



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 269 772**

⑮ Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02777254 .0**

⑯ Fecha de presentación : **28.09.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1436292**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

⑭ Título: **Derivados de 5-metoxi-8-aryl-(1,2,4)triazolo(1,5-a)piridina.**

⑯ Prioridad: **08.10.2001 EP 01123949**

⑰ Titular/es: **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

⑰ Inventor/es: **Nettekoven, Matthias, Heinrich y**
Schmitt, Sébastien

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

⑰ Agente: **Isern Jara, Jorge**

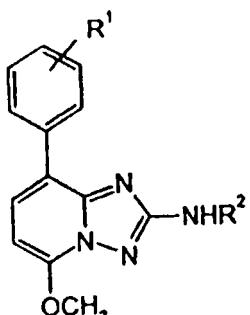
ES 2 269 772 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-metoxi-8-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en la cual

25 R¹ es hidrógeno, halógeno o alcoxi inferior;

30 R² es hidrógeno, o es -C(O)-alquilo inferior o -C(O)-fenilo, donde el anillo fenilo no está sustituido o está sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluometilo, o es -C(O)-furanilo o -C(O)-tiofenilo, donde los anillos no están sustituidos o están sustituidos por halógeno;

35 y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de fórmula I son ligados de los receptores de adenosina.

35 En la WO0117999 se describe triazolopiridinas como antagonistas receptores de A_{2A} adenosina de los que difieren los compuestos presentes de fórmula I a través del grupo 2-NHR₂, el grupo 5-metoxi y el grupo 8-arilo.

40 La adenosina modula una amplia gama de funciones fisiológicas, a través de la interacción con receptores superficiales celulares específicos. El potencial de los receptores de adenosina como objetivos del fármaco, se analizó por primera vez en 1982. La adenosina se relaciona tanto estructural como metabólicamente con los nucleótidos bioactivos adenosintrifosfato (ATP), adenosindifosfato (ADP), adenosinmonofosfato (AMP) y adenosinmonofosfato cíclico (AMPc); con el agente de metilación bioquímico S-adenosil-L-metiona (SAM); y estructuralmente con las coenzimas NAD, FAD y coenzima A; y con el RNA. Conjunta-mente, la adenosina y estos compuestos relacionados son importantes en la regulación de muchos aspectos del metabolismo celular y en la modulación de diferentes actividades del sistema nervioso central.

45 Los receptores de adenosina se clasifican en receptores A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃, que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a la proteína G. La activación de los receptores de adenosina por medio de la adenosina, inicia el mecanismo de transducción de señales. Estos mecanismos dependen del receptor asociado a la proteína G. Clásicamente, cada uno de los subtipos de receptores de adenosina se caracteriza por el sistema efector de adenilato ciclasa, que utiliza AMPc como segundo mensajero. Los receptores A₁ y A₃ acoplados a las proteínas G_i inhiben la adenilato ciclasa, produciendo de este modo una disminución de los niveles de AMPc celulares, mientras que los receptores A_{2A} y A_{2B} se acoplan a las proteínas G_s y activan la adenilato ciclasa, produciendo así un aumento de los niveles AMPc celulares. Es sabido que el sistema receptor A₁ incluye la activación de la fosfolipasa C y la modulación de los canales de iones de potasio y sodio. El subtipo A₃, además de su asociación con la adenilato ciclasa, también estimula la fosfolipasa C y de este modo activa los canales de iones de calcio.

50 El receptor A₁ (326-328 aminoácidos) se clonó de varias especies (caninos, seres humanos, ratas, perros, pollitos, bovinos, conejillos de Indias) con 90-95% de la secuencia identificada entre las especies mamíferas. El receptor A_{2A} (409-412 aminoácidos) se clonó de caninos, ratas, seres humanos, conejillos de Indias y ratones. El receptor A_{2B} (332 aminoácidos) se clonó de seres humanos y ratones con 45% de homología del receptor A_{2B} humano con los receptores A₁ y A_{2A} humanos. El receptor A₃ (317-320 aminoácidos) se clonó de seres humanos, ratas, perros, conejos y ovejas.

55 Se proponen los subtipos de receptores A₁ y A_{2A} para cumplir funciones complementarias en la regulación del suministro de energía por parte de la adenosina. La adenosina, que es un producto metabólico del ATP, se propaga desde la célula y actúa localmente para activar los receptores de adenosina, con el fin de disminuir la demanda de

oxígeno (A_1) o aumentar el suministro de oxígeno (A_{2A}), y de este modo restablecer el equilibrio entre el suministro de energía y la demanda dentro del tejido. La acción de ambos subtipos es aumentar la cantidad de oxígeno disponible para el tejido y proteger las células contra el daño causado por una desproporción de oxígeno a corto plazo. Una de las funciones importantes de la adenosina endógena es prevenir el daño durante traumatismos tales como hipoxia, 5 isquemia, hipotensión y actividad convulsiva.

Además, es sabido que la unión del agonista del receptor de adenosina a células cebadas que expresan el receptor A_3 de rata, produjo como resultado mayores concentraciones de inositol trifosfato y calcio intra-celular, lo cual potenció 10 la secreción inducida por antígenos de los mediadores inflamatorios. Por lo tanto, el receptor A_3 cumple una función en la mediación de ataques asmáticos y otras respuestas alérgicas.

La adenosina también es un neuromodulador que posee una importancia global en la modulación de los mecanismos moleculares subyacentes a muchos aspectos de la función fisiológica del cerebro, a través de la mediación de los efectos inhibitorios centrales. Luego de traumatismos tales como hipoxia, isquemia y convulsiones, se produce 15 un aumento de la liberación de neurotransmisores. Estos neurotransmisores son finalmente responsables de la degeneración neural y muerte neural, lo cual produce un daño cerebral o la muerte del individuos. Por lo tanto, los agonistas A_1 de la adenosina, que imitan los efectos inhibitorios centrales de la adenosina, pueden ser útiles como agentes neuroprotectores. La adenosina se ha propuesto como agente anticonvulsivante endógeno, que inhibe la liberación de glutamato de las neuronas excitadoras y la descarga neuronal. Por lo tanto, los agonistas de la adenosina 20 pueden utilizarse como agentes antiepilépticos. Los antagonistas de la adenosina estimulan la actividad del SNC y han demostrado ser eficaces potenciadores de la cognición. Los antagonistas A_{2A} selectivos tienen un potencial terapéutico en el tratamiento de varias formas de demencia, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, y son útiles como agentes neuro-protectores. Los antagonistas del receptor A_2 de adenosina inhiben la liberación 25 de dopamina de las terminales sinápticas centrales y reducen la actividad locomotora, y en consecuencia mejoran los síntomas parkinsonianos. Las actividades centrales de la adenosina también están implicadas en el mecanismo molecular subyacente a la sedación, hipnosis, esquizofrenia, ansiedad, dolor, respiración, depresión y abuso de sustancias. Por lo tanto, los fármacos que actúan en los receptores de adenosina también tienen un potencial terapéutico como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, ansiolíticos, analgésicos, estimuladores respiratorios y 30 antidepresivos.

Una función importante de la adenosina en el sistema cardiovascular es como agente cardioprotector. Los niveles de adenosina endógena aumentan en respuesta a la isquemia e hipoxia, y protegen el tejido cardíaco durante y después del traumatismo (preacondicionamiento). Por lo tanto, los agonistas de la adenosina tienen potencial como agentes 35 cardioprotectores.

La adenosina modula muchos aspectos de la función renal, que incluyen la liberación de renina, velocidad de filtración glomerular y flujo sanguíneo renal. Los compuestos, que antagonizan los efectos renales de la adenosina, tienen potencial como agentes protectores renales. Además, los antagonistas A_3 y/o A_{2B} de la adenosina pueden resultar 40 útiles en el tratamiento del asma y otras respuestas alérgicas.

Numerosos documentos describen el conocimiento actual sobre los receptores de adenosina, como por ejemplo las publicaciones que siguen a continuación:

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

Son objetos de la presente invención, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables *per se* y como sustancias farmacéuticamente activas, su fabricación, medicamentos en base a compuestos de acuerdo con la invención y su producción, así como también el empleo de compuestos de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el control o prevención de enfermedades basadas en la modulación del sistema de adenosina, tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficit respiratorio, depresión, asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, convulsiones y abuso de sustancias. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivantes y agentes cardioprotectores. Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquéllas que se basan en la actividad antagonista de los receptores A_{2A} y que incluyen trastornos del 60 65 70 75 80 85 90 95

sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de ciertos trastornos depresivos, neuroprotección y enfermedad de Parkinson.

5 Tal como se utiliza en la presente, la frase “alquilo inferior” representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada saturado, que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

10 El término “halógeno” representa cloro, yodo, flúor y bromo.

10 El término “alcoxi inferior” representa un grupo en el cual los residuos alquilo son tal como se han definido anteriormente, y que está unido a través de un átomo de oxígeno.

15 La frase “sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables” comprende sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano sulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

20 Se prefieren los compuestos de fórmula I de la presente invención, en los cuales R² es -C(O)-fenilo, sustituido por halógeno. Por ejemplo, los compuestos que siguen a continuación:

25 4-fluoro-N-(5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-benzamida,

25 4-bromo-N-(5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-benzamida,

30 4-bromo-N-[5-metoxi-8-(3-metoxi-fenil)[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-il]-benzamida,

30 4-fluoro-N[8-(4-fluoro-fenil)-(5-metoxi[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-il)-benzamida o

35 4-fluoro-N-[5-metoxi-8-(3-metoxi-fenil)[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-il]-benzamida.

También se prefieren compuestos en los cuales R² es -C(O)-furanilo, sustituido por halógeno. Son ejemplos de este grupo los compuestos que siguen a continuación:

35 Ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico [8-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida o

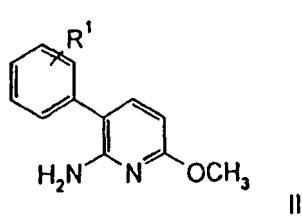
40 Ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico [5-metoxi-8-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida.

40 También se prefieren compuestos de fórmula I de la presente invención, en los cuales R² es -C(O)-tiofenilo. Por ejemplo, el compuesto que sigue a continuación:

45 Ácido tiofen-2-carboxílico [5-metoxi-8-(3-metoxi-fenil) -[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida.

45 Los compuestos de fórmula I de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse a través de los métodos conocidos en el arte, por ejemplo, mediante los procedimientos que se describen a continuación, que consisten en:

50 a) someter a reacción un compuesto de fórmula



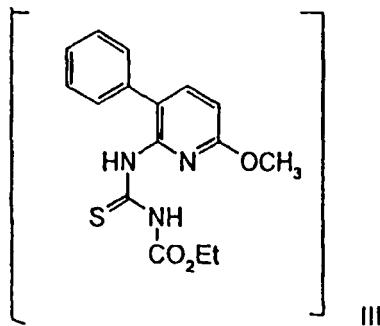
60

con isocianato de etoxicarbonilo

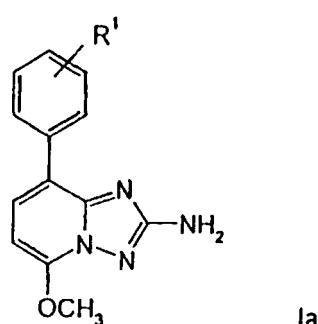
65

ES 2 269 772 T3

para obtener un compuesto de fórmula



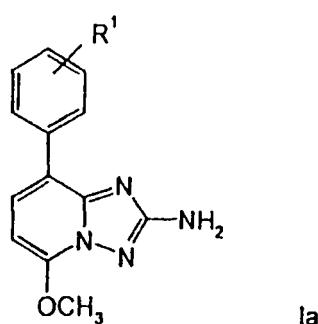
y ciclizar el compuesto de fórmula III en presencia de hidroxilamina para obtener un compuesto de fórmula



en la cual R^1 tiene el significado proporcionado anteriormente, o

b) someter a reacción un compuesto de fórmula

35

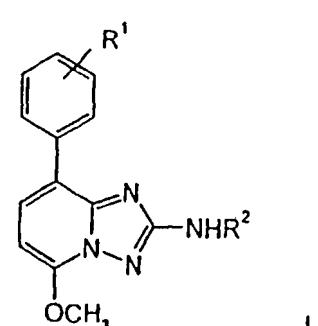


50 con un compuesto de fórmula



55

para obtener un compuesto de fórmula



en la cual R^1 y R^2 son tal como se ha definido anteriormente, y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables.

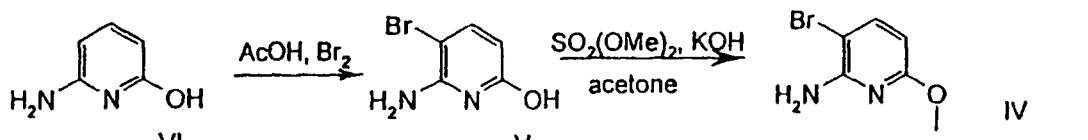
5 En los Ejemplos 1 a 21 y en el esquema de reacción 1 que aparece a continuación, se describe la preparación de los compuestos de fórmula I más detalladamente.

En el esquema de reacción 1, DIPEA significa N-etildiisopropil-amina.

10

Esquema de reacción 1

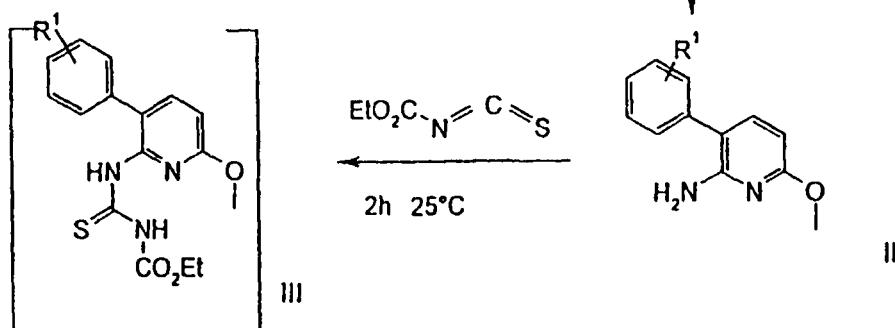
15



20

Pd cat.
2 eq. $\text{R}^1\text{C}_6\text{H}_4\text{B}(\text{OH})_2$
110°C, 2h

25



30

35

40

45

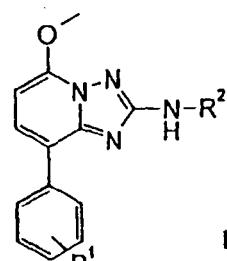
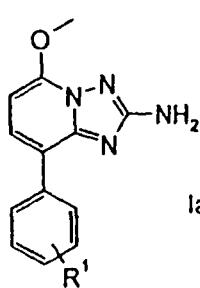
$\text{NH}_2\text{OH, DIPEA}$
 $\text{EtOH, } 80^\circ\text{C, 16h}$

50

A: R^2Cl
 NEt_3
in dioxane, 90°C

55

or
B: R^2OMe
 AlMe_3
in dioxane, 90°C



60

De acuerdo con el esquema de reacción 1, el compuesto de fórmula V (6-amino-5-bromo-piridin-2-ol) puede prepararse tal como se describe en Kelly, T. R.; Jagoe, C. T.; Gu, Z. Tetrahedron Letters 1991, 32, 4263-4266, de la siguiente manera: a una solución de 6-amino-piridin-2-ol en ácido acético a temperatura ambiente, se agrega bromo y se agita durante 15 min. Se diluye la mezcla con agua y se filtra el precipitado. Se extrae el filtrado y las capas orgánicas combinadas se secan y evaporan hasta secarse. Luego, una suspensión de 6-amino-5-bromo-piridin-2-ol se trata con pellas de KOH y sulfato de dimetilo. Se agita la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente y se evapora hasta secarse. Se purifica el residuo y se obtienen 3-bromo-6-metoxi-piridin-2-il-amina (IV). Posteriormente, se calienta una mezcla

- de 3-bromo-6-metoxi-piridin-2-il-amina, ácido fenilborónico (donde el anillo de fenilo puede estar sustituido por R¹), Na₂CO₃ y aducto de dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino)-ferrocenol]paladio II) diclorometano en dioxano, a 110°C durante 2 horas. Se concentra la mezcla, se agrega Na₂CO₃ aq. Diluido y se extrae. Se secan las fases orgánicas combinadas y se evapora. Se purifica el residuo para obtener el compuesto de fórmula II correspondiente, por ejemplo 6-metoxi-3-fenil-piridin-2-il-amina. Una mezcla de 6-metoxi-3-fenil-piridin-2-il-amina (II) e isotiocianato de etoxicarbonilo, se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se evapora hasta secarse. Luego, el compuesto de fórmula III obtenido se trata con una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y N-etildisopropilamina (DIPEA). Se calienta la mezcla a 80°C durante 16 horas, se concentra hasta secarse, retoma en agua y extrae con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secan y evaporan para obtener, por ejemplo, 5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina (Ia). Se calienta una mezcla de 5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina y un compuesto de fórmula R²Cl, por ejemplo cloruro del ácido fluorofenilcarboxílico, y Net₃ en dioxano, a 90°C durante 16 horas. La mezcla se purifica para obtener un compuesto de fórmula I, por ejemplo 3-fluoro-N-(5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-benzamida.
- La formación de sal se lleva a cabo a temperatura ambiente de acuerdo con métodos que son conocidos *per se* y que son conocidos por los expertos en el arte. No sólo se consideran sales con ácidos inorgánicos, sino también sales con ácidos orgánicos. Son ejemplos de las sales, los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y similares.
- Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Específicamente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son ligandos de los receptores de adenosina.

Se estudiaron los compuestos de acuerdo con las pruebas que se describen a continuación.

Receptor A_{2A}, de adenosina humano

El receptor A_{2A} de adenosina humano se expresaba en forma recombinante en células de ovario de hámster chino (OHC), que utilizaban el sistema de expresión del virus del bosque Semliki. Se recolectaron las células, se lavaron dos veces mediante centrifugación, homogeneizaron y lavaron nuevamente por centrifugación. La pella de membrana final lavado se suspendió en un amortiguador Tris (50 mM) que contenía NaCl 120 mM, KCl 5 mM, C_aCl₂ 2 mM y MgCl₂ 10 mM (pH 7,4) (amortiguador A). El ensayo de unión de [³H]-SCH-58261 (Dionisotti *et al.*, 1997, Br. J. Pharmacol. 121, 353) se llevó a cabo en placas de 96 pocillos en presencia de 2,5 µg de proteína de membrana, 0,5 mg de perlas SPA de Ysipoli-1-lisina, y 0,1 U de adenosina deaminasa en un volumen final de 200 µl de amortiguador A. Se definió una unión no específica utilizando congénere de xantina amina (XAC; 2 µM). Los compuestos se sometieron a prueba en 10 concentraciones que oscilaban entre 10 µM y 0,3 nM. Todos los ensayos se llevaron a cabo por duplicado y se repitieron al menos dos veces. Las placas de ensayo se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la centrifugación y luego se determinaron los ligandos unidos utilizando un contador de centelleo Packard Topcount. Se calcularon los valores IC₅₀ utilizando un programa de ajuste de curvas no lineales y los valores K_i se calcularon utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff.

De acuerdo con la invención, se ha demostrado que los compuestos de fórmula I tienen gran afinidad por el receptor A_{2A}. En la tabla que sigue a continuación, se describen valores específicos de compuestos preparados.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede ser por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I pueden procesarse con portadores orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se puede utilizar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales del mismo, etc., por ejemplo como los portadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas o cápsulas de gelatina duras. Los portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos y semisólidos, etc. Sin embargo, según la naturaleza de la sustancia activa, habitualmente no se requieren portadores en el caso de cápsulas de gelatina blandas. Los portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal, etc. Los portadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles líquidos o semiliquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener incluso otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un portador terapéuticamente inerte, también son objeto de la presente invención, como también lo es el procedimiento.

miento para la producción de los mismos, que consiste en convertir uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables, y si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con uno o más portadores terapéuticamente inertes.

5 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I, así como también de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles en el control o prevención de enfermedades basadas en la actividad antagonista de los receptores de adenosina, como ser la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, neuro-protección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficit respiratorio, depresión, asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, convulsiones y abuso de sustancias. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como sedantes, relajantes 10 musculares, antipsicóticos, anti-epilépticos, anticonvulsivantes y agentes cardioprotectores para la producción de los medicamentos correspondientes.

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

20 La dosificación puede variar ampliamente y por supuesto, se adaptará a los requerimientos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, la dosificación para adultos puede oscilar entre 0,01 mg y aproximadamente 1.000 mg por día de un compuesto de la fórmula general I, o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria puede administrarse como dosis única o en 25 dosis divididas, y además, también se puede exceder el límite superior cuando así se indique.

Ejemplo 1

25 *5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina*

30 a) *6-amino-5-bromo-piridin-ol*

35 (Lit: Kelly, T. R.; Jagoe, C. T.; Gu, Z. Tetrahedron Letters 1991, 32, 4263-4266)

40 A una solución de 11 g (100 mmol) de 6-amino-piridin-2-ol en 220 ml de ácido acético a temperatura ambiente, se agregaron 5,12 ml (100 mmol) de bromo y se agitó durante 15 min. Se diluyó la mezcla con agua y se filtró el precipitado. El filtrado se extrajo cuatro veces con 400 ml de acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO₄ y se evaporó hasta secarse para obtener 12,2 g (65%) del compuesto del título como sólido pardo claro.

45 *1-H-NMR* (400 MHz-DMSO-d6): δ = 10,0 (s, br, 1H, OH), 7,37 (d, J=3, 1H, H-4), 6,10 (s, br, 2H, NH₂), 5,58 (d, J=3 Hz, 1H, H-3).

50 EM m/e (%): 190 (M + H⁺, 100).

55 b) *3-bromo-6-metoxi-piridin-2-il-amina*

60 Una suspensión de 11,58 g (61 mmol) de 6-amino-5-bromo-piridin-2-ol en 200 ml de acetona, se trató con 10,3 g (184 mmol) de pellas de KOH y 10 g (80 mmol) de sulfato de dimetilo. La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se evaporó hasta secarse. Se agregaron 400 ml de agua y se extrajo la mezcla cuatro veces con 300 ml de acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO₄ y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de flash en sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 1:1, para obtener 3.455 g (28%) del compuesto del título como aceite naranja.

65 *1-H-NMR* (400 MHz-DMSO-d6): δ = 7,54 (d, J = 2 Hz, 1H, H-4), 6,10 (s, br, 2H, NH₂), 5,90 (d, J = 2 Hz, 1H, H-3), 3,75 (s, 3H, OCH₃).

70 EM m/e (%): 204 (M + H⁺, 100).

75 c) *6-metoxi-3-fenil-piridin-2-il-amina*

80 Se calentó una mezcla de 330 mg (1.625 mmol) de 3-bromo-6-metoxi-piridin-2-il-amina, 396 mg (3,25 mmol) de ácido fenilborónico, 1 ml de Na₂CO₃ 2 N, y 59 mg (0,08 mmol) de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] paladio (II) diclorometano en 10 ml de dioxano, a 110°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla, se agregó Na₂CO₃ eq. Diluido y se extrajo 2 x con 100 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de flash en sílice eluyendo con una gradiente de hexano/acetato de etilo, para obtener 230 mg (71%) del compuesto del título.

ES 2 269 772 T3

1-H-NMR (400 MHz-DMSO-d6): δ = 7,54 (d, J = 2 Hz, 1H, H-4), 7,43 (m, 5H, F), 6,12 (s, br, 2H, NH₂), 5,92 (d, J = 2 Hz, 1H, H-3), 3,73 (s, 3H, OCH₃).

EM m/e (%): 204 (M + H⁺, 100).

5

d) *3-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-2-ilamina*

De acuerdo con la etapa c), se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-bromo-6-metoxi-piridin-2-ilamina y
10 ácido 3-fluorofenilborónico.

EM m/e (%): 248,7 (M + H⁺, 100).

15 e) *3-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-2-il-amina*

De acuerdo con la etapa c), se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-bromo-6-metoxi-piridin-2-il-amina y
ácido 4-fluorofenilborónico.

20 EM m/e (%): 218,6 (M + H⁺, 100).

f) *3-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-piridin-2-il-amina*

25 De acuerdo con la etapa c), se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-bromo-6-metoxi-piridin-2-ilamina y
ácido 4-clorofenilborónico.

EM m/e (%): 234,7 (M + H⁺, 100).

30 g) *6-metoxi-3-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il-amina*

De acuerdo con la etapa c), se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-bromo-6-metoxi-piridin-2-il-amina y
ácido 3-metoxifenilborónico.

35 EM m/e (%): 230,7 (M + H⁺, 100).

h) *5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina*

40 Se agitó una mezcla de 230 mg (1,15 mmol) de 6-metoxi-3-fenil-piridin-2-il-amina y 142,8 μ l de isotiocianato de
etoxicarbonilo a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se evaporó hasta secarse. Se recogió el residuo en 20 ml
de MeOH/EtOH 1:1 y trató con una mezcla de 399 mg (5,74 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 590 μ l de N-
45 etildiisopropilamina. Se calentó la mezcla a 80°C durante 16 h, concentró hasta secarse, recogió en 100 ml de agua
y extrajo con 3 x 150 ml de éter dietílico. Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO₄ y evaporaron para
obtener 369 mg (80%) del compuesto del título.

50 1-H-NMR (300 MHz-DMSO-d6): δ = 8,05 (d, J = 8,49 Hz, 2H, fenilo), 7,73 (d, J = 8,31 Hz, 1H, H-7), 7,45 (t, J =
7,26, 2H, fenilo), 7,33 (d, t = 7,26 Hz, 1H, fenilo), 6,52 (d, J = 8,31 Hz, 1H, H-6), 6,08 (s, br, 2H, NH), 4,09 (s, 3H,
OCH₃).

EM m/e (%): 241,3 (M + H⁺, 100).

55 Ejemplo 2

8-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina

60 De acuerdo con el ejemplo 1h), se sintetizó 8-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina a
partir de 3-(3-fluoro-fenil) -6-metoxi-piridin-2-ilamina, isotiocianato de etoxicarbonilo y posterior reacción del inter-
mediario respectivo con clorhidrato de hidroxilamina y N-etildiisopropilamina.

65 1-H-NMR (300 MHz-DMSO-d6): δ = 8,05 (d, J = 10,7 Hz, 1H, fenilo), 7,92 (d, J = 10,7 Hz, 1H, fenilo), 6,88 (d, J =
8,37 Hz, 1H, 7-H), 7,49 (m, 1H, fenilo), 7,15 (m, 1H, fenilo), 6,53 (d, J = 8,37 Hz, 1H, 6-H), 6,14 (s, br, 2H, NH₂),
4,1 (s, 3H, OCH₃).

EM m/e (%): 259,1 (M + H⁺, 100).

ES 2 269 772 T3

Ejemplo 3

8-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina

5 De acuerdo con el ejemplo 1h), se sintetizó 8-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina a partir de 3-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-2-il-amina, isotiocianato de etoxicarbonilo y posterior reacción del intermedio respectivo con clorhidrato de hidroxilamina y N-etildiisopropilamina.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO-d6): $\mu = 8,16$ (t, $J = 5,67$ Hz, 2H, fenilo), 7,79 (d, $J = 8,22$ Hz, 1H, H-7), 7,34 (t, $J = 5,67$ Hz, 2H, fenilo), 6,57 (d, $J = 8,22$ Hz, 1H, H-6), 6,19 (s, br, 2H, NH_2), 4,15 (s, 3H, OCH_3).

EM m/e (%): 259,1 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

Ejemplo 4

8-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina

20 De acuerdo con el ejemplo 1h), se sintetizó 8-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina a partir de 3-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-piridin-2-il-amina, iso-tiocianato de etoxicarbonilo y posterior reacción del intermedio respectivo con clorhidrato de hidroxilamina y N-etildiisopropilamina.

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO-d6): $\mu = 8,13$ (d, $J = 8,67$ Hz, 2H, fenilo), 7,79 (d, $J = 8,37$ Hz, 1H, H-7), 7,51 (d, $J = 8,67$ Hz, 2H, fenilo), 6,63 (d, $J = 8,37$ Hz, 1H, H-6), 6,11 (s, br, 2H, NH_2), 4,09 (s, 3H, OCH_3).

EM m/e (%): 275,2 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

Ejemplo 5

5-metoxi-8-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina

30 De acuerdo con el ejemplo 1h), se sintetizó 8-(3-metoxi-fenil)-5-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina a partir de 3-(3-metoxi-fenil)-6-metoxi-piridin-2-il-amina, isotiocianato de etoxicarbonilo y posterior reacción del intermedio respectivo con clorhidrato de hidroxilamina y N-etildiisopropilamina.

35 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO-d6): $\mu = 7,76$ (d, $J = 8,25$ Hz, 1H, H-7), 7,68 (s, 1H, fenilo), 7,62 (d, $J = 7,89$ Hz, 1H, fenilo), 7,36 (t, $J = 7,89$ Hz, 1H, fenilo), 6,91 (d, $J = 7,89$ Hz, 1H, fenilo), 6,51 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H, H-6), 6,07 (s, br, 2H, NH_2), 4,09 (s, 3H, OCH_3), 3,87 (s, 3H, OCH_3).

40 EM m/e (%): 271,2 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

Ejemplo 6

3-fluoro-N-(5-metoxi-8-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-benzamida

45 Se calentó una mezcla de 15 mg (0,062 mmol) de 5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina, 11 mg (0,068 mmol) de cloruro del ácido 3-fluorofenil-carboxílico, y 31,5 μl (0,312 mmol) de NEt_3 en 1 ml de dioxano, a 90°C durante 16 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa en fase invertida eluyendo con una gradiente de acetonitrilo/agua. La evaporación produjo el compuesto del título.

EM m/e (%): 281,7 ($(\text{M} + \text{CH}_3\text{CN})^+$, 100).

Ejemplo 7

3-bromo-N-(5-metoxi-8-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-benzamida

55 60 De acuerdo con el ejemplo 6, se sintetizó el compuesto del título a partir de 5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina y cloruro del ácido 3-bromo-fenil-carboxílico.

EM m/e (%): 423,3 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

Ejemplo 8

4-fluoro-N-(5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-benzamida

5 De acuerdo con el ejemplo 6, se sintetizó el compuesto del título a partir de 5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina y cloruro del ácido 4-fluoro-fenil-carboxílico.

EM m/e (%): 362,4 (M + H⁺, 100).

10

Ejemplo 9

3-metoxi-N-(5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-benzamida

15 De acuerdo con el ejemplo 6, se sintetizó el compuesto del título a partir de 5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina y cloruro del ácido 3-metoxi-fenil-carboxílico.

20

Ejemplo 10

4-bromo-N-(5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-benzamida

25 A una solución de 24 mg (0,1 mmol) de 5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina en 1 ml de dioxano, se agregó 0,4 ml (0,4 mmol) de una solución 1 M de AlMe₃ en tolueno y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregaron 86 mg (0,4 mmol) de éster metílico del ácido 4-bromo-fenilcarboxílico en 1 ml de dioxano y se agitó la mezcla durante 48 h a 90°C. Se agregó 0,5 ml de HCl acuoso. 1 N y se evaporó la mezcla hasta secarse. Se recogió el residuo en 1,5 ml de ácido fórmico y 0,5 ml de metanol y se sometió a cromatografía HPLC en fase invertida eluyendo con una gradiente de agua/acetonitrilo. La evaporación de los eluyentes produjo 6 mg (15%) del compuesto del título.

30

EM m/e (%): 423,3 (M + H⁺, 100).

35

De acuerdo con el ejemplo 10 se sintetizaron otros derivados de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Los resultados aparecen en la siguiente lista, que comprende del ejemplo 11 al ejemplo 21.

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

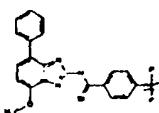
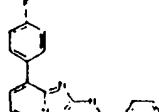
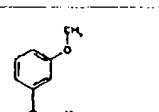
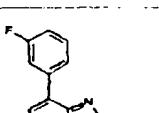
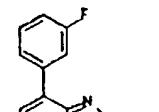
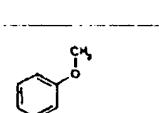
50

55

60

65

ES 2 269 772 T3

No.	IC ₅₀ (nM)	Estructura	Nombre	PM	MS MH ⁺ (%)
11	884		N-(5-methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-4-trifluoromethyl-benzamida	412.4	413 (100)
12	776		4-Bromo-N-[8-(4-fluoro-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-benzamida	441.3	442 (100)
13	480		4-Bromo-N-[5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-benzamida	453.3	454 (100)
14	908		2-Bromo-N-[8-(3-fluoro-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-benzamida	471.3	472 (100)
15	572		Acido 5-Bromo-furan-2-carboxilico[8-(3-fluoro-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amida	431.2	432 (100)
16	560		Acido 5-Bromo-furan-2-carboxilico [5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amida	443.3	444 (100)

ES 2 269 772 T3

No.	HA2a KI (nM)	Estructura	Nombre	PM	MS MH ⁺ (%)
17	984		N-(5-methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)3-methylbenzamide	358.4	359(100)
18	664		4-Fluoro-N-[8-(4-fluoro-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-benzamida	380.4	381(100)
19	748		4-Fluoro-N-[5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-benzamida	392.4	393(100)
20	784		2-Fluoro-N-[8-(4-fluoro-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-benzamida	380.4	381(100)
21	516		Acido tiofen-2-carboxilico[5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amida	380.4	381(100)

50

55

60

65

ES 2 269 772 T3

Formulación de los comprimidos (granulación en húmedo)

	<u>Producto</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/comprimido</u>			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
5	1.	Compuesto de fórmula I	5 mg	25	100	500
10	2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
15	3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
20	4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	20
	5.	Estearato de magnesio	1	1	1	1
	Total		<u>167</u>	<u>167</u>	<u>167</u>	<u>831</u>

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los productos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50°C.
- 30 3. Pasar los gránulos por un equipo de trituración adecuado.
4. Agregar el producto 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Formulación de las cápsulas

	<u>Producto</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/cápsula</u>			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
40	1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
45	2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
50	3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
55	4.	Talco	10	15	10	25
	5.	Estearato de magnesio	1	2	2	5
	Total		<u>200</u>	<u>200</u>	<u>300</u>	<u>600</u>

Procedimiento de fabricación

- 60 1. Mezclar los productos 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.
2. Agregar los productos 4 y 5, y mezclar durante 3 minutos.
- 65 3. Rellenar una cápsula adecuada.

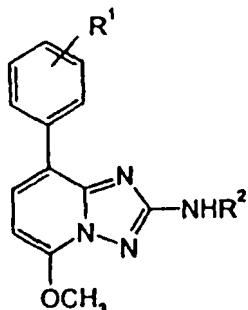
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general

5

10

15



I

caracterizado porque

20

R¹ es hidrógeno, halógeno o alcoxi inferior;

25

R² es hidrógeno, o es -C(O)-alquilo inferior o -C(O)-fenilo, donde el anillo fenilo no está sustituido o está sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados entre el grupo que comprende halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo,

30

O es -C(O)-furanilo o -C(O)-tiofenilo, donde los anillos no están sustituidos o están sustituidos por halógeno; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35

2. Compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R² es -C(O)-fenilo, sustituido por halógeno.

35

3. Compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto es

40

4-fluoro-N-(5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-benzamida,

4-bromo-N-(5-metoxi-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-benzamida,

45

4-bromo-N-[5-metoxi-8-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo [1,5-a]piridin-2-il]-benzamida,

4-fluoro-N-[8-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-benzamida o

4-fluoro-N-[5-metoxi-8-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-il]-benzamida.

50

4. Compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R² es -C(O)-furanilo, sustituido por halógeno.

55

5. Compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto es ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico [8-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida o ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico [5-metoxi-8-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amida.

6. Compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R² es -C(O)-tiofenilo.

55

7. Compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto es [5-metoxi-8-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico.

8. Compuesto de fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R² es hidrógeno.

60

9. Compuesto de fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R² es -C(O)-alquilo C₁₋₆.

10. Medicamento que contiene uno o más compuestos de fórmula I como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

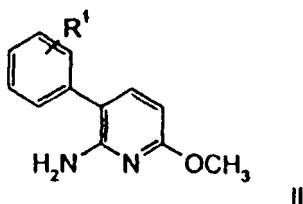
65

11. Medicamento de conformidad con la reivindicación 10 para el tratamiento de enfermedad relacionada con el receptor de adenosina.

ES 2 269 772 T3

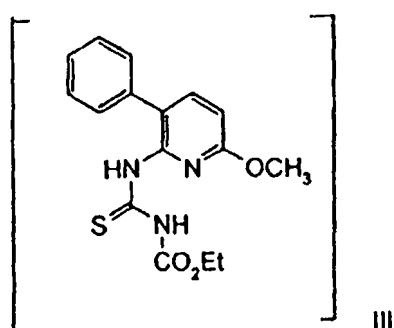
12. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende

5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

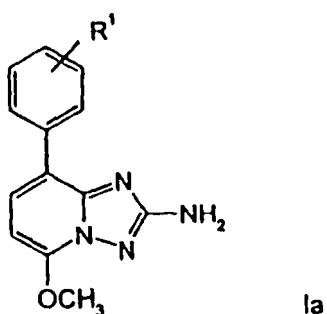


15 con isoftiocinato de etoxicarbonilo

para formar un compuesto de fórmula

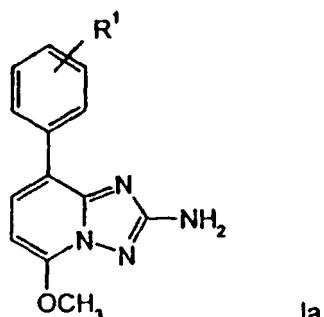


35 y ciclizar el compuesto de fórmula III en presencia de hidroxilamina para obtener un compuesto de fórmula



en la cual R¹ tiene el significado dado en la reivindicación 1, o

50 b) someter a reacción un compuesto de fórmula

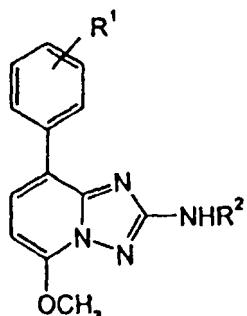


65 con un compuesto de fórmula

R^2Cl

ES 2 269 772 T3

para obtener un compuesto de fórmula



en la cual R¹ y R² son tal como se han definido anteriormente, y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables.

20 13. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para preparar los medicamentos correspondientes para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor A_{2A} de adenosina.

25

30

35

40

45

50

55

60

65