



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 14 408 T2 2007.03.08

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 436 292 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 14 408.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP02/10917

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 777 254.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/031445

(86) PCT-Anmeldetag: 28.09.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 17.04.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 14.07.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 30.08.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 08.03.2007

(51) Int Cl.⁸: 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)

(30) Unionspriorität:

01123949 08.10.2001 EP

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(73) Patentinhaber:

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

(72) Erfinder:

NETTEKOVEN, Heinrich, Matthias, 79639
Grenzach-Wyhlen, DE; SCHMITT, Sébastien,
F-68300 St. Louis, FR

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

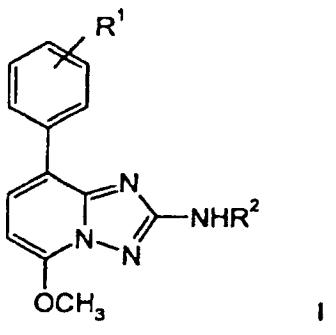
(54) Bezeichnung: 5-METHOXY-8-ARYL-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PYRIDINE DERIVATIVE ALS ADENOSIN-REZEP-TOR ANTAGONISTEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

R¹ Wasserstoff, Halogen oder Niederalkoxy ist;

R² Wasserstoff ist oder -C(O)-Niederalkyl oder -C(O)-Phenyl ist, worin der Phenylring unsubstituiert oder durch ein oder zwei Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Trifluormethyl, oder -C(O)-Furanyl oder -C(O)-Thiophenyl ist, worin die Ringe unsubstituiert oder durch Halogen substituiert sind;
und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

[0002] Es ist überraschend herausgefunden worden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I Adenosinrezeptorliganden sind.

[0003] In WO 01/17999 werden Triazolopyridine als Adenosin-A_{2A}-Rezeptorantagonisten beschrieben, von denen sich die Verbindungen der Formel I durch die 2-NHR₂-Gruppe, die 5-Methoxygruppe und die 8-Arylgruppe unterscheiden.

[0004] Adenosin moduliert einen breiten Bereich physiologischer Funktionen durch die Wechselwirkung mit spezifischen Zelloberflächenrezeptoren. Das Potential von Adenosinrezeptoren als Medikamententargets wurde erstmals 1982 untersucht. Adenosin bezieht sich sowohl strukturell als auch metabolisch auf die bioaktiven Nukleotide Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP), Adenosinmonophosphat (AMP) und cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP); auf das biochemische Methylierungsmittel S-Adenosyl-L-methion (SAM); und strukturell auf die Coenzyme NAD, FAD und das Coenzym A; und auf RNA. Zusammen sind Adenosin und diese verwandten Verbindungen wichtig bei der Regulierung vieler Aspekte des Zellstoffwechsels und bei der Modulierung unterschiedlicher Aktivitäten des zentralen Nervensystems.

[0005] Die Rezeptoren für Adenosin sind als A₁-, A_{2A}-, A_{2B}- und A₃-Rezeptoren klassifiziert worden, die zu der Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Die Aktivierung von Adenosinrezeptoren durch Adenosin initiiert den Signaltransduktionsmechanismus. Diese Mechanismen hängen von dem Rezeptor-assoziierten G-Protein ab. Jeder der Adenosinrezeptorsubtypen ist klassisch durch das Adenylatcyclaseeffektorsystem charakterisiert worden, welches cAMP als zweiten Messenger nutzt. Die A₁- und A₃-Rezeptoren, die mit G_i-Proteinen gekoppelt sind, inhibieren die Adenylatcyclase, was zur Verringerung der zellulären cAMP-Niveaus führt, während die A_{2A}- und A_{2B}-Rezeptoren an die G_s-Proteine koppeln und die Adenylatcyclase aktivieren, was zur Erhöhung der zellulären cAMP-Niveaus führt. Es ist bekannt, daß das A₁-Rezeptorsystem die Aktivierung von Phospholipase C und die Modulierung von sowohl Kalium- als auch Calciumionenkanälen umfaßt. Der A₃-Subtyp stimuliert ebenso zusätzlich zu seiner Assoziation mit Adenylatcyclase die Phospholipase C und aktiviert so die Calciumionenkanäle.

[0006] Der A₁-Rezeptor (326 bis 328 Aminosäuren) wurde aus verschiedenen Spezies (hundartige Raubtiere, Mensch, Ratte, Hund, Huhn, Rind, Meerschweinchen) mit 90- bis 95%iger Sequenzidentität unter den Säugerspezies geklont. Der A_{2A}-Rezeptor (409 bis 412 Aminosäuren) wurde aus hundeartigem Raubtier, Ratte, Mensch, Meerschweinchen und Maus geklont. Der A_{2B}-Rezeptor (332 Aminosäuren) wurde aus Mensch und Maus mit 45%iger Homologie von menschlichen A_{2B}- mit menschlichen A₁- und A_{2A}-Rezeptoren geklont. Der A₃-Rezeptor (317 bis 320 Aminosäuren) wurde aus Mensch, Ratte, Hund, Kaninchen und Schaf geklont.

[0007] Die A₁- und A_{2A}-Rezeptorsubtypen sollen komplementäre Rollen bei der Adenosinregulierung der Energiezufuhr spielen. Adenosin, das ein Stoffwechselprodukt von ATP ist, diffundiert aus der Zelle und agiert

lokal unter Aktivierung der Adenosinrezeptoren, wodurch der Sauerstoffbedarf (A_1) verringert oder die Sauerstoffzufuhr (A_{2A}) erhöht wird, und so das Gleichgewicht von Energiezufuhr : Bedarf innerhalb des Gewebes wiederhergestellt wird. Die Wirkungen der beiden Subtypen sind, die Menge an verfügbarem Sauerstoff für das Gewebe zu erhöhen, und die Zellen gegen Schäden zu schützen, die durch ein kurzzeitiges Sauerstoffungleichgewicht verursacht werden. Eine der wichtigen Funktionen von endogenem Adenosin ist die Verhinderung von Schäden während Traumata, wie Hypoxie, Ischämie, Hypertension und Krampfaktivität.

[0008] Außerdem ist bekannt, daß das Binden des Adenosinrezeptoragonisten an Mastzellen, die den Ratten- A_3 -Rezeptor exprimieren, zu erhöhten Inositoltriphosphat- und intrazellulären Calciumkonzentrationen führt, welche die Antigen-induzierte Sekretion von Entzündungsmediatoren verstärken. Deshalb spielt der A_3 -Rezeptor eine Rolle bei der Vermittlung von Asthmaanfällen und anderen allergischen Reaktionen.

[0009] Adenosin ist auch ein Neuromodulator, der bei der Modulierung molekularer Mechanismen, denen viele Aspekte der physiologischen Gehirnfunktionen unterliegen, durch Vermitteln zentraler Inhibierungswirkungen eine sehr wichtige Rolle spielt. Traumata wie Hypoxie, Ischämie und Krampfanfälle sind die Folge einer erhöhten Neurotransmitterfreisetzung. Diese Neurotransmitter sind letztendlich für die Nervendegeneration und den Nerventod verantwortlich, was Hirnschädigung oder Tod des Individuums verursacht. Die Adenosin- A_1 -Agonisten, die die zentralen Inhibitorwirkungen von Adenosin imitieren, können deshalb als Neuroprotektiva nützlich sein. Adenosin ist als ein endogenes Antikrampfmittel vorgeschlagen worden, welches die Glutamatfreisetzung aus Exzitorneuronen inhibiert und Neuronenentzündung inhibiert. Adenosinagonisten können deshalb als Antiepileptika verwendet werden. Adenosinantagonisten stimulieren die Aktivität des ZNS und sind nachweislich als Wahrnehmungsverstärker wirksam. Selektive A_{2A} Antagonisten weisen therapeutische Wirksamkeit bei der Behandlung von verschiedenen Formen von Demenz, wie beispielsweise bei der Alzheimer-Krankheit auf und sind als Neuroprotektiva nützlich. Adenosin- A_{2A} -Rezeptorantagonisten inhibieren die Freisetzung von Dopamin aus zentralen Synapsenenden und verringern die lokomotorische Aktivität und verbessern demzufolge die Symptome von Parkinson-Krankheit. Die zentralen Aktivitäten von Adenosin stehen auch mit dem molekularen Mechanismus in Verbindung, dem Sedation, Hypnose, Schizophrenie, Angst, Schmerz, Atmung, Depression und Substanzmißbrauch unterliegen. Arzneimittel, die auf Adenosinrezeptoren wirken, haben daher auch das therapeutische Potential als Sedativa, muskelerschlaffende Mittel, Antipsychotika, Anxiolytika, Analgetika, Atmungsanregungsmittel und Antidepressiva.

[0010] Eine wichtige Rolle für Adenosin in dem Herz-Kreislauf-System ist ein Kardioprotektivum. Die Niveaus an endogenem Adenosin erhöhen sich als Antwort auf Ischämie und Hypoxie, und schützen Herzgewebe während und nach dem Trauma (Präkonditionierung). Adenosinagonisten haben daher das Potential als Kardioprotektiva.

[0011] Adenosin moduliert viele Aspekte der Nierenfunktion, einschließlich Reninfreisetzung, glomeruläre Filtrationsrate und Nierendurchblutung. Die Verbindungen, die die Nierenwirkungen von Adenosin antagonisieren, haben das Potential als Nierenschutzmittel. Außerdem können Adenosin- A_3 - und/oder $-A_{2B}$ -Antagonisten bei der Behandlung von Asthma und anderen allergischen Reaktionen nützlich sein.

[0012] Zahlreiche Dokumente beschreiben das derzeitige Wissen über Adenosinrezeptoren, beispielsweise die folgenden Veröffentlichungen:
 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,

[0013] Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze an sich und als pharmazeutisch aktive Substanzen, ihre Herstellung, Medikamente, die auf einer erfindungsgemäßen Verbindung basieren und deren Herstellung sowie die Verwendung von Verbindungen der Formel I bei der Herstellung eines Medikaments zur Bekämpfung oder Vorbeugung von Krankheiten, die auf der Modulation des Adenosinsystems basieren, wie Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Neuroprotektion, Schizophrenie, Angst, Schmerz, Atemnot, Depression, Asthma, allergische Reaktionen, Hypoxie, Ischämie, Anfälle und Substanzmißbrauch. Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Sedativa, muskelerschlaffende Mittel, Antipsychotika, Antiepileptika, Antikrampfmittel und Kardioprotektiva nütz-

lich sein. Die am stärksten bevorzugten Indikationen gemäß der vorliegenden Erfindung sind die, die auf der A_{2A}-Rezeptor-Antagonistenaktivität basieren, und die Erkrankungen des zentralen Nervensystems umfassen, beispielsweise die Behandlung oder Vorbeugung von bestimmten depressiven Störungen, Neuroprotektion und Parkinson-Krankheit.

[0014] Wie hierin verwendet, gibt der Ausdruck „Niederalkyl“ eine gesättigte gerade- oder verzweigtkettige Alkylgruppe an, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, i-Butyl, 2-Butyl, t-Butyl und dergleichen. Bevorzugte Niederalkylgruppen sind Gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

[0015] Der Ausdruck „Halogen“ gibt Chlor, Iod, Fluor und Brom an.

[0016] Der Ausdruck „Niederalkoxy“ gibt eine Gruppe an, wobei die Alkylreste wie oben definiert sind und über ein Sauerstoffatom angelagert sind.

[0017] Der Ausdruck „pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze“ umfaßt Salze mit anorganischen und organischen Säuren, wie Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen.

[0018] Verbindungen der Formel I der vorliegenden Erfindung, worin R²-C(O)-Phenyl ist, substituiert durch Halogen, sind bevorzugt. Beispiele sind die folgenden Verbindungen:

4-Fluor-N-(5-methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl)-benzamid,
 4-Brom-N-(5-methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl)-benzamid,
 4-Brom-N-[5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-benzamid,
 4-Fluor-N-[8-(4-fluor-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-benzamid oder
 4-Fluor-N-[5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-benzamid.

[0019] Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen, worin R²-C(O)-Furanyl ist, substituiert durch Halogen. Beispiele dieser Gruppen sind die folgenden Verbindungen:

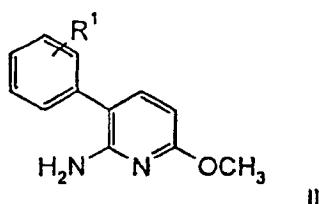
5-Brom-furan-2-carbonsäure[8-(3-fluor-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid oder
 5-Brom-furan-2-carbonsäure[5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid.

[0020] Verbindungen der Formel I der vorliegenden Erfindung, worin R²-C(O)-Thiophenyl ist, sind ebenso bevorzugt, beispielsweise die folgende Verbindung:

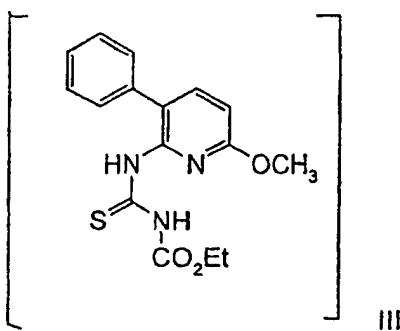
Thiophen-2-carbonsäure[5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid.

[0021] Die vorliegenden Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze können durch in der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch die nachstehend beschriebenen Verfahren, wobei das Verfahren

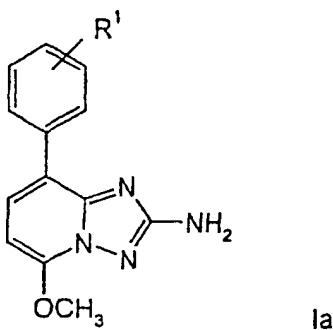
a) das Umsetzen einer Verbindung der Formel



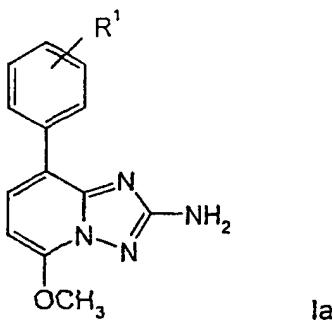
mit Ethoxycarbonylisothiocyanat
 zu einer Verbindung der Formel



und Cyclisieren der Verbindung der Formel III in Gegenwart von Hydroxylamin zu einer Verbindung der Formel



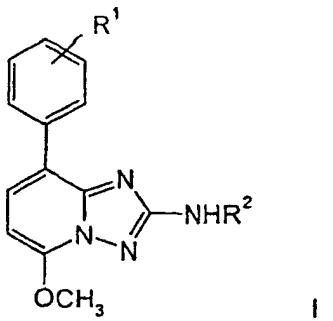
worin R¹ die oben angegebene Bedeutung hat, oder
b) das Umsetzen einer Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel

R²Cl,

unter Erhalt einer Verbindung der Formel



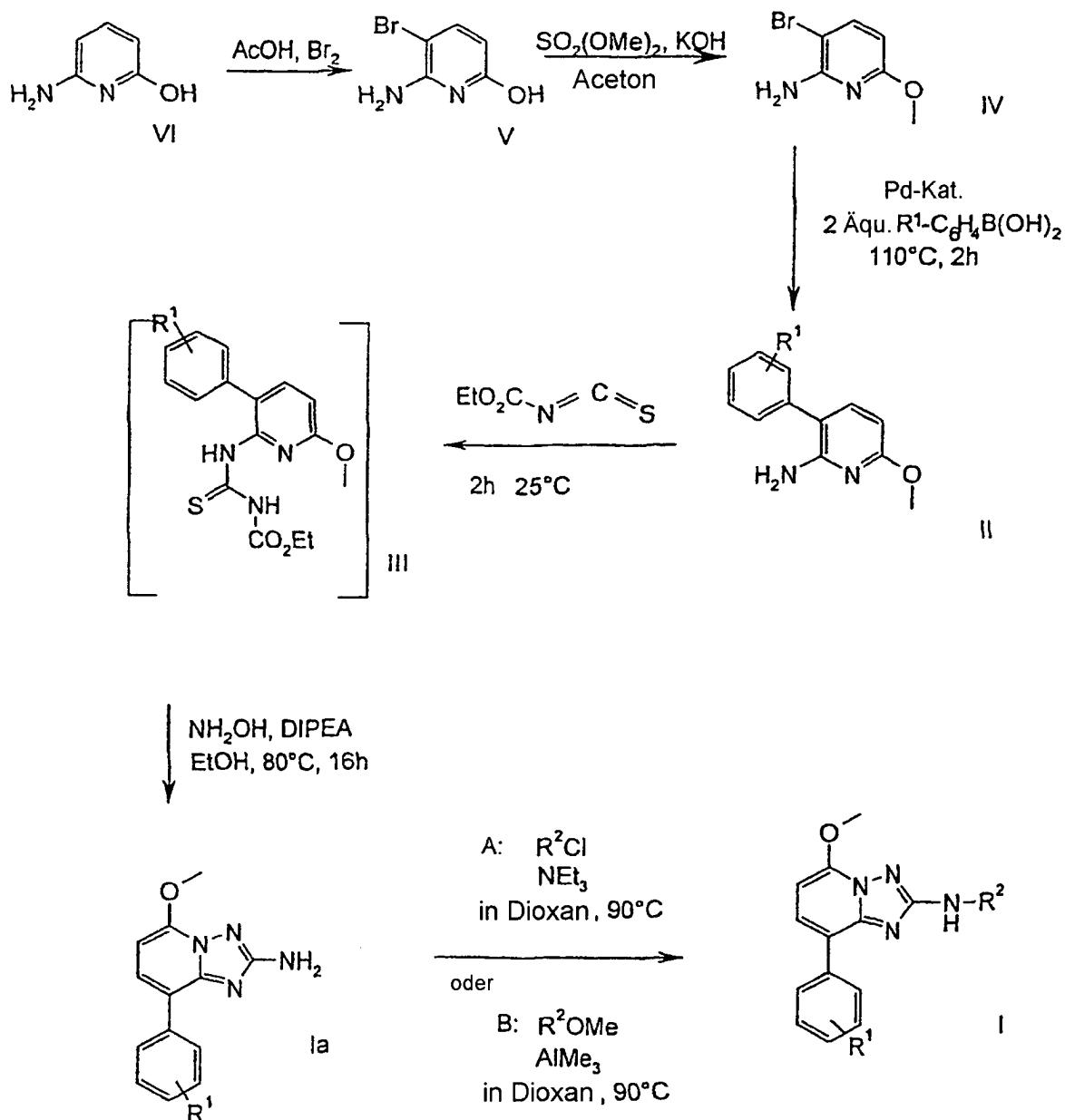
worin R¹ und R² wie oben definiert sind,
und

wenn gewünscht, das Umwandeln der erhaltenen Verbindungen in pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze umfaßt.

[0022] In den Beispielen 1–42 und in dem folgenden Schema 1 wird die Herstellung der Verbindungen der Formel I ausführlicher beschrieben.

[0023] DIPEA in Schema 1 ist N-Ethyldiisopropyl-amin.

Schema 1



[0024] Gemäß Schema 1 kann die Verbindung der Formel V (6-Amino-5-brom-pyridin-2-ol) wie in Kelly, T. R.; Jagoe, C T.; Gu, Z. Tetrahedron Letters 1991, 32, 4263–4266 beschrieben, wie folgt hergestellt werden: Zu einer Lösung aus 6-Amino-pyridin-2-ol in Essigsäure bei Raumtemperatur wurde Brom zugegeben und 15 min gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und der Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde extrahiert und die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet und zur Trockne eingedampft. Dann wurde eine Suspension aus 6-Amino-5-brom-pyridin-2-ol mit KOH-Pellets und Dimethylsulfat behandelt. Das Gemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde gereinigt und 3-Brom-6-methoxy-pyridin-2-yl-amin (IV) wurde erhalten. Ferner wurde ein Gemisch aus 3-Brom-6-methoxy-pyridin-2-yl-amin, Phenylboronsäure (worin der Phenylring durch R¹ substituiert sein kann), Na₂CO₃ und Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocen]palladium-II-dichlormethan-Addukt in Dioxan auf 110 °C für 2 h erhitzt. Das Gemisch wurde konzentriert, verdünntes wäss. Na₂CO₃ wurde zugegeben und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde gereinigt, wodurch die entsprechende Verbindung der Formel II, beispielsweise 6-Methoxy-3-phenyl-pyridin-2-yl-amin, erhalten wurde. Ein Gemisch aus 6-Methoxy-3-phenyl-pyridin-2-yl-amin (II) und Ethoxycarbonylisothiocyanat wurde bei

Raumtemperatur 2 h gerührt und dann zur Trockne eingedampft. Die erhaltene Verbindung der Formel III wurde dann mit einem Gemisch aus Hydroxylaminhydrochlorid und N-Ethyldiisopropylamin (DIPEA) behandelt. Das Gemisch wurde auf 80 °C für 16 h erhitzt, zur Trockne konzentriert, in Wasser aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft, wodurch beispielsweise 5-Methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin (Ia) erhalten wurde. Ein Gemisch aus 5-Methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin und einer Verbindung der Formel R²Cl, beispielsweise 3-Fluorphenylcarbonsäurechlorid und NEt₃ in Dioxan wurde auf 90 °C für 16 h erhitzt. Das Gemisch wurde gereinigt, um eine Verbindung der Formel I, beispielsweise 3-Fluor-N-(5-methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl)-benzamid zu erhalten.

[0025] Die Salzbildung wurde gemäß an sich bekannter und einem Fachmann geläufiger Verfahren bei Raumtemperatur herbeigeführt. Nicht nur Salze mit anorganischen Säuren, sondern auch Salze mit organischen Säuren wurden in Betracht gezogen. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Nitrate, Citrat, Acetate, Malate, Succinate, Methansulfonate, p-Toluolsulfonate und dergleichen sind Beispiele für solche Salze.

[0026] Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Additionssalze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Genauer gesagt ist herausgefunden worden, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung Adenosinrezeptor-Liganden sind.

[0027] Die Verbindungen wurden gemäß der hierin nachstehend angegebenen Tests untersucht.

Menschlicher Adenosin-A_{2A}-Rezeptor

[0028] Der menschliche Adenosin-A_{2A}-Rezeptor wurde rekombinant in Ovarialzellen des chinesischen Hams ters (CHO-Zellen) unter Verwendung des Semliki-Forest-Virus-Expressionssystems exprimiert. Die Zellen wurden geerntet, zweimal durch Zentrifugation gewaschen, homogenisiert und erneut durch Zentrifugation gewaschen. Das fertige gewaschene Membranpellet wurde in einem Tris-Puffer (50 mM), enthaltend 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂ und 10 mM MgCl₂ (pH 7,4) (Puffer A), suspendiert. Der [³H]-SCH-5826]-Bindungsassay (Dionisotti et al., 1997, Br J Pharmacol 121, 353) wurde in 96-Lochplatten in Gegenwart von 2,5 µg Membranprotein, 0,5 mg Ysi-poly-L-lysin-SPA-Kugeln und 0,1 U Adenosindeaminase in einem Endvolumen von 200 µl Puffer A durchgeführt. Die nichtspezifische Bindung wurde unter Verwendung von Xanthinaminkongener (XAC; 2 µM) definiert. Die Verbindungen wurden bei 10 Konzentrationen von 10 µM bis 0,3 nM getestet. Alle Assays wurden in zweifacher Ausfertigung durchgeführt und mindestens zweimal wiederholt. Die Assayplatten wurden für 1 Stunde bei Raumtemperatur vor der Zentrifugation inkubiert und dann wurde der gebundene Ligand unter Verwendung eines Packard-Topcount-Szintillationszählers bestimmt. Die IC₅₀-Werte wurden unter Verwendung eines nicht-linearen Kurvenanpassungsprogramms berechnet und die Ki-Werte unter Verwendung der Cheng-Prusoff-Gleichung berechnet.

[0029] Gemäß der Erfindung ist gezeigt worden, daß die Verbindungen der Formel I eine hohe Affinität zu dem A_{2A}-Rezeptor haben. In der nachstehenden Tabelle werden die spezifischen Werte für die hergestellten Verbindungen beschrieben.

[0030] Die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch akzeptablen Salze der Verbindungen der Formel I können als Medikamente, z. B. in Form pharmazeutischer Präparate verwendet werden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z. B. in Form von Tabletten, beschichteten Tabletten, Dragees, harten und weichen Gelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht werden. Die Verabreichung kann jedoch auch rektal geschehen, z. B. in Form von Zäpfchen, parenteral, z. B. in Form von Injektionslösungen.

[0031] Die Verbindungen der Formel I können mit pharmazeutisch inertem, anorganischen oder organischen Trägern zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verarbeitet werden. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäuren oder deren Salze und dergleichen können beispielsweise als solche Träger für Tabletten, beschichtete Tabletten, Dragees und harte Gelatinekapseln verwendet werden. Geeignete Träger für weiche Gelatinekapseln sind beispielsweise pflanzliche Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole und dergleichen. In Abhängigkeit der Beschaffenheit des Wirkstoffes sind im Falle von Gelatinekapseln für gewöhnlich jedoch keine Träger erforderlich. Geeignete Träger zur Herstellung von Lösungen und Sirups sind beispielsweise Wasser, Polyole, Glycerol, pflanzliche Öle und dergleichen. Geeignete Träger für Zäpfchen sind beispielsweise natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, zähflüssige oder flüssige Polyole und dergleichen.

[0032] Die pharmazeutischen Präparate können überdies Konservierungsmittel, Löslichmacher, Stabilisatoren, Benetzungsmittel, Emulgatoren, Süßungsmittel, Färbemittel, Aromastoffe, Salze zur Variierung des osmotischen Drucks, Puffer, Maskierungsmittel oder Antioxidationsmittel umfassen. Sie können ebenso noch andere therapeutisch wertvolle Substanzen umfassen.

[0033] Medikamente, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon und einen therapeutisch inerten Träger umfassen, sind ebenso ein Ziel der vorliegenden Erfindung, so wie das Verfahren zu deren Herstellung, welches das Bringen einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I und/oder pharmazeutisch akzeptabler Säureadditionssalze und je nach Bedarf, einer oder mehrerer anderer therapeutisch wertvoller Substanzen in eine galenische Verabreichungsform zusammen mit einem oder mehreren therapeutisch inerten Trägern.

[0034] Gemäß der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Bekämpfung oder Vorbeugung von Krankheiten, die auf der Adenosinrezeptorantagonistenaktivität basieren, nützlich, wie Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Neuroprotektion, Schizophrenie, Angst, Schmerz, Atemnot, Depression, Asthma, allergische Reaktionen, Hypoxie, Ischämie, Anfälle und Substanzmißbrauch. Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Sedativa, musklerschlaffende Mittel, Antipsychotika, Antiepileptika, Antikampfmittel und Kardioprotektiva und zur Herstellung der entsprechenden Medikamente nützlich sein.

[0035] Die am stärksten bevorzugten Indikationen gemäß der vorliegenden Erfindung sind die, die die Krankheiten des zentralen Nervensystems, beispielsweise die Behandlung oder Vorbeugung von bestimmten depressiven Störungen, Neuroprotektion und Parkinson-Krankheit umfassen.

[0036] Die Dosis kann innerhalb breiter Grenzen variiert, und wird natürlich gemäß den einzelnen Erfordernissen in jedem speziellen Fall eingestellt. Bei der oralen Verabreichung kann die Dosis für Erwachsene von etwa 0,01 mg bis etwa 1000 mg pro Tag einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder der entsprechenden Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon variiert. Die tägliche Dosis kann als Einzeldosis oder in geteilten Dosen verabreicht werden, und außerdem kann die obere Grenze ebenso überschritten werden, wenn dies angebracht ist.

Beispiel 1

5-Methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin

a) 6-Amino-5-brom-pyridin-2-ol

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

[0037] Zu einer Lösung aus 11 g (100 mmol) 6-Amino-pyridin-2-ol in 220 ml Essigsäure wurden 5,12 ml (100 mmol) Brom bei Raumtemperatur zugegeben und 15 min gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und der Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde viermal mit 400 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit MgSO₄ getrocknet und zur Trockne eingedampft, wodurch 12,2 g (65 %) der Titelverbindung als hellbrauner Feststoff erhalten wurden.

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

MS m/e (%): 190 (M+H⁺, 100).

b) 3-Brom-6-methoxy-pyridin-2-yl-amin

[0038] Eine Suspension aus 11,58 g (61 mmol) 6-Amino-5-brom-pyridin-2-ol in 200 ml Aceton wurde mit 10,3 g (184 mmol) KOH-Pellets und 10 g (80 mmol) Dimethylsulfat behandelt. Das Gemisch wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockne eingedampft. 400 ml Wasser wurden zugegeben und das Gemisch wurde viermal mit 300 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flashesäulenchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Hexan/Ethylacetat 1 : 1 gereinigt, wodurch 3,455 g (28 %) der Titelverbindung als orangefarbenes Öl erhalten wurden.

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).

MS m/e (%): 204 (M+H⁺, 100).

c) 6-Methoxy-3-phenyl-pyridin-2-yl-amin

[0039] Ein Gemisch aus 330 mg (1,625 mmol) 3-Brom-6-methoxy-pyridin-2-yl-amin, 396 mg (3,25 mmol) Phenylboronsäure, 1 ml 2N Na₂CO₃ und 59 mg (0,08 mmol) Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocen]palladium-(II)-dichlormethan-Addukt in 10 ml Dioxan wurde auf 110 °C für 2 h erhitzt. Das Gemisch wurde konzentriert, verdünntes wäss. Na₂CO₃ wurde zugegeben und 2 × mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-säulenchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit einem Gradienten von Hexan/Ethylacetat gereinigt, wodurch 230 mg (71 %) der Titelverbindung erhalten wurden.

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

MS m/e (%): 204 (M+H⁺, 100).

d) 3-(3-Fluor-phenyl)-6-methoxy-pyridin-2-ylamin

[0040] Gemäß Schritt c) wurde die Titelverbindung aus 3-Brom-6-methoxy-pyridin-2-ylamin und 3-Fluorphenylboronsäure synthetisiert.

MS m/e (%): 248,7 (M+H⁺, 100).

e) 3-(4-Fluor-phenyl)-6-methoxy-pyridin-2-yl-amin

[0041] Gemäß Schritt c) wurde die Titelverbindung aus 3-Brom-6-methoxy-pyridin-2-yl-amin und 4-Fluorphenylboronsäure synthetisiert.

MS m/e (%): 218,6 (M+H⁺, 100).

f) 3-(4-Chlor-phenyl)-6-methoxy-pyridin-2-yl-amin

[0042] Gemäß Schritt c) wurde die Titelverbindung aus 3-Brom-6-methoxy-pyridin-2-ylamin und 4-Chlorphenylboronsäure synthetisiert.

MS m/e (%): 234,7 (M+H⁺, 100).

g) 6-Methoxy-3-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-2-yl-amin

[0043] Gemäß Schritt c) wurde die Titelverbindung aus 3-Brom-6-methoxy-pyridin-2-yl-amin und 3-Methoxyphenylboronsäure synthetisiert.

MS m/e (%): 230,7 (M+H⁺, 100).

h) 5-Methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl

[0044] Ein Gemisch aus 230 mg (1,15 mmol) 6-Methoxy-3-phenyl-pyridin-2-yl-amin und 142,8 µl Ethoxycarbonylisothiocyanat wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt und danach zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml MeOH/EtOH 1 : 1 aufgenommen und mit einem Gemisch aus 399 mg (5,74 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 590 µl N-Ethyldiisopropylamin behandelt. Das Gemisch wurde auf 80 °C für 16 h erhitzt, zur Trockne konzentriert, in 100 ml Wasser aufgenommen und mit 3 × 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft, wodurch 379 mg (80 %) der Titelverbindung erhalten wurden.

1-H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 8,05 (d, J = 8,49 Hz, 2H, Phenyl), 7,73 (d, J = 8,31 Hz, 1H, H-7), 7,45 (t, J = 7,26 Hz, 2H, Phenyl), 7,33 (d, t = 7,26 Hz, 1H, Phenyl), 6,52 (d, J = 8,31 Hz, 1H, H-6), 6,08 (s, br, 2H, NH₂), 4,09 (s, 3H, OCH₃).

MS m/e (%): 241,3 (M+H⁺, 100).

Beispiel 2

8-(3-Fluor-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin

[0045] Gemäß Beispiel 1h) wurde 8-(3-Fluor-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin aus 3-(3-Fluor-phenyl)-6-methoxy-pyridin-2-ylamin, Ethoxycarbonylisothiocyanat und der anschließenden Reaktion des jeweiligen Zwischenproduktes mit Hydroxylaminhydrochlorid und N-Ethyldiisopropylamin synthetisiert. 1-H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 8,05 (d, J = 10,7 Hz, 1H, Phenyl), 7,92 (d, J = 10,7 Hz, 1H, Phenyl), 6,88 (d, J = 8,37 Hz, 1H, 7-H), 7,49 (m, 1H, Phenyl), 7,15 (m, 1H, Phenyl), 6,53 (d, J = 8,37 Hz, 1H, 6-H), 6,14 (s,

br, 2H, NH₂), 4,1 (s, 3H, OCH₃).
MS m/e (%): 259,1 (M+H⁺, 100).

Beispiel 3

8-(4-Fluor-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin

[0046] Gemäß Beispiel 1h) wurde 8-(4-Fluor-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin aus 3-(4-Fluor-phenyl)-6-methoxy-pyridin-2-ylamin, Ethoxycarbonylisothiocyanat und der anschließenden Reaktion des jeweiligen Zwischenproduktes mit Hydroxylaminhydrochlorid und N-Ethyldiisopropylamin synthetisiert. 1-H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 8,16 (t, J = 5,67 Hz, 2H, Phenyl), 7,79 (d, J = 8,22 Hz, 1H, H-7), 7,34 (t, J = 5,67 Hz, 2H, Phenyl), 6,57 (d, J = 8,22 Hz, 1H, H-6), 6,19 (s, br, 2H, NH₂), 4,15 (s, 3H, OCH₃). MS m/e (%): 259,1 (M+H⁺, 100).

Beispiel 4

8-(4-Chlor-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin

[0047] Gemäß Beispiel 1h) wurde 8-(4-Chlor-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin aus 3-(4-Chlor-phenyl)-6-methoxy-pyridin-2-ylamin, Ethoxycarbonylisothiocyanat und der anschließenden Reaktion des jeweiligen Zwischenproduktes mit Hydroxylaminhydrochlorid und N-Ethyldiisopropylamin synthetisiert. 1-H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 8,13 (d, J = 8,67 Hz, 2H, Phenyl), 7,79 (d, J = 8,37 Hz, 1H, H-7), 7,51 (d, J = 8,67 Hz, 2H, Phenyl), 6,53 (d, J = 8,37 Hz, 1H, H-6), 6,11 (s, br, 2H, NH₂), 4,09 (s, 3H, OCH₃). MS m/e (%): 275,2 (M+H⁺, 100).

Beispiel 5

5-Methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-ylamin

[0048] Gemäß Beispiel 1h) wurde 8-(3-Methoxy-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin aus 3-(3-Methoxy-phenyl)-6-methoxy-pyridin-2-ylamin, Ethoxycarbonylisothiocyanat und der anschließenden Reaktion des jeweiligen Zwischenproduktes mit Hydroxylaminhydrochlorid und N-Ethyldiisopropylamin synthetisiert. 1-H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 7,76 (d, J = 8,25 Hz, 1H, H-7), 7,68 (s, 1H, Phenyl), 7,62 (d, J = 7,89 Hz, 1H, Phenyl), 7,36 (t, J = 7,89 Hz, 1H, Phenyl), 6,91 (d, J = 7,89 Hz, 1H, Phenyl), 6,51 (d, J = 8,25 Hz, 1H, H-6), 6,07 (s, br, 2H, NH₂), 4,09 (s, 3H, OCH₃), 3,87 (s, 3H, OCH₃). MS m/e (%): 271,2 (M+H⁺, 100).

Beispiel 6

3-Fluor-N-(5-methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl)-benzamid

[0049] Ein Gemisch aus 15 mg (0,062 mmol) 5-Methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin, 11 mg (0,068 mmol) 3-Fluorphenylcarbonsäurechlorid und 31,5 µl (0,312 mmol) NEt₃ in 1 ml Dioxan wurde auf 90 °C für 16 h erhitzt. Das Gemisch wurde durch präparative Umkehrphasen-HPLC unter Elution mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten gereinigt. Verdampfung ergab die Titelverbindung.
MS m/e (%): 281,7 ((M+CH₃CN)⁺, 100).

Beispiel 7

3-Brom-N-(5-methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl)-benzamid

[0050] Gemäß Beispiel 6 wurde die Titelverbindung aus 5-Methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin und 3-Brom-phenylcarbonsäurechlorid synthetisiert.
MS m/e (%): 423,3 (M+H⁺, 100).

Beispiel 8

4-Fluor-N-(5-methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl)-benzamid

[0051] Gemäß Beispiel 6 wurde die Titelverbindung aus 5-Methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin und 4-Fluor-phenylcarbonsäurechlorid synthetisiert.
MS m/e (%): 362,4 (M+H⁺, 100).

Beispiel 9

3-Methoxy-N-(5-methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl)-benzamid

[0052] Gemäß Beispiel 6 wurde die Titelverbindung aus 5-Methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin und 3-Methoxy-phenylcarbonsäurechlorid synthetisiert.
MS m/e (%): 374,4 (M+H⁺, 100).

Beispiel 10

4-Brom-N-(5-methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl)-benzamid

[0053] Zu einer Lösung aus 24 mg (0,1 mmol) 5-Methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl-amin in 1 ml Dioxan wurden 0,4 ml (0,4 mmol) einer 1 M Lösung aus AlMe₃ in Toluol gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. 86 mg (0,4 mmol) 4-Brom-phenylcarbonsäuremethylester in 1 ml Dioxan wurden zugegeben und das Gemisch wurde für 48 h bei 90 °C gerührt. 0,5 ml 1N wäss. HCl wurden zugegeben und das Gemisch wurde zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 1,5 ml Ameisensäure und 0,5 ml Methanol aufgenommen und Umkehrphasen-HPLC-Chromatographie unter Elution mit einem Wasser/Acetonitril-Gradienten unterzogen. Das Eindampfen der Eluenten ergab 6 mg (15 %) der Titelverbindung.
MS m/e (%): 423,3 (M+H⁺, 100).

[0054] Gemäß Beispiel 10 sind weitere [1,2,4]Triazol[1,5-a]pyridin-Derivate synthetisiert worden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Liste zusammengestellt, umfassend Beispiel 11 bis Beispiel 42.

Nr.	HA2a KI(nM)	Struktur	Name	MW	MS MH^+ (%)
11	884		N-(5-Methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl)-4-trifluoromethyl-benzamid	412,4	413 (100)
12	776		4-Brom-N-[8-(4-fluorophenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]benzamid	441,3	442 (100)
13	480		4-Brom-N-[5-methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]benzamid	453,3	454 (100)
14	908		2-Brom-N-[8-(3-fluorophenyl)-5-methoxy[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-5-methoxy-benzamid	471,3	472 (100)
15	572		5-Brom-furan-2-carbonsäure-[8-(3-fluorophenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid	431,2	432 (100)
16	560		5-Brom-furan-2-carbonsäure-[5-methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid	443,3	444 (100)
17	984		N-(5-Methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl)-3-methyl-benzamid	358,4	359 (100)
18	664		4-Fluor-N-[8-(4-fluorophenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]benzamid	380,4	381 (100)

Nr.	HA2a KI(nM)	Struktur	Name	MW	MS MH^+ (%)
19	748		4-Fluor-N-[5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol[1,5-a]-pyridin-2-yl]-benzamid	392,4	393 (100)
20	784		2-Fluor-N-[8-(4-fluorophenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]-pyridin-2-yl]-benzamid	380,4	381 (100)
21	516		Thiophen-2-carbonsäure[5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid	380,4	381 (100)

Tablettenformulierung (Naßgranulierung)

<u>Punkt</u>	<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>mg/Tablette</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Verbindung der Formel I	5	25	100	500
2.	wasserfreie Lactose DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	mikrokristalline Cellulose	30	30	30	150
5.	Magnesiumstearat 1	1	1	1	1
	Gesamt	<u>167</u>	<u>167</u>	<u>167</u>	<u>831</u>

Herstellungsverfahren

1. Mischen der Punkte 1, 2, 3 und 4 und Granulieren mit gereinigtem Wasser.
2. Trocknen des Granulats bei 50 °C.
3. Führen des Granulats durch eine geeignete Mahlvorrichtung.
4. Zugabe von Punkt 5 und Mischen für drei Minuten; Komprimieren auf einer geeigneten Presse.

Kapselformulierung

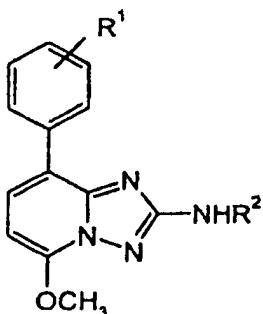
<u>Punkt</u>	<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>mg/Kapsel</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Verbindung der Formel I	5	25	100	500
2.	wasserhaltige Lactose	159	123	148	---
3.	Maisstärke	25	35	40	70
4.	Talk	10	15	10	25
5.	Magnesiumstearat	1	2	2	5
	Gesamt	<u>200</u>	<u>200</u>	<u>300</u>	<u>600</u>

Herstellungsverfahren

1. Mischen der Punkte 1, 2 und 3 in einem geeigneten Mischer für 30 Minuten.
2. Zugabe der Punkte 4 und 5 und Mischen für 3 Minuten.
3. Abfüllen in eine geeignete Kapsel.

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel



worin

R¹ Wasserstoff, Halogen oder C₁₋₆-Alkoxy ist;

R² Wasserstoff ist oder -C(O)-C₁₋₆-Alkyl oder -C(O)-Phenyl ist, worin der Phenylring unsubstituiert oder durch ein oder zwei Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy oder Trifluormethyl, oder -C(O)-Furanyl oder -C(O)-Thiophenyl ist, worin die Ringe unsubstituiert oder durch Halogen substituiert sind; und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

2. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, wobei R² -C(O)-Phenyl ist, das durch Halogen substituiert ist.

3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 2, wobei die Verbindung

4-Fluor-N-(5-methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl)-benzamid,
4-Brom-N-(5-methoxy-8-phenyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl)-benzamid,
4-Brom-N-[5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-benzamid,
4-Fluor-N-[8-(4-fluor-phenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-benzamid oder
4-Fluor-N-[5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-benzamid ist.

4. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, wobei R²-C(O)-Furanyl ist, das durch Halogen substituiert ist.

5. Verbindung der Formel I nach Anspruch 4, wobei die Verbindung 5-Brom-furan-2-carbonsäure[8-(3-fluorophenyl)-5-methoxy-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid oder 5-Brom-furan-2-carbonsäure[5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid ist.

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, wobei R² -C(O)-Thiophenyl ist.

7. Verbindung der Formel I nach Anspruch 6, wobei die Verbindung Thiophen-2-carbonsäure[5-methoxy-8-(3-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid ist.

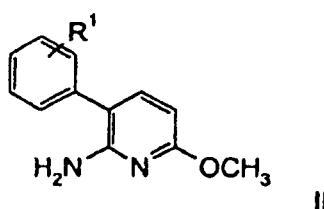
8. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, wobei R² Wasserstoff ist.

9. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, wobei R²-C(O)-C₁₋₆-Alkyl ist.

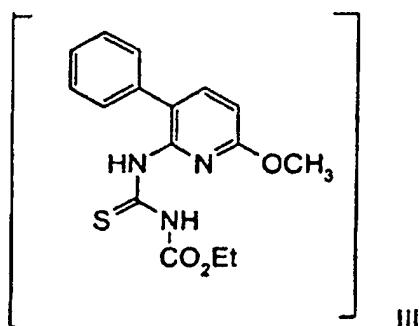
10. Medikament, enthaltend ein oder mehrere Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9 und pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe.

11. Medikament nach Anspruch 10 zur Behandlung von Krankheiten, die mit dem Adenosinrezeptor verbunden sind.

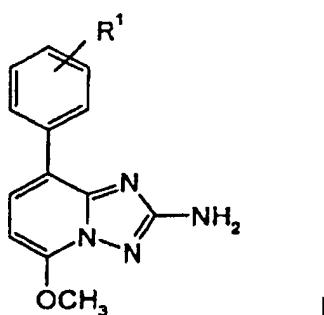
12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, welches umfaßt
a) Umsetzen einer Verbindung der Formel



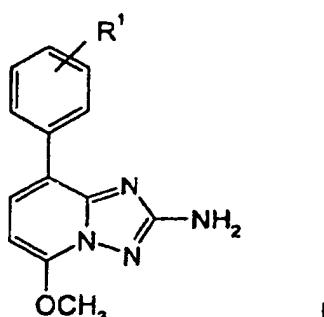
mit Ethoxycarbonylisothiocyanat zu einer Verbindung der Formel



und Cyclisieren der Verbindung der Formel III in Gegenwart von Hydroxylamin zu einer Verbindung der Formel



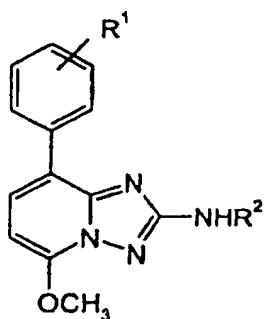
worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist, oder
b) Umsetzen einer Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel

R^2Cl ,

um eine Verbindung der Formel



zu erhalten, worin R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind,
und

wenn gewünscht, Umwandeln der erhaltenen Verbindungen in pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze.

13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von entsprechenden Medikamenten für die Behandlung von Krankheiten, die mit dem Adenosin-A_{2A}-Rezeptor verbunden sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen