HPLC eluting with an acetonitrile/water gradient.

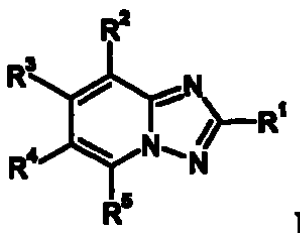
15

Claims

EPO-Munich
52

06. Sep. 1999

1. A compound of the general formula



5 wherein

R^1 is fur-2yl, lower alkenyl-fur-2-yl, benzofur-2yl, thiophen-2yl, thiazol-2yl, pyrrol-2yl, pyridin-2yl, pyridin-4yl, tetrahydrofuran-2yl, 1H-indol-3yl or phenyl, optionally substituted by one or two substituents being lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, halogen, hydroxy or lower alkoxy;

10 R^2 and R^4 are independently from each other hydrogen or cyano;

R^3 is hydrogen, halogen, pyridin-4yl, pyridin-3yl, pyridin-2yl, optionally substituted by lower alkyl, halogen or an oxy group; or phenyl, optionally substituted by halogen or CF_3 ;

15 R^5 is $-NR_2$, wherein R may be the same or different and is hydrogen, lower alkyl, phenyl, benzyl, $-CO$ -lower alkyl, $-CO$ -lower alkoxy, $-lower\ alkenyl$, $-CO(CH_2)_n$ -phenyl or $-COO(CH_2)_n$ -phenyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by CF_3 , lower alkoxy, halogen or lower alkyl, $-CO(CH_2)_3-NHCO$ -lower alkoxy, $-(CH_2)_n$ -phenyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by lower alkoxy, CF_3 or halogen, or $-(CH_2)_n$ -isoindole-1,3-dione;

20 R is hydrogen, lower alkyl, phenyl or benzyl and

n is 0 - 4

and their pharmaceutically acceptable salts.

2. A compound according to claim 1, wherein R^3 is unsubstituted amino.

3. A compound according to claim 2, which is

- 43 -

- 2-furan-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
2-furan-2-yl-7-pyridin-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
2-furan-2-yl-7-pyridin-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
7-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-
5 ylamine;
7-(3,5-dichloro-phenyl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
7-(4-chloro-phenyl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
2-furan-2-yl-7-(2-methyl-pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
7-(2-ethyl-pyridin-4-yl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
10 2-furan-2-yl-7-(2-propyl-pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine
2-furan-2-yl-7-(2-isopropyl-pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine
7-(4-fluoro-phenyl)-2-furan-2-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
2-furan-2-yl-7-(1-oxy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
5-amino-2-furan-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-carbonitrile;
15 2-(5-methyl-furan-2-yl)-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
2-pyridin-2-yl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine;
2,7-diphenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamine.
4. A compound according to claim 1, wherein R³ is a substituted amino group.
5. A compound according to claim 4, which is
20 but-3-enyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine,
ethyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine,
(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-carbamic acid ethyl
ester
N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-4-trifluoromethyl-
25 benzamide,

- 44 -

2-(2-chloro-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide,

2-(2,4-dichloro-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide,

5 N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide,

N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide,

10 3-phenyl-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-propionamide,

N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-o-tolyl-acetamide,

2-(2-bromo-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide,

15 2-(2-iodo-phenyl)-N-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-acetamide,

3-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylcarbamoyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester,

2-(2-chloro-phenyl)-ethyl)-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine,

20 2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl)-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine,

(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amine,

25 (3-phenyl-propyl)-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine or

diethyl-(2-phenyl-7-pyridin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-amine.

6. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 - 5 and pharmaceutically acceptable excipients.

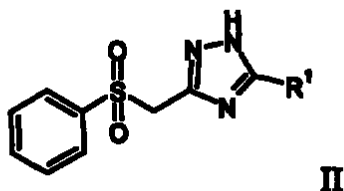
- 45 -

7. A medicament according to claim 6 for the treatment of diseases related to the adenosine receptor.

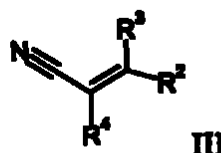
8. A medicament according to claim 6 for the treatment of diseases related to the adenosine A_{2A} receptor.

5 9. A process for preparing a compound of formula I as defined in claim 1, which process comprises

a) reacting a compound of formula

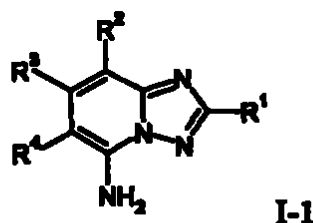


with a compound of formula



10

to a compound of formula



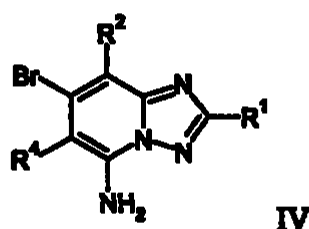
wherein R¹ - R⁴ have the significances given in claim 1, or

b) substituting one or two hydrogen atoms of the amino group in formula I-1 by R,
15 which is lower alkyl, phenyl, benzyl, -CO-lower alkyl, -CO-lower alkoxy, -lower alkenyl, -CO(CH₂)_n-phenyl or -COO(CH₂)_n-phenyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by CF₃, lower alkoxy, halogen or lower alkyl, -CO(CH₂)₃-NHCO-lower alkoxy, -(CH₂)_n-phenyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by lower alkoxy, CF₃ or halogen, or -(CH₂)_n-isoindole-1,3-dione;

20 c) reacting a compound of formula

194

- 46 -



with a compound of formula



to a compound of formula I-1, wherein $R^1 - R^4$ have the significances given in claim 1, or

- 5 d) modifying one or more substituents $R^1 - R^5$ within the definitions given above,
and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

- 10 10. A compound according to any one of claims 1 – 5, whenever prepared by a
process as claimed in claim 9 or by an equivalent method.

11. The use of a compound in any one of claims 1 – 5 for the treatment of diseases related to the adenosine receptor or for the manufacture of corresponding medicaments.

- 15 12. The use of a compound in any one of claims 1 – 5 for the treatment of diseases related to the adenosine A_{2A} receptor or for the manufacture of corresponding
medicaments.

13. The invention as hereinbefore described.

200
195



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (14s)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

COMPLETA []

MODELO DE UTILIDAD []

- ☒
- ☒
- ☒
- ☒
- ☒
- ☒

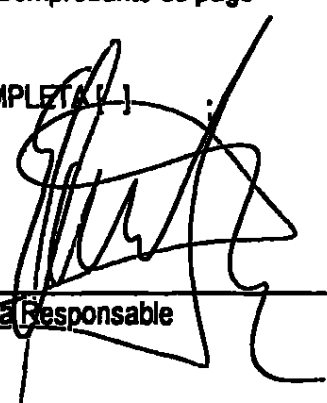
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-66774

Fecha: 6 de septiembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de junio de 1994 ,
del folio 76.618 **al folio** 76.623 **del**
libro de Protocolo N° 259 , **obra el poder**
N° 15.256 **conferido por** F. HOFFMANN
LA ROCHE A.G.

domiciliado(a) en Basilea - Suiza

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o
ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO
LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

. Facultad para desistir SI .

Revisado 202022 .

20
1997**Industria y Comercio****DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
PRIMER EXAMEN DE FORMA**EXPEDIENTE 00-66774**

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI []	NO []	NO APLICABLE [x] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
SI [x]	NO []	NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
SI [x]	NO []	NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)
SI [x]	NO []	EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
SI [x]	NO []	NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
SI [x]	NO []	NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
SI [x]	NO []	CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [x]	NO []	Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,
-----------------	---------------	--

SI [x]	NO []	Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.
-----------------	---------------	--

Bogotá, D.C., 6 de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1811
00 066.774
A 61 K 31/4196 // 31/435

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones.
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Noviembre 17, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Expediente 00-66774

Auto 3183

RC 204
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
199

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TENIENDO EN CUENTA:

PRIMERO: Que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 13 y 14 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y los artículos 3 y 4 del Decreto 117 de 1994.

SEGUNDO: Que el solicitante hizo manifestación expresa pidiendo que la solicitud sea publicada a los 6 meses contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud, esto es el día 6 de Marzo del 2001.

DISPONE:

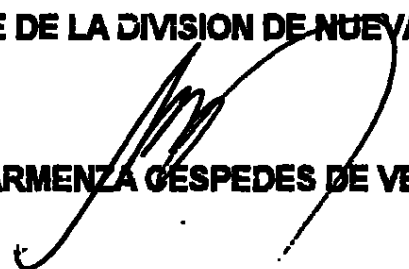
ARTICULO PRIMERO: Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLORED A.

ARTICULO SEGUNDO: Enviar el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 23 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, teniendo en cuenta la oportunidad señalada.

CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los _____.

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA GÁSPEDES DE VERGEL

Bogotá D.C., 03-10-2005 el extracto de esta solicitud fue publicado en el N° 508 (de fecha 25-09-2001) de la Gaceta de la Propiedad Industrial. El término hábil señalado por la ley expiró el 21-12-2001 y SI NO X se presentaron observaciones por parte de terceros.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia