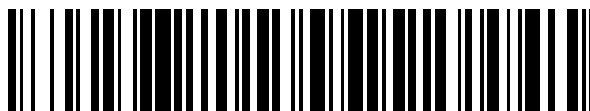


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 840**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2008 E 08854698 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2222674**

54 Título: **Aminotriazoles como inhibidores de la PI3K**

30 Prioridad:

**27.11.2007 EP 07121607**

**03.07.2008 US 78006**

**07.08.2008 US 86963**

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

**09.02.2016**

73 Titular/es:

**CELLZOME LIMITED (100.0%)**

**980 Great West Road**

**Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**RAMSDEN, NIGEL;**

**BELL, KATHRYN;**

**CANSFIELD, ANDREW;**

**TAYLOR, JESS;**

**SUNOSE, MIHIRO;**

**MIDDLEMISS, DAVID y**

**NEUBAUER, GITTE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 558 840 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

Aminotriazoles como inhibidores de la PI3K

La presente invención se refiere a una nueva clase de inhibidores de cinasas, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles para modular la actividad proteína-cinasa para modular las actividades celulares tales como la transducción de señales, la proliferación, la diferenciación, la muerte celular programada, la migración y la secreción de citocinas. Más específicamente, la invención proporciona compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la actividad cinasa, en particular, la actividad de la PI3K y las vías de transducción de señales relacionadas con las actividades celulares como han mencionado anteriormente. Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades tales como los trastornos inmunitarios, inflamatorios, autoinmunes y alérgicos y a procedimientos para preparar dichos compuestos.

Las proteína- y lípido-cinasas participan en los acontecimientos de señalización que controlan la activación, el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de las células en respuesta a mediadores o estímulos extracelulares tales como los factores de crecimiento, las citocinas o las quimiocinas. En general, las proteína-cinasas se clasifican en dos grupos, aquellas que preferentemente fosforilan restos de tirosina y aquellas que preferentemente fosforilan restos de serina y/o treonina en sus sustratos proteicos. Por el contrario, las lípido-cinasas fosforilan una diversidad de sustratos lipídicos.

La actividad proteína- o lípido-cinasa inapropiadamente alta está involucrada en muchas enfermedades incluyendo el cáncer, las enfermedades metabólicas, las enfermedades inmunitarias y los trastornos inflamatorios. Esto puede estar causado ya sea directa o indirectamente por el fallo de los mecanismos de control debido a la mutación, la sobreexpresión o la activación inapropiada de la enzima. En todos estos casos, se espera que la inhibición selectiva de la cinasa tenga un efecto terapéutico beneficioso.

Las fosfoinosítido 3-cinasas (también llamadas fosfatidilinositol 3-cinasas, PI3K) representan un grupo de lípido-cinasas que desempeñan papeles fundamentales en numerosos acontecimientos de señalización intracelular, por ejemplo en la señalización del receptor de linfocitos T. Algunos miembros de la familia PI3K también muestran actividad proteína-cinasa. (Cantley, 2002, *Science* 296 (5573): 1655-7; Vanhaesebroeck y col., 2001, *Annu. Rev. Biochem.* 70: 535-602; Bondeva y col., 1998, *Science* 282 (5387): 293-6).

Las PI3K pertenecen a una superfamilia de lípido-cinasas de señalización que catalizan la fosforilación del fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>) o del fosfatidilinositol (PtdIns) en el grupo 3'-OH, dando lugar a los segundos mensajeros fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>) o fosfatidilinositol-3-fosfato (PtdIns(3)P). El PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> puede convertirse en PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> por la inositol fosfatasa que contiene SH<sub>2</sub> (SHIP) o puede desfosforilarse por la fosfatasa y la fosfatasa del homólogo de tensina (PTEN) para regenerar el PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>. Los fosfoinosítidos fosforilados en 3', PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>, PtdIns(3,4)P<sub>2</sub>, PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>, PtdIns(5)P y PtdIns(3)P, reclutan y activan diversas proteínas de señalización (proteínas de unión de PtdIns; PtdIns-BP) a través de interacciones directas proteína-lípido (Fruman y col., 1998, *Annu. Rev. Biochem.* 67: 481-507; Hawkins y col., 2006, *Biochem. Soc. Trans.* 34: 647-62).

El fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>) tiene un papel importante como segundo mensajero que trabaja como una plataforma de acoplamiento para dominios de unión a lípidos, tales como los dominios de homología a pleckstrina (HP) de varias proteínas celulares. Estos incluyen las cinasas (tales como la proteína cinasa 1 dependiente de 3-fosfoinosítido (PDK1) y la proteína-cinasa B (PKB)/Akt) que desencadenan cascadas de cinasas corriente abajo y los factores de intercambio guanina-nucleótido (tales como Vav y P-Rex) que controlan la actividad de las GTPasas pequeñas (Wymann y col., 2005, *Curr Opin Cell Biol.* 17 (2): 141-9; Wymann y col., 2003, *Trends Pharmacol. Sci.* 24 (7): 366-76).

Se cree que la activación de la PI3-cinasa está involucrada en una diversidad de vías de transducción de señales, incluyendo aquellas esenciales para la proliferación celular, la diferenciación celular, el crecimiento celular, la supervivencia celular, la apoptosis, la adhesión, la quimiotaxis, la invasión, la reorganización del citoesqueleto, la contracción, el tráfico de vesícula fagocíticas, la internalización del receptor, la secreción, la síntesis y las vías metabólicas de proteínas. Las isoformas gamma (γ) y delta (δ) de la PI3K parecen estar involucradas en varios aspectos de la activación de los leucocitos (Rommel y col., 2007, *Nat. Rev. Immunol.* 7 (3): 191-201; Ruckle y col., 2006, *Nat. Rev. Drug Discov.* 5 (11): 903-18).

Se han identificado diferentes tipos de PI3K y se han agrupado en tres clases de acuerdo con sus estructuras primarias y secundarias, su modo de regulación y su especificidad de sustrato. La PI3K de clase I ha sido la más ampliamente estudiada hasta el momento e incluye proteínas heterodiméricas que consisten en una subunidad catalítica y una adaptadora reguladora, la naturaleza de las cuales determina una subdivisión adicional en la PI3K clase IA y IB. La PI3K de clase II utiliza PtdIns como sustrato *in vivo*, proporcionando fosfatidilinositol-3-fosfato (PtdIns(3)P). Se han presentado algunas pruebas de que las enzimas de clase II, de manera similar a las de clase I, pueden activarse por estímulos externos a través de tirosina-cinasas receptoras (RTK), receptores de citocinas e integrinas, lo que indica papeles en el cáncer, la curación de heridas y la señalización de la insulina. Por el contrario, la PI3K de clase III,

representada por una única especie (hVps34) en los seres humanos, tiene una actividad relativamente alta incluso en las células en reposo. La clase III representa la forma más antigua de la PI3K y utiliza exclusivamente PtdIns como sustrato para producir PtdIns(3)P. Esta clase de PI3K está involucrada en el tráfico de membranas endocíticas, la maduración del fagosoma y la autofagia (Falasca y col., 2007, *Biochem. Soc. Trans.* 35: 211-4; Lindmo y col., 2006, *J. Cell Sci.* 119: 605-14).

La clase IA - PI3K $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$  (PIK3CA, PIK3CB y PIK3CD) - consiste en una subunidad reguladora que contiene dominios SH2 (p85; de la que se han identificado cinco isoformas distintas) que forma un complejo con una de las tres subunidades catalíticas, p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  o p110 $\delta$  (Bader y col., 2005, *Nat. Rev. Cancer* 5 (12): 921-9).

Los polimorfismos genéticos en la vía de la PI3K también están asociados con un mayor riesgo de diabetes de tipo 2. Corriente abajo del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1), la señalización a través de la PI3K de clase I controla el crecimiento y el desarrollo. La amplificación y las mutaciones puntuales del gen que codifica la PI3K $\alpha$ , que aumentan la actividad enzimática de la proteína, se han descubierto con frecuencia en los cánceres humanos (Bader y col., 2005, *Nat. Rev. Cancer* 5 (12): 921-9).

La activación de la PI3K y la producción de PIP3 son fundamentales para la mayoría de las respuestas biológicas ejercidas por la insulina. El receptor de insulina activado (IR) desencadena la actividad de la PI3K mediante la unión y la fosforilación de las proteínas adaptadoras de la familia del sustrato del receptor de insulina (IRS). Tras la fosforilación el IRS sirve como un sitio de acoplamiento para las subunidades reguladoras p85 que por consiguiente reclutan enzimas p110 (principalmente las isoformas  $\alpha$  y  $\beta$ ). La producción de PIP3 a su vez activa los efectores corriente abajo que controlan diversos procesos metabólicos tales como la captación de glucosa, la formación de triglicéridos, la síntesis de glucógeno, la lipólisis y la inhibición de la gluconeogénesis hepática (Knight y col., 2006, *Cell* 125 (4): 733-747; Foukas y col., 2006, *Nature*, 441 (7091): 366-70).

Se ha implicado a la PI3K $\beta$  en la regulación de la formación y la estabilidad de la integrina  $\alpha$ (IIb) $\beta$ (3), que es necesaria para la activación y la agregación de las plaquetas. Se han desarrollado inhibidores de la PI3K p110 $\beta$  selectivos de isoforma que eliminan *in vivo* la formación de trombos oclusivos pero no prolongan el tiempo de sangrado. Estos estudios definen la PI3K p110 $\beta$  como una nueva diana importante para la terapia antitrombótica (Jackson y col., 2005, *Nat. Med.* 11 (5): 507-14).

La PI3K $\delta$  se expresa predominantemente en el sistema hematopoyético y los ratones deficientes en PI3K $\delta$  son viables, fértiles, aparentemente sanos y tienen una esperanza de vida normal (Vanhaesebroeck y col., 2005, *Trends in Biochemical Sciences* 30, 194-204). La PI3K $\delta$  tiene papeles importantes en la señalización de los linfocitos T y B, las respuestas alérgicas mediadas por los mastocitos, el estallido oxidativo de los neutrófilos y, posiblemente, la extravasación. Se informó que los inhibidores de la PI3K selectivos para la PI3K $\delta$  bloquean la activación de los neutrófilos en un modelo animal para la activación de los neutrófilos, apuntando, por tanto, a la PI3K $\delta$  como una diana para el desarrollo de fármacos antiinflamatorios (Sadhu y col., 2003, *Biochem. Biophys. Res. Communications* 308, 764-769).

La PI3K $\gamma$ , el único miembro de la clase IB (PIK3CG), se asocia a cualquiera de las dos subunidades reguladoras, p101 y p84, que controlan su activación y su localización subcelular. La activación de la PI3K $\gamma$  está impulsada por la asociación directa de su dominio catalítico con las subunidades  $\beta\gamma$  de las proteínas G después de la activación de los receptores acoplados a la proteína G acoplada a Gai sensible a la toxina pertúsica (GPCR). Además, la PI3K $\gamma$  puede activarse por las Ras por una interacción directa con la subunidad catalítica. Además de su actividad lípido-cinasa, la PI3K $\gamma$  tiene una actividad proteína-cinasa. Utiliza las subunidades reguladoras, así como a sí misma como sustrato y ambos acontecimientos dan como resultado un aumento de la actividad lípido-cinasa (Leopoldt y col., 1998, *J. Biol. Chem.* 273 (12): 7024-9).

Otras proteínas, por ejemplo las fosfodiesterasas (PDE) pueden unirse a la PI3K $\gamma$ , lo que indica una función de armazón de proteínas además de su actividad enzimática. También se ha demostrado que la PI3K $\gamma$  activa la cinasa MEK, así como media el desencadenamiento sensible a la cizalla de la vía de la cinasa JNK en las células endoteliales (Patrucco y col., 2004, *Cell* 118 (3): 375-87; Voigt y col., 2006, *J. Biol. Chem.* 281 (15): 9977-86).

La proteína PI3K $\gamma$  de ratón está codificada por el locus *Pik3cg*. Los ratones que carecían de PI3K $\gamma$  funcional (ratones PI3K $\gamma$ -/-) eran viables y fértiles y mostraban una esperanza de vida normal en una instalación para ratones convencional. Los estudios adicionales revelaron que los neutrófilos de estos ratones eran incapaces de producir PtdIns(3,4,5)P3 cuando se estimulaban con agonistas de los GPCR tales como péptidos bacterianos formilados (N-formil-Met-Leu-Phe, fMLP), el complemento C5a o la interleucina 8 (IL-8). Esta observación demuestra que la PI3K $\gamma$  es la única isoforma de la PI3K que está acoplada a estos GPCR en los neutrófilos (Vanhaesebroeck y col., 2005, *Trends in Biochemical Sciences* 30, 194-204).

Además, la activación de la proteína cinasa B (PKB) dependiente de PtdIns(3,4,5)P3 también estaba ausente en aquellos neutrófilos, mientras que la PKB aún podía activarse por el GM-CSF o el zimosano recubierto con IgG/C3b. Los ratones *Pik3cg*-/- mostraban un desarrollo de los timocitos alterado y aumentos en las poblaciones de neutrófilos, monocitos y eosinófilos. Además, los neutrófilos y los macrófagos aislados de los ratones *Pik3cg*-/- mostraban graves defectos en la migración y el estallido respiratorio en respuesta a los agonistas de los GPCR y a los agentes quimiotácticos. El trabajo con ratones knock out también estableció que la PI3K $\gamma$  es necesaria para la migración de las células dendríticas a los ganglios linfáticos y en el desarrollo y la activación de los linfocitos T (junto con la PI3K $\delta$ ).

Junto con la activación de la PI3K $\delta$  dependiente de IgE, la PI3K $\gamma$  también contribuye a la activación de la secreción de los mastocitos por la adenosina. Su implicación en la estimulación de los bucles reguladores autocrinos y paracrinos por purinas también se ha observado en otros tipos celulares. La PI3K $\gamma$  también contribuye a la activación de la agregación plaquetaria por el ADP junto con la PI3K $\beta$  (Ferguson y col., 2007, *Nat. Cell Biol.* 9 (1): 86-91).

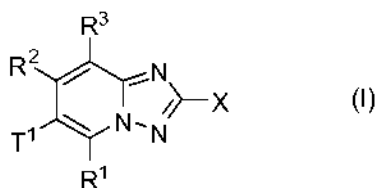
5 En conjunto, la fosfoinosítido 3-cinasa de clase IB PI3K $\gamma$  parece ser fundamental en el control del tráfico leucocitario y, en consecuencia, el desarrollo de inhibidores de la PI3K $\gamma$  selectivos de isotipo debería ser una estrategia terapéutica antiinflamatoria atractiva (Rommel y col., 2007, *Nat. Rev. Immunol.* 7 (3): 191-201; Ruckle y col., 2006, *Nat. Rev. Drug Discov.* 5 (11): 903-18).

10 La PI3K $\gamma$  desempeña un papel crucial tanto en las células vasculares como en los leucocitos. Controla diversas funciones moduladoras inmunes y vasculares como el estallido respiratorio, el reclutamiento celular, la reactividad de los mastocitos, la agregación plaquetaria, la activación endotelial, así como la contractilidad del músculo liso. La especificidad relativa de estos acontecimientos indica que el bloqueo de la función de la PI3K $\gamma$  podría resultar beneficioso en enfermedades tales como la inflamación, la alergia, la autoinmunidad, la trombosis y los principales trastornos cardiovasculares, como la hipertensión y la aterosclerosis (Hirsch y col., 2006, *Thromb. Haemost.* 95 (1): 29-35). Además, se demostró que la PI3K $\gamma$  desempeña un papel en un modelo de ratón para la pancreatitis. La letalidad de la pancreatitis inducida por la dieta deficiente en colina/complementada con etionina se redujo significativamente en los ratones que carecen de PI3K $\gamma$  (Lupia y col., 2004, *Am. J. Pathol.* 165 (6): 2003-2011).

Recientemente, se informó del desarrollo de inhibidores de la PI3K $\gamma$  potentes y selectivos (Pomel y col., 2006, *J. Med. Chem.* 49 (13): 3857-71; Palanki y col., 2007, *J. Med. Chem.* 50 (18): 4279-4294).

20 Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una nueva clase de compuestos como inhibidores de cinasas, especialmente como inhibidores de la PI3K, que pueden ser eficaces en el tratamiento o la profilaxis de trastornos inmunológicos, inflamatorios, autoinmunes, alérgicos u otras enfermedades o trastornos asociados con la PI3K. Además, otro objeto de la presente invención es proporcionar dichos compuestos, que pueden ser eficaces en el tratamiento o la profilaxis del cáncer o de los trastornos cardiovasculares asociados a la PI3K.

25 En consecuencia, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

X es NH<sub>2</sub>;

30 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; halógeno; CN; C(O)OR<sup>4</sup>; OR<sup>4</sup>; C(O)R<sup>4</sup>; C(O)N(R<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>); S(O)N(R<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; S(O)R<sup>4</sup>; N(R<sup>4</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>); N(R<sup>4</sup>)S(O)N(R<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>); SR<sup>4</sup>; N(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>); OC(O)R<sup>4</sup>; N(R<sup>4</sup>)C(O)R<sup>4a</sup>; N(R<sup>4</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>; N(R<sup>4</sup>)S(O)R<sup>4a</sup>; N(R<sup>4</sup>)C(O)N(R<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>); N(R<sup>4</sup>)C(O)OR<sup>4a</sup>; OC(O)N(R<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>) y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

35 R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

T<sup>1</sup> es heterociclilo de 4 a 7 miembros; heterobiciclilo de 9 a 11 miembros; fenilo; naftilo; indenilo o indanilo; en la que T<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>5</sup> y/o uno o más R<sup>6</sup>;

40 R<sup>5</sup> es halógeno; CN; C(O)OR<sup>7</sup>; OR<sup>7</sup>; oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R<sup>7</sup>; C(O)N(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>); S(O)N(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; S(O)R<sup>7</sup>; N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>); N(R<sup>7</sup>)S(O)N(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>); SR<sup>7</sup>; N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); OC(O)R<sup>7</sup>; N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7a</sup>; N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>; N(R<sup>7</sup>)S(O)R<sup>7a</sup>; N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>); N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>7a</sup>; OC(O)N(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>) o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>8</sup>;

45 R<sup>6</sup> es T<sup>2</sup>; C(O)OR<sup>9</sup>; OR<sup>9</sup>; C(O)R<sup>9</sup>; C(O)N(R<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>); S(O)N(R<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>; S(O)R<sup>9</sup>; N(R<sup>9</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>); N(R<sup>9</sup>)S(O)N(R<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>); SR<sup>9</sup>; N(R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>); OC(O)R<sup>9</sup>; N(R<sup>9</sup>)C(O)R<sup>9a</sup>; N(R<sup>9</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>9a</sup>; N(R<sup>9</sup>)S(O)R<sup>9a</sup>; N(R<sup>9</sup>)C(O)N(R<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>); N(R<sup>9</sup>)C(O)OR<sup>9a</sup>; OC(O)N(R<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>) o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más T<sup>2</sup> y opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>8</sup>;

R<sup>9</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en R<sup>9c</sup> y R<sup>9d</sup>, con la condición de que al menos uno de R<sup>9</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup> sea R<sup>9c</sup>;

R<sup>9c</sup> es T<sup>2</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está sustituido con uno o más T<sup>2</sup> y opcionalmente sustituido con uno

o más R<sup>8</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>9d</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>8</sup>;

5 R<sup>8</sup> es halógeno; CN; C(O)OR<sup>10</sup>; OR<sup>10</sup>; C(O)R<sup>10</sup>; C(O)N(R<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>); S(O)N(R<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>; S(O)R<sup>10</sup>; N(R<sup>10</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>); N(R<sup>10</sup>)S(O)N(R<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>); SR<sup>10</sup>; N(R<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>); OC(O)R<sup>10</sup>; N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10a</sup>; N(R<sup>10</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>; N(R<sup>10</sup>)S(O)R<sup>10a</sup>; N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>); N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10a</sup>; OC(O)N(R<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>) o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

R<sup>10</sup>, R<sup>10a</sup>, R<sup>10b</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

10 T<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; heterociclilo de 4 a 7 miembros; heterobicyclilo de 9 a 11 miembros; fenilo; naftilo; indenilo o indanilo, en la que T<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>;

15 R<sup>11</sup> es halógeno; CN; C(O)OR<sup>12</sup>; OR<sup>12</sup>; oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R<sup>12</sup>; C(O)N(R<sup>12</sup>R<sup>12a</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>R<sup>12a</sup>); S(O)N(R<sup>12</sup>R<sup>12a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>; S(O)R<sup>12</sup>; N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>); N(R<sup>12</sup>)S(O)N(R<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>); SR<sup>12</sup>; N(R<sup>12</sup>R<sup>12a</sup>); OC(O)R<sup>12</sup>; N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12a</sup>; N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>; N(R<sup>12</sup>)S(O)R<sup>12a</sup>; N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>); N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12a</sup>; OC(O)N(R<sup>12</sup>R<sup>12a</sup>) o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos que son iguales o diferentes;

R<sup>12</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>12b</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes, con la condición de que los siguientes compuestos estén excluidos:

20 6-(3,4-dimetoxifenil)-[1.3.4]triazolo-[1,5a]piridin-2-amina; y

6-{3-(metiloxi)-4-[(fenilmetilo)oxi]fenil}[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

En caso de que una variable o sustituyente pueda seleccionarse entre un grupo de diferentes variantes y dicha variable o sustituyente aparece más de una vez, las respectivas variantes puede ser iguales o diferentes.

Dentro del significado de la presente invención los términos se utilizan de la siguiente manera:

25 "Alquilo" significa una cadena carbonada de cadena lineal o ramificada que puede contener dobles o triples enlaces. Generalmente se prefiere que el alquilo no contenga dobles o triples enlaces. Por tanto, el término "alquilo" incluye dentro del significado de la presente invención grupos alquilo así como alqueno y grupos alquino. Cada hidrógeno de un carbono del alquilo puede este reemplazado por un sustituyente.

30 "Alquilo C<sub>1-4</sub>" significa una cadena alquílica que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, si está presente al final de una molécula: metilo, etilo, -CH=CH<sub>2</sub>, -C=CH, *n*-propilo, isopropilo, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, *n*-butilo, isobutilo, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, *sec*-butilo, *terc*-butilo, o por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>2</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, cuando dos restos de una molécula están unidos por el grupo alquilo. Preferentemente, el alquilo C<sub>1-4</sub> incluye metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Cada hidrógeno de un carbono del alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar reemplazado por un sustituyente.

35 "Alquilo C<sub>1-6</sub>" significa una cadena alquílica que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, si está presente al final de una molécula: alquilo C<sub>1-4</sub>, metilo, etilo, -CH=CH<sub>2</sub>, -C=CH, *n*-propilo, isopropilo, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, *n*-butilo, isobutilo, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, *sec*-butilo; *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, o por ejemplo -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>2</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, cuando dos restos de una molécula están unidos por el grupo alquilo. Preferentemente, el alquilo C<sub>1-6</sub> incluye metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo. Cada hidrógeno de un carbono del alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar reemplazado por un sustituyente.

40 "Cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" o "anillo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" significa una cadena alquílica cíclica que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo. Cada hidrógeno de un carbono del cicloalquilo puede estar reemplazado por un sustituyente.

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

50 "Heterociclilo de 4 a 7 miembros" o "heterociclo de 4 a 7 miembros" significa un anillo con 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo, que puede contener hasta el número máximo de dobles enlaces (anillo aromático o no aromático que está totalmente o parcialmente saturado o insaturado) en el que al menos un átomo del anillo y hasta 4 átomos del anillo están reemplazados por un heteroátomo (seleccionado entre el grupo que consiste en azufre (incluyendo -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-) y en el que el anillo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de un heterociclo de 4 a 7 miembros son azetidina, oxetano, tietano, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, imidazol, imidazolina, pirazol, pirazolina, oxazol, oxazolina, isoxazol,

isoxazolina, tiazol, tiazolina, isotiazol, isotiazolina, tiadiazol, tiadiazolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, sulfolano, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, imidazolidina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, piperidina, morfolina, tetrazol, triazol, triazolidina, tetrazolidina, diazepano, azepina u homopiperazina.

- 5 "Heterobicyclo de 9 a 11 miembros" o "heterociclo de 9 a 11 miembros" significa un sistema heterocíclico de dos anillos con 9 a 11 átomos en el anillo, en el que al menos un átomo del anillo está compartido por ambos anillos y que puede contener hasta el número máximo de dobles enlaces (anillo aromático o no aromático que está totalmente o parcialmente saturado o insaturado) en el que al menos un átomo del anillo y hasta 6 átomos del anillo están reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en azufre (incluyendo -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-) y en el que el anillo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de un heterociclo de 9 a 11 miembros son indol, indolina, 10 benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, bencimidazol, bencimidazolina, quinolina, quinazolina, dihidroquinazolina, quinolina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, decahidroquinolina, isoquinolina, decahidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, dihidroisoquinolina, benzazepina, purina o pteridina. La expresión heterociclo de 9 a 11 miembros también incluye estructuras espiro de dos anillos como 1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano o heterociclos unidos como 8-azabicyclo[3.2.1]octano.

- Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos compuestos en los que uno o más de los restos contenidos en ella tienen los significados que se proporcionan a continuación, siendo todas las combinaciones de las definiciones de los sustituyentes preferidos un objeto de la presente invención. Con respecto a todos los compuestos preferidos de fórmula (I), la presente invención también incluye todas las formas tautoméricas y estereoisoméricas y las mezclas de las mismas en todas las proporciones y sus sales farmacéuticamente aceptables. Lo mismo se aplica a los compuestos preferidos de fórmula (Ia).

- En las realizaciones preferidas de la presente invención, los sustituyentes que se mencionan a continuación tienen independientemente el siguiente significado. Por tanto, uno o más de estos sustituyentes puede tener los significados preferidos o más preferidos que se proporcionan a continuación.

Preferentemente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>. Los R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> incluso más preferidos son H.

Preferentemente, R<sup>3</sup> es H, halógeno o CH<sub>3</sub>. El R<sup>3</sup> incluso más preferido es H o F.

- Preferentemente, T<sup>1</sup> es fenilo sin sustituir; fenilo sustituido; heterociclo de 4 a 7 miembros sin sustituir; heterociclo de 4 a 7 miembros sustituido; heterobicyclo de 9 a 11 miembros sin sustituir o heterobicyclo de 9 a 11 miembros sustituido.

Preferentemente, T<sup>1</sup> está sin sustituir, sustituido con un R<sup>5</sup>, dos R<sup>5</sup>, un R<sup>6</sup>, dos R<sup>6</sup> o un R<sup>5</sup> y un R<sup>6</sup>.

- Preferentemente, T<sup>1</sup> es fenilo; pirrolilo; furilo; tienilo; pirazolilo; oxazolilo; tiazolilo; piridilo y N-óxido del mismo; pirimidinilo; indolilo; indolinilo; indazolilo; quinolinilo; isoquinolinilo; benzodioxolilo; dihidrobenzofurilo; dihidrobenzoxazinilo; dihidrobenzodioxinilo; benzodioxanilo o dióxido de benzotiazol. El T<sup>1</sup> más preferido es fenilo o piridilo.

Preferentemente, R<sup>5</sup> es oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente sustituido; F; Cl; CN; N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); OR<sup>7</sup>; C(O)OR<sup>7</sup>; C(O)N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>; S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; S(O)R<sup>7</sup>; N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7a</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>8</sup>.

- Preferentemente, R<sup>5</sup> es oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; F; Cl; CN; N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); OR<sup>7</sup>; C(O)OR<sup>7</sup>; C(O)N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>; S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; S(O)R<sup>7</sup>; N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7a</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>8</sup>.

- Preferentemente, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H; CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; *n*-butilo; *tert*-butilo; isopropilo; *n*-pentilo; isopentilo; neopentilo; 2-etilbutilo; CF<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>C(O)OH y CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Preferentemente, R<sup>8</sup> es F; Cl; Br; OH; CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

- Preferentemente, R<sup>5</sup> es oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; F; Cl; NH<sub>2</sub>; NH(CH<sub>3</sub>); N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH; N((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>; OH; OCH<sub>3</sub>; OCF<sub>3</sub>; OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Br; CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(O)OH; C(O)OCH<sub>3</sub>; C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(O)NH<sub>2</sub>; C(O)NH(CH<sub>3</sub>); C(O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>; C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>; C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; HNC(O)H<sub>3</sub>; S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; S(O)CH<sub>3</sub>; S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; S(O)<sub>2</sub>NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH; S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>; S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH; S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Preferentemente, R<sup>6</sup> es S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9a</sup>R<sup>9a</sup>); N(R<sup>9</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>9a</sup>; S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>; OR<sup>9</sup> o SR<sup>9</sup>.

Preferentemente, R<sup>6</sup> es S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9c</sup>R<sup>9d</sup>); N(R<sup>9d</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>9c</sup>; S(O)<sub>2</sub>R<sup>9c</sup> o OR<sup>9c</sup>.

Preferentemente, R<sup>9c</sup> es T<sup>2</sup>; CH<sub>2</sub>-T<sup>2</sup> o alquilo C<sub>1-4</sub>-T<sup>2</sup>.

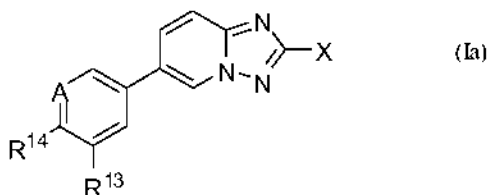
Preferentemente, R<sup>9d</sup> es H o metilo.

- 5 Preferentemente, T<sup>2</sup> es fenilo; naftilo; cicloalquilo C<sub>3-4</sub> o heterociclilo de 4 a 7 miembros, en el que T<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con hasta tres R<sup>11</sup>.

Preferentemente, T<sup>2</sup> es imidazolidinilo; pirrolidinilo; piperidinilo; piperizinilo; isoindolinilo; oxazolilo; dihidroisquinolinilo; morfolinilo; piranilo; azepanilo; azetidínilo; dióxido de tiamorfolina; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; cicloheptilo; fenilo o naftilo.

- 10 Preferentemente, R<sup>11</sup> es oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; F; Cl; CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; OH; OCH<sub>3</sub>; OCF<sub>3</sub>; NH<sub>2</sub>; NHCH<sub>3</sub>; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Los compuestos preferidos son aquellos de fórmula (Ia)



en la que

- 15 X tiene el significado como se ha indicado anteriormente;

A es CH o N;

R<sup>14</sup> es H o R<sup>5</sup>;

R<sup>13</sup> es H; R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup>.

Preferentemente, R<sup>13</sup> es R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup>.

- 20 Preferentemente, R<sup>14</sup> es H; OH; u OCH<sub>3</sub>.

Los compuestos de fórmula (I) en los que algunos o todos los grupos anteriormente mencionados tienen los significados preferidos también son un objeto de la presente invención, lo mismo se aplica a los compuestos preferidos de fórmula (Ia).

- 25 Los compuestos preferidos adicionales de la presente invención y los compuestos de referencia son aquellos que se seleccionan entre el grupo que consiste en

3-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida;

6-(5-metanosulfonyl-piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina;

butilamida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;

5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metoxi-fenol;

- 30 1-(6-(3,4-dimetoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)urea;

terc-butilamida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;

bencilamida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;

(2-etil-butil)-amida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;

- 35 (3,5-bis-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;

6-(3-metanosulfonyl-fenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina;

6-(3,4-dimetoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina;

3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-aminoetil)bencenosulfonamida;

- 40 6-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina;

4-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metoxifenol;

3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-n-butilbencenosulfonamida;

[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]amida del ácido 4,4,4-trifluorobutano-1-sulfónico;

sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;

- 45 sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-2-trifluorometilbencenosulfonamida;

sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-4-trifluorometilbencenosulfonamida;  
 sal de HCl de [5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;  
 sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida;  
 sal de HCl de [5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico;  
 5 sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-4-clorobencenosulfonamida;  
 6-(3,4-dimetoxifenil)-8-cloro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina;  
 HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-3-trifluorometoxibencenosulfonamida;  
 HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-C-(2-trifluorometilfenil)metanosulfonamida;  
 HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-C-(4-trifluorometilfenil)metanosulfonamida;  
 10 HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-C-(4-clorofenil)metanosulfonamida;  
 N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-3,5-bis-trifluorometilbencenosulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
 15 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-fenilpiridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
 20 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(difluorometoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
 6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 6-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-metil-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)piridin-3-sulfonamida;  
 25 6-(5-(4-fluoropiperidin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 6-(5-(4-metilpiperizin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 2-(5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-sulfoamido)-N,N-dimetilacetamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(oxoimidazolidin-1-il)etil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
 30 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(dimetilamino)propil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-butil-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-isopentilpiridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(ciclopropilmetil)piridin-3-sulfonamida;  
 6-(5-isoindolin-2-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 35 6-(5-piperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[[1,5-a]piridin-2-amina;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-bencil-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-((2,4-dimetiloxazol-5-il)metil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-bencil-N-butilpiridin-3-sulfonamida;  
 6-(5-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-amina;  
 40 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,3-diclorobencil)-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-ciclopropil-N-(2-fluorobencil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(4-fluorofenil)propan-2-il)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piridin-3-sulfonamida;  
 45 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N,N-dietilpiridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-butilpiridin-3-sulfonamida;  
 6-(5-(morfolinosulfonilo)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 50 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-neopentilpiridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-ciclopentilpiridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3,4-diclorobencil)piridin-3-sulfonamida;  
 55 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)bencenosulfonamida;  
 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbencenosulfonamida;  
 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-terc-butilbencenosulfonamida;  
 ácido 2-(3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenilsulfonamido)acético;  
 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(dimetilamino)propil)bencenosulfonamida;  
 60 6-(5-cloropiridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-ciclopropilpiridin-3-sulfonamida;  
 6-(5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-terc-butil-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
 6-(5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 65 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-isobutilpiridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-isopropilpiridin-3-sulfonamida;



- 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,3-diclorobencil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-propilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-ciclohexilpiridin-3-sulfonamida;  
5 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)piridin-3-sulfonamida;  
6-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-(azepan-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
10 6-(5-(azetidín-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(ciclobutilmetil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-etilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
15 6-(3,4-dimetoxifenil)-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(3,4-dimetoxifenil)-8-metil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-(bencilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-(*terc*-butilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-etil-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-*terc*-butilpiridin-3-sulfonamida;  
20 6-(5-isobutoxipiridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-(benciloxi)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-fenoxipiridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-(neopentiloxi)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-(neopentilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
25 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(ciclopentilmetil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(cicloheptilmetil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-fluorofenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-isopropilfenil)piridin-3-sulfonamida;  
30 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-metoxifenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,4-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-*terc*-butilnicotinamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-metoxifenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-fluorofenil)piridin-3-sulfonamida;  
35 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3,4-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-isopropilfenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3,5-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-metoxifenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,3-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida;  
40 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(1-metilciclobutil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-aminoetil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-isopropilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-propilpiridin-3-sulfonamida;  
45 6-(5-(azetidín-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
5-(2-amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-etil-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
8-fluoro-6-(3-(metilsulfonil)fenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
50 ácido 5-(3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenilsulfonamido)pentanoico;  
ácido 4-(3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenilsulfonamido)butanoico;  
6-(5-(benciltio)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
8-fluoro-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
clorhidrato de 6-(4-fluorofenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
55 clorhidrato de 6-(3-metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
clorhidrato de 6-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-m-tolil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzonitrilo;  
6-(3-clorofenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
60 6-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(2-metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(3-(etilamino)fenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
4-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzamida;  
clorhidrato de 6-(pirimidin-5-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
65 clorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil;

- clorhidrato de 6-(3-(trifluorometil)fenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 clorhidrato de 6-(benzo[d][1.3]dioxol-5-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 clorhidrato de 6-(3,4-dimetoxifenil)-7-metil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 clorhidrato de 6-(3,4-difluorofenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 5 clorhidrato de 6-(3-fluorofenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 6-(4-metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 N-(3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil)acetamida;  
 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1.4]dioxin-6-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzenosulfonamida;  
 10 4-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzenosulfonamida;  
 ácido 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzoico;  
 6-(piridin-4-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 6-(1H-pirazol-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 6-(tiofen-2-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y  
 15 6-(1H-pirazol-4-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

Cuando pueda producirse tautomería, como por ejemplo la tautomería ceto-enol, de los compuestos de fórmula general (I), las formas Individuales, como por ejemplo la forma ceto y la enol, comprenden por separado y juntas mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica a los estereoisómeros, como, por ejemplo, los enantiómeros, los isómeros cis/trans, los confórmers y similares.

- 20 Si se desea, los isómeros pueden separarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante cromatografía líquida. Lo mismo se aplica a los enantiómeros mediante el uso de, por ejemplo, fases estacionarias quirales. Adicionalmente, los enantiómeros se pueden aislar convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, mediante el acoplamiento con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, la separación posterior de los diastereómeros resultantes y la escisión del resto auxiliar. Como alternativa, puede obtenerse cualquier enantiómero  
 25 de un compuesto de fórmula (I) a partir de la síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.

- En el caso de que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención comprende también sus sales farmacéuticamente o toxicológicamente aceptables correspondientes, en particular, sus sales farmacéuticamente utilizables. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos ácidos pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Los ejemplos más precisos de dichas sales incluyen las sales de sodio, las sales de potasio, las sales de calcio, las sales de magnesio o las sales con amoníaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden protonarse, pueden estar presentes y pueden usarse de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos  
 30 adecuados incluyen el cloruro de hidrógeno, el bromuro de hidrógeno, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido metanosulfónico, el ácido *p*-toluenosulfónico, los ácidos naftalenodisulfónicos, el ácido oxálico, el ácido acético, el ácido tartárico, el ácido láctico, el ácido salicílico, el ácido benzoico, el ácido fórmico, el ácido propiónico, el ácido pivalico, el ácido dietilacético, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido pimélico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido sulfamínico, el ácido fenilpropiónico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido isonicotínico, el ácido cítrico, el ácido adípico y otros ácidos conocidos por el experto en la materia. Si los compuestos de fórmula (I) contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, las sales internas o las betaínas (zwitteriones). Las respectivas sales de acuerdo con la fórmula (I) pueden obtenerse mediante procedimientos habituales que son conocidos por el experto en la materia como, por ejemplo poniendo éstas en contacto con un ácido o una base orgánicos o inorgánicos en un disolvente o un dispersante, o mediante el intercambio aniónico o el intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de fórmula (I) que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.  
 35  
 40  
 45

- La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora como la EMEA (Europa) y/o la FDA (EE.UU.) y/o cualquier otra agencia reguladora nacional para su uso en animales, preferentemente en seres humanos.  
 50

La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de acuerdo con la invención.

- La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como inhibidores de cinasas, especialmente como inhibidores de la PI3K. Los compuestos de fórmula (I) pueden inhibir una o ambas de estas cinasas, opcionalmente además de otras cinasas mencionadas anteriormente sin estar limitadas por la teoría.  
 55

En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos inmunitarios (por ejemplo las enfermedades inmunes o autoinmunes), trastornos inflamatorios o trastornos alérgicos.

Por tanto, otro objeto de la presente invención es un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.

Otro objeto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento o de prevención de enfermedades y trastornos asociados a la PI3K.

5 Otro objeto más de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y trastornos asociados a la PI3K, preferentemente a la PI3K $\gamma$ .

De acuerdo con la presente invención la "PI3K" o "PI3 cinasa" incluye todos los miembros de la familia PI3K que comprende la clase IA (por ejemplo, la PI3K alfa, beta y delta), la clase IB (por ejemplo, la PI3K gamma), la clase II (por ejemplo, la PI3KC2 alfa, beta y gamma) y la clase III (por ejemplo, el homólogo de levadura Vps34).

10 "PI3K $\gamma$ " significa proteína PI3K $\gamma$ , el único miembro de las PI3K de clase IB (también denominada p110-gamma). Se describió un ADNc humano que codifica la proteína PI3K $\gamma$  de un polipéptido largo de 1050 restos de aminoácidos (Stoyanow y col., 1995, *Science* 269: 690-693). La proteína PI3K $\gamma$  humana está codificada por el gen PI3KCG que comprende 10 exones y está localizado en el cromosoma 7q22 (Kratz y col., 2002, *Blood* 99: 372-374).

15 "PI3K $\delta$ " significa proteína PI3K $\delta$ , un miembro de las PI3K de clase IA (también denominada p110-delta). Se informó de un ADNc humano que codifica la proteína PI3K $\delta$  de 1044 aminoácidos (Vanhaesebroeck y col., 1997, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 4330-4335). La proteína PI3K $\delta$  humana está codificada por el gen PI3KCD que se mapeó en el cromosoma 1p3.2 (Seki y col., 1997, *DNA Research* 4: 355-358).

20 Otro objeto más de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos inmunitarios, inflamatorios, autoinmunes o alérgicos.

Más específicamente, los trastornos preferidos son las enfermedades autoinmunes; el rechazo de los trasplantes de órganos y de médula ósea; la enfermedad de injerto contra huésped; la inflamación aguda o crónica; la pancreatitis; la dermatitis de contacto; la psoriasis; la artritis reumatoide; la esclerosis múltiple; la diabetes de tipo I; la enfermedad inflamatoria intestinal; la enfermedad de Crohn; la colitis ulcerosa; el lupus eritematoso sistémico; el asma; la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); la bronquitis; la conjuntivitis; la dermatitis; la rinitis alérgica; la inflamación gotosa aguda; la fibrosis quística; la fiebre mediterránea familiar; el daño tisular después de la infección bacteriana; el síndrome de Sweet o la anafilaxia.

25

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

30

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica progresiva y debilitante, que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. La AR es una artritis poliarticular simétrica que afecta principalmente a las pequeñas articulaciones de las manos y los pies. Además de la inflamación en la cápsula sinovial, en el revestimiento de la articulación, el frente agresivo de tejido llamado paño sinovial invade y destruye las estructuras articulares locales (Firestein 2003, *Nature* 423: 356-361).

35

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por una inflamación intestinal crónica recidivante. La EII se subdivide en los fenotipos de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa. La enfermedad de Crohn implica más frecuentemente el íleon terminal y el colon, es transmural y discontinua. Por el contrario, en la colitis ulcerosa, la inflamación es continua y se limita a las capas mucosas rectal y colónica. En aproximadamente el 10% de los casos localizados en el recto y el colon, no puede hacerse una clasificación definitiva de enfermedad de Crohn o de colitis ulcerosa y se denominan 'colitis indeterminadas'. Ambas enfermedades incluyen la inflamación extraintestinal de la piel, los ojos o las articulaciones. Las lesiones inducidas por neutrófilos pueden prevenirse mediante el uso de inhibidores de la migración de los neutrófilos (Asakura y col., 2007, *World J. Gastroenterol.* 13 (15): 2145-9).

40

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica generada por la activación de las células B mediada por linfocitos T, lo que da como resultado glomerulonefritis y fallo renal. El LES humano se caracteriza en las fases tempranas por la expansión de las células de memoria CD4+ autorreactivas de larga duración (D'Cruz y col., 2007, *Lancet* 369 (9561): 587-596).

45

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica que afecta aproximadamente al 2% de la población. Se caracteriza por manchas cutáneas rojas escamosas que se encuentran generalmente en el cuero cabelludo, los codos y las rodillas y que pueden estar asociadas con la artritis severa. Las lesiones están causadas por la proliferación anormal de queratinocitos y la infiltración de células inflamatorias en la dermis y la epidermis (Schon y col., 2005, *New Engl. J. Med.* 352: 1899-1912).

50

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica inflamatoria y desmielinizante. Se ha considerado como una enfermedad autoinmune mediada por los linfocitos T auxiliares de tipo 1 CD4+, pero estudios recientes indicaron un papel de otras células inmunes (Hemmer y col., 2002, *Nat. Rev. Neuroscience* 3, 291-301).

55

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

5 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la inflamación, la limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible y una pérdida gradual de la función pulmonar. En la EPOC, la inhalación crónica de irritantes provoca una respuesta inflamatoria anormal, la remodelación de las vías respiratorias y la restricción del flujo aéreo en los pulmones. El irritante inhalado es normalmente el humo del tabaco, pero el polvo laboral y la contaminación ambiental están implicados de forma variable (Shapiro 2005, *N. Engl. J. Med.* 352, 2016-2019).

10 La pancreatitis es la inflamación del páncreas. La pancreatitis aguda es una afección que se desarrolla cuando el páncreas se daña por la inflamación que conduce a la hinchazón y a veces a la necrosis de una parte del páncreas (Carroll y col., 2007. *American Family Physician* 75 (1): 1513-1520). En la pancreatitis crónica, la lesión generalizada en el páncreas durante muchos años puede provocar una fibrosis extensa y la destrucción del páncreas. Se demostró que la PI3K desempeña un papel en un modelo de ratón para la pancreatitis. La letalidad de la pancreatitis inducida por la dieta deficiente en colina/complementada con etionina se redujo significativamente en los ratones que carecen de PI3K (Lupia y col., 2004. *Am. J. Pathol.* 165 (6): 2003-2011).

15 La inflamación gotosa aguda es la consecuencia del depósito de cristales de urato monosódico en las articulaciones. Los neutrófilos parecen ser el principal efector de la gota aguda, acumulándose en el líquido sinovial donde ingieren activamente cristales de urato, se agregan y se desgranulan. La inflamación gotosa aguda, así como otras enfermedades asociadas al depósito de cristales como la condrocalcinosis articular, la silicosis, el depósito de calcio en los tejidos blandos en pacientes con insuficiencia renal crónica, pueden prevenirse mediante la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos (Ryckman y col., 2003, *Arthritis & Rheumatism* 48 (8): 2310-20).

20 La fibrosis quística (FQ) es un trastorno hereditario provocado por mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), cuyo producto es una proteína de membrana que se piensa que funciona como un canal de cloruro. Las manifestaciones clínicas letales están claramente relacionadas con la mucosa infectada y gruesa y con la inflamación crónica de las vías respiratorias dominadas por los neutrófilos. Un agente antiinflamatorio con efectos directos sobre los neutrófilos puede representar un buen fármaco candidato para el tratamiento clínico de la FQ (McIntosh y col., 1992, *FASEB J* 6: 2775-82).

25 La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por ataques recurrentes y reversibles de fiebre y serositis. Los episodios inflamatorios se caracterizan por la afluencia masiva de neutrófilos en la serosa y las membranas sinoviales. La amiloidosis secundaria, consecuencia de la inflamación de larga duración, es la complicación más grave de la enfermedad. Los inhibidores de la activación de los neutrófilos pueden resultar beneficiosos para la mejora de la enfermedad (Molad Y y col., 2004, *J. Investig. Med.* 52 (1): 58-61).

30 El daño tisular después de la infección bacteriana aguda puede ser resultado en parte de la excesiva infiltración y activación de los neutrófilos en el tejido infectado. Durante la pielonefritis, las bacterias del parénquima renal desencadenan un estallido de la migración extravascular de neutrófilos. Los experimentos en modelos animales han demostrado que la fibrosis renal después de la pielonefritis bacteriana aguda es resultado del daño del parénquima por los neutrófilos. El daño tisular que sigue a las infecciones en la pielonefritis, la osteomielitis, la endocarditis, el choque endotóxico y el síndrome de dificultad respiratoria aguda, pueden prevenirse mediante la inhibición de la activación de los neutrófilos (Bille y col., 1982, *J. Infect. Dis.* 146: 220-6).

35 El síndrome de Sweet (llamado dermatosis neutrofílica febril aguda) se caracteriza por un conjunto de síntomas clínicos que incluyen la fiebre, el recuento de neutrófilos elevado, lesiones cutáneas eritematosas dolorosas y un infiltrado difuso que consiste predominantemente en los neutrófilos maduros situados típicamente en la dermis superior. La inhibición de la activación de los neutrófilos puede representar una terapia para el paciente que padece el síndrome de Sweet (Cohen y col., 2007, *Orphanet J. Rare Dis.* 2: 34).

40 La anafilaxia es una reacción alérgica de hipersensibilidad de tipo I aguda, sistémica y grave. El choque anafiláctico es el tipo más grave de anafilaxia. El choque anafiláctico es una reacción alérgica repentina potencialmente mortal asociada a la hipotensión grave. El factor activador plaquetario (PAF) está implicado en las disfunciones cardiovasculares que ocurren en diversos síndromes de choque, incluyendo la anafilaxia. La producción excesiva del NO vasodilatador provoca hipotensión y choque inflamatorios. La investigación muestra un papel central del eNOS, la isoforma endotelial de la óxido nítrico sintasa, como mediador de la anafilaxia y define a la PI3K como una posible nueva diana para el tratamiento de la anafilaxia (Cauwels y col., 2006, *J. Clin. Invest.* 116 (8): 2244-51).

45 Las enfermedades y los trastornos asociados especialmente a la PI3K son el cáncer, los trastornos cardiovasculares, las enfermedades metabólicas, los trastornos neurodegenerativos o las enfermedades infecciosas.

50 Otro aspecto más de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del cáncer, las enfermedades metabólicas, los trastornos neurodegenerativos, las enfermedades infecciosas o los trastornos cardiovasculares, más específicamente el infarto de miocardio, el ictus, la isquemia o la aterosclerosis.

El cáncer comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento incontrolado y la propagación de células anormales. Todos los tipos de cáncer generalmente involucran alguna anomalía en el control del crecimiento, la división y la supervivencia celulares, lo que da como resultado el crecimiento maligno de las células. Los factores claves que contribuyen a dicho crecimiento maligno de las células son la independencia de las señales de crecimiento, la insensibilidad a las señales anti-crecimiento, la evasión de la apoptosis, el potencial de replicación ilimitado, la angiogénesis sostenida, la invasión de tejidos y la metástasis y la inestabilidad del genoma (Hanahan y Weinberg, 2000. *The Hallmarks of Cancer. Cell* 100, 57-70).

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

La obesidad y la diabetes mellitus de tipo 2 representan un riesgo para la salud en aumento constante en todo el mundo. La leptina, secretada por el tejido adiposo y que actúa en parte a través de su receptor hipotalámico, integra el estado energético de los órganos periféricos y la acción del sistema nervioso central inhibiendo la ingesta de alimentos y estimulando el gasto energético. La hormona peptídica insulina derivada del páncreas entra en el sistema nervioso central (SNC) a través de la barrera hematoencefálica mediante el transporte mediado por receptores para regular la ingesta de alimentos, la actividad simpática y la acción periférica de la insulina a través de la inhibición de la gluconeogénesis hepática y de la endocrinología reproductiva. A nivel molecular, algunos de los efectos de la insulina convergen con aquellos de la maquinaria de señalización de la leptina en el punto de activación de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), lo que da como resultado la regulación de los canales de potasio dependientes de ATP. De acuerdo con esta idea, la inyección intracerebroventricular (icv) de inhibidores de la PI3K, suprime en parte la capacidad tanto de la insulina como de la leptina para inhibir la ingesta de alimentos (Xu y col., 2005, *J. Clin. Inv.*, 115 (4): 951-8; Niswender y col., 2003, *Diabetes* 52: 227-231). Además, la insulina inhibe la apoptosis neuronal través de la activación de la proteína cinasa B *in vitro* y regula la fosforilación de tau, el metabolismo de la proteína precursora de amiloide y el aclaramiento del beta-amiloide en el cerebro *in vivo*. Estos hallazgos indican que la señalización del RI neuronal tiene un papel directo en la unión entre la homeostasis energética, la reproducción y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Plum y col., 2005, *Trends Endocrinol. Metab.* 16 (2): 59-65). La leptina provoca una apoptosis tardía de los neutrófilos maduros a través de una cascada de señalización que involucra a la PI3K (Bruno y col., 2005, *J. Immunol.* 174: 8090-96). Los inhibidores de la PI3K pueden resultar beneficiosos en el tratamiento de las enfermedades en las que los procesos mencionados anteriormente están involucrados.

Un trabajo reciente ha demostrado que la vía de señalización de la PI3K (fosfoinosítido 3-cinasa) es importante para la replicación eficiente del virus de la gripe A. La activación de la PI3K en las células infectadas por el virus está mediada por la proteína NS1 viral, que se une directamente a la subunidad reguladora p85beta de la PI3K y provoca la fosforilación de la Akt (proteína cinasa B) dependiente de la PI3K. Dado que los virus de la gripe A recombinantes incapaces de activar la señalización de PI3K se atenúan en el cultivo tisular, la vía de la PI3K podría ser una nueva diana para el desarrollo de futuros fármacos antigripales (Erhardt y col., 2007, *J. Virol.* 81 (7): 3058 -67; Hale y col., 2006, *PNAS* 103, 14194-14199).

Un objeto de la presente divulgación es un procedimiento para tratar, controlar, retrasar o prevenir en un paciente mamífero que necesita el tratamiento, una o más afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en enfermedades y trastornos asociados a la PI3K, en los que el procedimiento comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objeto más de la presente divulgación es un procedimiento para tratar, controlar, retrasar o prevenir en un paciente mamífero que necesita el tratamiento, una o más afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en trastornos inmunológicos; inflamatorios y alérgicos, en los que el procedimiento comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Más específicamente, las una o más afecciones se seleccionan entre el grupo que consiste en las enfermedades autoinmunes; el rechazo de los trasplantes de órganos y de médula ósea; la enfermedad de injerto contra huésped; la inflamación aguda o crónica; la pancreatitis; la dermatitis de contacto; la psoriasis; la artritis reumatoide; la esclerosis múltiple; la diabetes de tipo I; la enfermedad inflamatoria intestinal; la enfermedad de Crohn; la colitis ulcerosa; el lupus eritematoso sistémico; el asma; la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); la bronquitis; la conjuntivitis; la dermatitis; la rinitis alérgica; la inflamación gotosa aguda; la fibrosis quística; la fiebre mediterránea familiar; el daño tisular después de la infección bacteriana; el síndrome de Sweet o la anafilaxia.

Más preferidos son la artritis reumatoide (AR), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el lupus eritematoso sistémico (LES), la psoriasis, la esclerosis múltiple (EM), el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Otro objeto más de la presente divulgación es un procedimiento para tratar, controlar, retrasar o prevenir en un paciente mamífero que necesita el tratamiento, una o más afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en el

cáncer; las enfermedades metabólicas; los trastornos neurodegenerativos; las enfermedades infecciosas y los trastornos cardiovasculares, más específicamente el infarto de miocardio, el ictus, la isquemia o la aterosclerosis, en los que el procedimiento comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "tratar" o "tratamiento" se refiera a todos los procedimientos, en los que pueda existir una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

10 Sin pretender quedar limitado por teoría alguna, los compuestos de la invención también pueden modular además o como alternativa, la activación de células inmunitarias a través de la inhibición de la PI3K. Especialmente, los papeles importantes de la PI3K $\delta$  y la PI3K $\gamma$  en la señalización y otras funciones de los linfocitos T, las células B, los neutrófilos, los macrófagos y los mastocitos indican que estas cinasas son dianas terapéuticas válidas para varias enfermedades mediadas por la inflamación. Estas enfermedades comprenden la artritis reumatoide (en la que están involucrados los linfocitos T, las células B y los neutrófilos), el lupus eritematoso sistémico (en el que están involucrados los neutrófilos), la psoriasis (en la que participan los linfocitos T, los neutrófilos y los macrófagos), la esclerosis múltiple (en la que están implicados los linfocitos T, las células B y los mastocitos), el asma (para el cual son importantes los linfocitos T y los mastocitos) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (que involucra a los neutrófilos, los macrófagos y los linfocitos T) (Rommel y col., 2007, *Nat. Rev. Immunology* 7: 191-201).

20 En algunos casos, el vínculo entre la PI3K $\delta$  y la PI3K $\gamma$  como dianas potenciales de fármacos para enfermedades específicas se ha establecido experimentalmente mediante el ensayo de los respectivos ratones deficientes en PI3K en modelos de enfermedad animal. La confirmación farmacológica adicional se obtuvo mediante el uso de inhibidores de la PI3K de moléculas pequeñas en ratones de tipo silvestre en los que las enfermedades inflamatorias se indujeron experimentalmente.

25 Camps y colaboradores usaron el diseño de fármacos basado en la estructura para desarrollar un inhibidor de la PI3K $\gamma$  de molécula pequeña potente denominado AS-605240 (Camps y col., 2005. *Nat. Med.* 11 (9):936-43). Se observó que los ratones deficientes en *Pik3cg* estaban protegidos contra la artritis inducida por anticuerpos específicos para el colágeno II, un modelo murino de artritis reumatoide (AR) independiente de los linfocitos asociada a la activación de los neutrófilos. El efecto se asoció a la quimiotaxis de los neutrófilos alterada. El tratamiento de ratones de tipo salvaje con AS-605240 oral dio como resultado la reducción de los signos clínicos e histológicos de la artritis inducida por anticuerpos del colágeno II, similar a la observada en los ratones deficientes en *Pik3cg*. El AS-605240 oral también dio como resultado la disminución de la inflamación y los daños articulares en un modelo de ratón distinto de artritis reumatoide dependiente de linfocitos inducida por la inyección directa de colágeno II. Los autores concluyeron que la inhibición del PI3K $\gamma$  funciona en las ramas tanto neutrofilica como linfocítica de las vías de señalización de la quimiocina y por tanto pueden ser de valor terapéutico en diversas enfermedades inflamatorias crónicas.

35 En el modelo de ratón MRL-lpr del lupus eritematoso sistémico (LES) se descubrió que la administración intraperitoneal del inhibidor de la PI3K $\gamma$  farmacológico AS-605240 redujo las poblaciones de linfocitos T CD4+, redujo la glomerulonefritis y prolongó la esperanza de vida (Barber y col., 2005, *Nat. Med.* 11 (9): 933-935).

40 La implicación de las cinasas PI3 en las enfermedades inflamatorias alérgicas tales como el asma se demostró a través de la inhibición farmacológica mediante inhibidores de la PI3K no selectivos tales como la wortmanina y el LY294002. Sin embargo, estos compuestos no fueron lo suficientemente selectivos para discriminar entre las distintas isoformas de la PI3K (Walker y col., 2006, *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 3 (1): 63-69).

El uso de inhibidores selectivos de la PI3K $\delta$  demostró que la PI3K $\delta$  desempeña un papel en las respuestas inflamatorias de los neutrófilos. La inhibición de la PI3K $\delta$  bloqueó la generación de superóxido de los neutrófilos inducida tanto por fMLP como por TNF1 y la exocitosis de la elastasa (Sadhu y col., 2003, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 5 de sep de 2003; 308 (4): 764-769).

45 El papel esencial de la PI3K $\delta$  en las respuestas alérgicas se demostró mediante la inactivación genética y farmacológica de la PI3K $\delta$  en los mastocitos. Esta inhibición conduce a la proliferación, la adhesión y la migración *in vitro*, mediadas por SCF, defectuosas, y a la liberación de citocinas y la desgranulación inducida por alérgeno-IgE alteradas. Además, la inactivación de la PI3K $\delta$  protege a los ratones contra las respuestas alérgicas anafilácticas. Tomados en conjunto, estos estudios señalan a la PI3K $\delta$  como una diana para la intervención terapéutica en las enfermedades relacionadas con la alergia y los mastocitos (Ali y col., 2004, *Nature* 431: 1007-1011).

50 Recientemente, se informó del efecto de la inactivación genética del gen *Pi3kcd* en ratones sobre las respuestas sistémicas de las citocinas y las quimiocinas y sobre la inflamación alérgica de las vías respiratorias. Las respuestas de citocinas de tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-13) se redujeron significativamente en los mutantes de PI3K $\delta$ , mientras que las respuestas de citocinas de tipo 1 (IFN- $\gamma$  CXCL10) fueron sólidas. Por ejemplo, la inducción de la hiperreactividad respiratoria a la metacolina inhalada, distintiva del asma, se atenuó en los ratones deficientes en PI3K $\delta$ . En resumen, estos datos señalan a la PI3K $\delta$  como una nueva diana para las enfermedades de las vías respiratorias mediadas por Th2 (Nashed y col., 2007, *Eur. J. Immunol.* 37: 416-424).

En consecuencia, se prefieren las enfermedades y los trastornos que se asocian a la PI3K delta y/o a la PI3K gamma.

Son especialmente preferidos los trastornos inflamatorios e inmunorreguladores artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, esclerosis múltiple, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5 Como se ha mencionado anteriormente, la PI3K también desempeña un papel en relación con el cáncer y los trastornos cardiovasculares. Se ha propuesto a la PI3Ky como una posible diana para la intervención farmacológica en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica humana. La aterosclerosis y sus secuelas, incluyendo el infarto de miocardio y el ictus, son las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo desarrollado. Se ha informado que la PI3Ky se activa en macrófagos por las LDL oxidadas, los agonistas, las quimiocinas y los mediadores inflamatorios habitualmente implicados en la aterogénesis. La ablación genética del  
10 PI3Kg en ratones hipercolesterolémicos (apoE<sup>-/-</sup>) da como resultado lesiones ateroscleróticas reducidas. Además de retardar la progresión de la placa, la posibilidad de que la inhibición de la PI3K pueda afectar a la estabilidad de la placa es de relevancia clínica (Chang y col., 2007, *PNAS* 104 (19): 8077-82).

15 Esto puede basarse en el hecho de que la señalización a través de la PI3Ky desempeña un papel importante para la detección de los leucocitos, las plaquetas y el estrés cardiovascular. La activación concertada de los leucocitos y los vasos puede influir en respuestas fisiológicas y patológicas que normalmente conducen a la producción de moléculas de segundos mensajeros intracelulares tales como el fosfatidilinositol(3,4,5)trifosfato (PIP3), que es producido por la PI3Ky, una señal fundamental tanto en las células vasculares como en los leucocitos. El estudio de los ratones que carecen de la PI3Ky reveló que la vía de señalización de la PIP3 controla las células inmunitarias y las funciones vasculares tales como el estallido respiratorio, el reclutamiento celular, la reactividad de los mastocitos, la agregación  
20 plaquetaria, la activación endotelial y la contractilidad de las células musculares lisas. La especificidad de estos acontecimientos indica que la inhibición de la PI3Ky puede ser beneficiosa para los principales trastornos cardiovasculares tales como la hipertensión (Hirsch y col., 2006, *Thromb. Haemost.* 95 (1): 29-35).

25 El infarto de miocardio (IM) es resultado de una lesión por isquemia/reperfusión bifásica (I/R) en el corazón, que comienza con la apoptosis de los cardiomiocitos (Crow y col., 2004, *Circ. Res.* 95 (10): 957-970) y después transcurre una segunda oleada de daño tisular basado en la inflamación (Frangogiannis y col., 2002, *Cardiovasc. Res.* 53 (1): 31-47). Recientemente, se informó que un inhibidor de molécula pequeña de la PI3K gamma y delta proporcionó cardioprotección en un modelo animal de infarto de miocardio. Este compuesto, TG100-115, inhibe potentemente el edema y la inflamación en respuesta a múltiples mediadores conocidos por desempeñar un papel en el infarto de miocardio. Es importante destacar que esto se consiguió cuando se dosificó después de la reperfusión miocárdica  
30 (hasta 3 horas después), el mismo periodo de tiempo en el que los pacientes están más accesibles para la intervención terapéutica (Doukas y col., 2006, *PNAS* 103 (52): 19866-19871; Doukas y col., 2007, *Biochem. Soc. Trans.* 35 (Pt2): 204-206; Palanki y col., 2007, *J. Med. Chem.* 50 (18) 4279-4294).

35 El primer estudio que describe mutaciones puntuales del gen PIK3CA, que codifica la subunidad catalítica p110 $\alpha$ , en los cánceres colorrectal, cerebral, gástrico, de mama y de pulmón, se publicó en 2004 (Samuels y col., 2004, *Science* 304: 554). Posteriormente, se identificaron varias mutaciones puntuales adicionales en otros tipos de cáncer (revisado por Bader y col., 2005, *Nat. Rev. Cancer* 5 (12): 921-929). Se demostró que los mutantes de PIK3CA promueven el crecimiento celular y la invasión de células cancerosas humanas y que el tratamiento con el inhibidor de la PI3K no selectivo LY294002 anuló la señalización de la PIK3A e inhibió preferentemente el crecimiento de las células del mutante de PIK3CA (Samuels y col., 2005, *Cancer Cell* 7 (6): 561-573), lo que señala a las proteínas PI3K como  
40 dianas farmacológicas prometedoras para la terapia del cáncer (Hennessy y col., 2005, *Rev. Drug Discovery* 4 (12) Nat: 988-1004).

45 Recientemente, se informó que la sobreexpresión de las isoformas de la PI3K de tipo salvaje PI3K $\beta$  (p110 $\beta$ ), PI3K $\gamma$  (p110 $\gamma$ ) o PI3K $\delta$  (p110 $\delta$ ) es suficiente para inducir un fenotipo oncogénico en células cultivadas (Kang y col., 2006, *PNAS* 103 (5): 1289-1294). Este potencial oncogénico necesitó la actividad cinasa lo que indica que los inhibidores de esta actividad pueden bloquear la capacidad transformadora. El papel de las isoformas de la PI3K de clase I no- $\alpha$  en el cáncer humano no se ha explorado completamente, pero existen informes de la expresión elevada de la PI3K $\beta$  y la PI3K $\delta$  en diversos cánceres humanos (Benistant y col., 2000, *Oncogene* 19 (44): 5083-5090; Knobbe y Reifemberger, 2003, *Brain Pathol.* 13 (4): 507-518). En otro estudio se demostró que un inhibidor selectivo de la PI3K $\delta$  (p110delta) inhibió la proliferación y la supervivencia de las células de la leucemia mieloide aguda (LMA) y aumentó los efectos  
50 citotóxicos de un inhibidor de la topoisomerasa II lo que señala a la PI3K $\delta$  como una diana terapéutica potencial en la LMA (Billottet y col., 2006, *Oncogene* 25 (50): 6648-6659).

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con uno o más de otras composiciones farmacéuticas.

55 "Composición farmacéutica" significa uno o más principios activos y uno o más ingredientes inertes que componen el vehículo, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualesquier dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición fabricada mediante la mezcla de un compuesto  
60 de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que el agente terapéutico se administra. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como el agua y los aceites, incluyendo los de origen animal, vegetal, sintético o del petróleo, incluyendo pero no limitado a el aceite de cacahuete, el aceite de soja, el aceite mineral, el aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía oral. La solución salina y la dextrosa acuosa son los vehículos preferidos cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol se emplean preferentemente como vehículos líquidos para las soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen el almidón, la glucosa, la lactosa, la sacarosa, la gelatina, la malta, el arroz, la harina, la tiza, el gel de sílice, el estearato de sodio, el monoestearato de glicerol, el talco, el cloruro de sodio, la leche desnatada en polvo, el glicerol, el propileno, el glicol, el agua, el etanol y similares. La composición, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes o agentes tamponantes del pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición puede formularse como un supositorio, con aglutinantes y vehículos tradicionales tales como los triglicéridos. La formulación oral puede incluir vehículos convencionales tales como calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Los ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "*Remington's Pharmaceutical Sciences*" de E. W. Martin. Dichas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma para la administración apropiada al paciente. La formulación debe adecuarse al modo de administración.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender uno o más compuestos adicionales tales como principios activos como uno o más compuestos de fórmula (I) que no sea el primer compuesto de la composición o inhibidores de la PI3K.

Otros principios activos para su uso en combinación con otras terapias para el tratamiento de trastornos inmunes, inflamatorios y alérgicos pueden incluir esteroides, antagonistas de los leucotrienos, antihistamínicos, ciclosporina o rapamicina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo la subcutánea, la intramuscular y la intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de las afecciones que se tratan y de la naturaleza del principio activo. Pueden presentarse convenientemente en formas de dosificación unitarias y prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

En el uso práctico, los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas farmacéuticas de preparación de compuestos convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo la intravenosa). En la preparación de las composiciones para formas de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como el agua, los glicoles, los aceites, los alcoholes, los agentes aromatizantes, los conservantes, los agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, las suspensiones, los elixires y las soluciones; o vehículos tales como los almidones, los azúcares, la celulosa microcristalina, los diluyentes, los agentes granulantes, los lubricantes, los aglutinantes, los agentes disgregantes y similares en el caso de las preparaciones sólidas orales tales como los polvos, las cápsulas duras y blandas y los comprimidos, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 por ciento y aproximadamente el 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es de manera que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal, por ejemplo, en forma de gotas líquidas o de aerosol.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como la goma de tragacanto, la goma arábiga, el almidón de maíz, la gelatina; excipientes tales como el fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como el almidón de maíz, el almidón de patata, el ácido alginico; un lubricante tal como el estearato de magnesio y un agente edulcorante tal como la sacarosa, la lactosa o la sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, ésta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Pueden estar presentes diversos otros materiales en forma de recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o un elixir pueden contener, además del principio activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y



propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como el aroma de cereza o de naranja.

5 Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse por vía parenteral. Las soluciones o las suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un tensioactivo tal como la hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y de uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

10 Las formas farmacéuticas adecuadas para su uso inyectable incluyen las soluciones o las dispersiones acuosas estériles y los polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o de dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y de almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como las bacterias y los hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

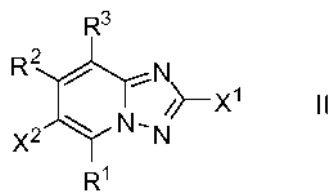
15 Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse la oral, la rectal, la tópica, la parenteral, la ocular, la pulmonar, la nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen los comprimidos, los trociscos, las dispersiones, las suspensiones, las soluciones, las cápsulas, las cremas, las pomadas, los aerosoles y similares. Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) se administran por vía oral.

20 La dosificación eficaz de principio activo empleada puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, del modo de administración, de la afección que se trata y de la gravedad de la afección que se trata. Dicha dosificación puede determinarse fácilmente por un experto en la materia.

Una vía general para la síntesis de compuestos de fórmula (I) puede comenzar con triazoles de fórmula (II) que están fácilmente disponibles por procedimientos convencionales para la preparación de este tipo de heterociclo. Dichos procedimientos son bien conocidos por el experto en la técnica.

25 Un procedimiento general de preparación para los compuestos de acuerdo con la presente invención, comprende la etapa de

- hacer reaccionar un triazol de fórmula (II)



30 en la que X<sup>2</sup> es Br o B(OR)<sub>2</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> tienen el significado como se ha indicado anteriormente y X<sup>1</sup> es X como se ha indicado anteriormente o en forma protegida X-Pro, en la que Pro es un grupo protector, con ácido o éster bórico T<sup>1</sup>B(OR)<sub>2</sub> o T<sup>1</sup>Br, en el que R es H o un resto de éster adecuado, en una reacción de Suzuki para proporcionar compuestos de fórmula (I) después de la escisión opcional del grupo protector.

Por ejemplo, un grupo protector de este tipo es acetilo.

Más específicamente, a continuación se proporcionan vías generales y ejemplares de preparación.

### 35 Procedimientos generales de síntesis

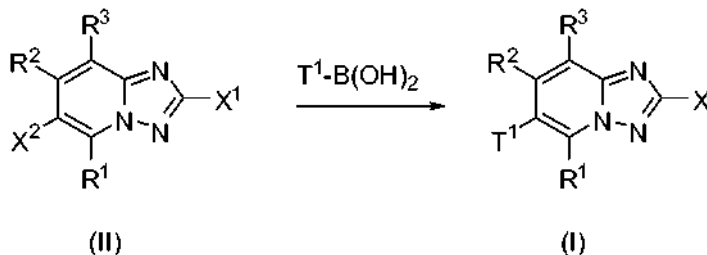
Los procedimientos para la síntesis de los compuestos de la presente invención se describen por ejemplo, en Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie* (Procedimientos de Química Orgánica), Thieme-Verlag, Stuttgart, *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Nueva York.

40 Dependiendo de las circunstancias del caso individual, con el fin de evitar reacciones secundarias durante la síntesis de un compuesto de fórmula (I), puede ser necesario o ventajoso bloquear temporalmente grupos funcionales mediante la introducción de grupos protectores y desprotegerlos en una etapa posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores que en una etapa posterior se convierten en los grupos funcionales deseados. Dichas estrategias de síntesis y grupos protectores y grupos precursores que son adecuados en un caso individual son conocidos por el experto en la materia.

45 Si se desea, los compuestos de fórmula (I) pueden purificarse mediante procedimientos de purificación habituales, por ejemplo mediante destilación, recristalización o cromatografía. Los compuestos de partida para la preparación de los compuestos de fórmula (I) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con o análogamente a los procedimientos de la bibliografía.

Una vía general para la síntesis de compuestos de fórmula (I) puede comenzar con triazoles de fórmula (II) que están fácilmente disponibles mediante procedimientos convencionales para la preparación de este tipo de heterociclo. Dichos procedimientos son bien conocidos por el experto en la materia.

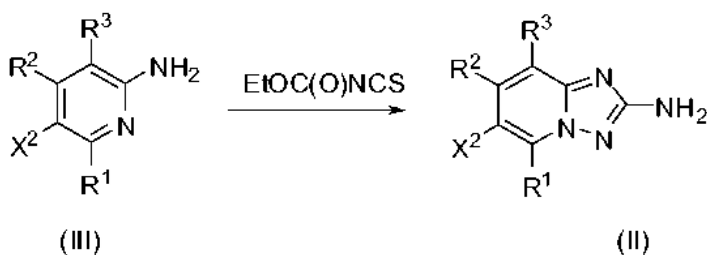
- 5 De acuerdo con el Esquema 1, los triazoles de fórmula (II), en la que  $X^1$  es X tal como se ha indicado anteriormente o está en forma protegida,  $X^2$  es bromo y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  tienen el significado como se ha indicado anteriormente, cuando se hacen reaccionar con ácido bórico  $T^1B(OH)_2$  o un éster bórico  $T^1B(OR)_2$  en condiciones de acoplamiento de Suzuki (Suzuki y col., *Chem. Commun.* (1979) 866) pueden proporcionar compuestos de fórmula (I).



Esquema 1

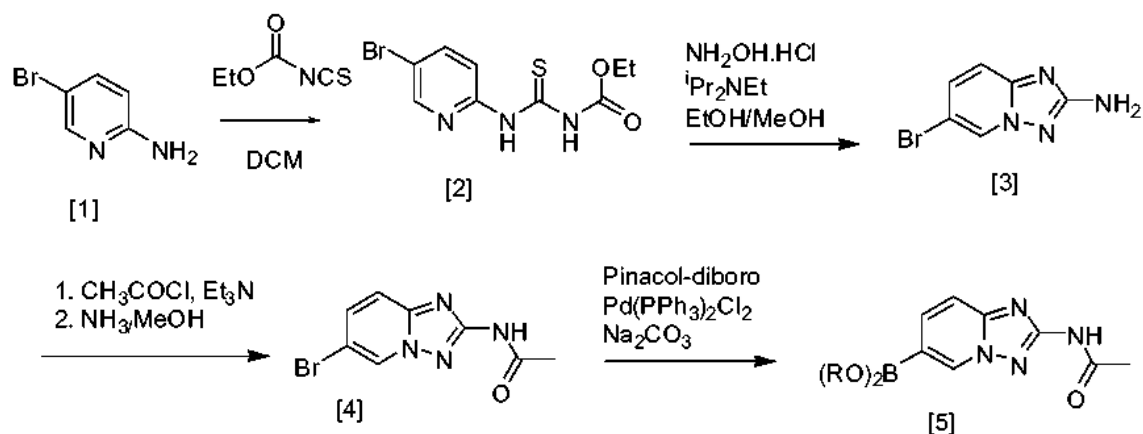
- 10 El  $T^1B(OH)_2$  y el  $T^1B(OR)_2$  como materiales de partida adecuados para la síntesis de los compuestos preferidos de la presente invención pueden comprarse de fuentes disponibles en el mercado, tales como CombiBlocks, Sigma Aldrich, AlfaAesar o sintetizarse por un experto en la materia.

- 15 En una realización preferida de la presente invención la preparación de triazoles de fórmula (II), en la que X es  $NH_2$  puede comenzar con una piridina de fórmula (III) que se hace reaccionar con isotiocianato de etoxicarbonilo para proporcionar, después de la ciclación en presencia de hidroxilamina, los triazoles de fórmula (II) como se esboza en el Esquema 2.



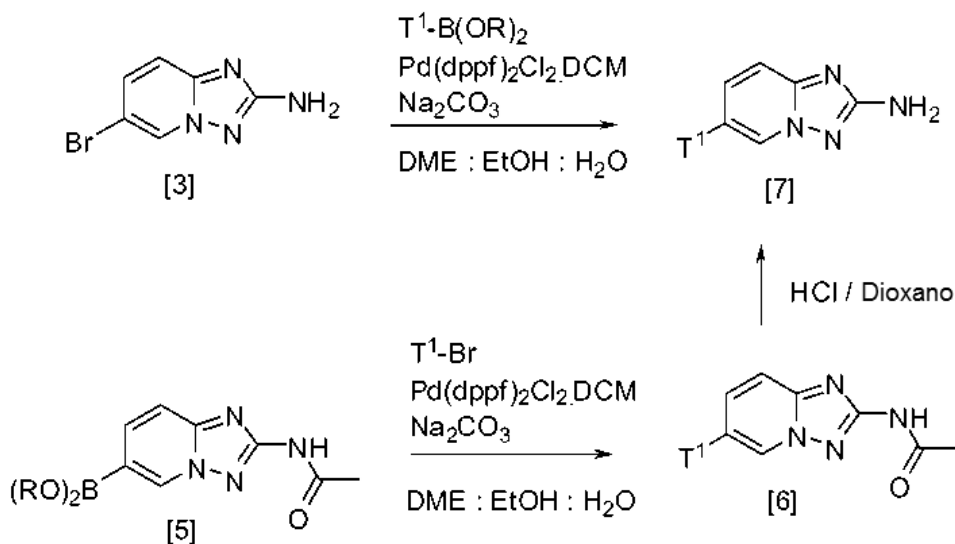
Esquema 2

- 20 En un procedimiento general para la preparación de los compuestos preferidos de la presente invención, la reacción de la 2-amino-5-bromopiridina [1] disponible en el mercado con isotiocianato de etoxicarbonilo en DCM a  $20^\circ C$  proporciona un derivado de tiourea [2] como producto intermedio que se somete a un procedimiento de ciclación, empleando hidroxilamina en un disolvente prótico ( $NH_2OHHCl$ ,  $^iPr_2NEt$ ,  $EtOH/MeOH$ ,  $\Delta$ ), para proporcionar el intermedio clave 2-amino-6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina [3]. La acilación posterior de la piridina utilizando cloruro de acetilo en presencia de  $Et_3N$  en  $CH_3CN$  a  $20^\circ C$  generalmente proporciona un producto bis-acilado que requiere la hidrólisis al producto mono-acilado [4] usando solución de amoníaco metanólico a  $20^\circ C$ . La reacción de N-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetamida [4] con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (pinacol-diboro) en DMF con una base tal como el carbonato de sodio en presencia de  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  como catalizador proporciona N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetamida [5] del Esquema 3.
- 25



Esquema 3

Los compuestos preferidos de la presente invención pueden sintetizarse mediante el acoplamiento de los triazoles intermedios [3], [4] o [5] con los ácidos/ésteres aril bóricos o bromuros respectivos en condiciones de reacción de Suzuki utilizando  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  como catalizador y carbonato de sodio como base en DME/H<sub>2</sub>O/EtOH a 100-150 °C para proporcionar los productos deseados [7], Esquema 4.



Esquema 4

El grupo protector acetilo se elimina mediante el tratamiento del intermedio [6] con ácido en un disolvente adecuado tal como el dioxano. Los ácidos/ésteres aril bóricos o bromuros se seleccionaron entre los disponibles en el mercado o bien se sintetizaron mediante la elaboración de intermedios disponibles en el mercado usando los procedimientos que se muestran a continuación.

#### Procedimientos analíticos

Los espectros de RMN se obtuvieron en un Bruker dpx400. La CLEM se realizó en un Agilent 1100 usando una columna ZORBAX® SB-C18, 4,6 × 150 mm, de 5 micrómetros, ZORBAX® SB-C18, 4,6 × 75 mm, de 3,5 micrómetros o Gemini™ C18, 3 × 30 mm, de 3 micrómetros. El caudal de la columna fue de 1,0 o 1,2 ml/min y los disolventes utilizados fueron agua y acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%) con un volumen de inyección de 3 o 10 ul. Las longitudes de onda fueron 254 y 210 nm.

#### Procedimiento A

Columna: ZORBAX® SB-C18, 4,6 × 150 mm, 5 micrómetros

## ES 2 558 840 T3

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

### Procedimiento B

Columna: ZORBAX® SB-C18, 4,6 × 75 mm, 3,5 micrómetros

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

### Procedimiento C

Columna: Gemini C18, 3 × 30 mm, 3 micrómetros. Caudal: 1,2 ml/min

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

### 5 Procedimiento D

El caudal de la columna fue de 1 ml/min y los disolventes utilizados fueron agua y acetonitrilo (amoníaco al 0,1%).

Columna: Gemini C18, 3 × 30 mm, 3 micrómetros. Caudal: 1,2 ml/min

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

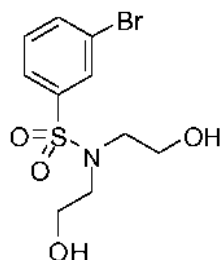
Tabla 1: Abreviaturas

DCM	Diclorometano
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
Pr <sub>2</sub> NEt	Diisopropiletilamina
NH <sub>2</sub> OH•HCl	Clorhidrato de hidroxilamina
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (Cl) <sub>2</sub>	Cloruro de bistrifenilfosfino-paladio(II)
Pd(dppf)(Cl) <sub>2</sub>	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II)
CsF	Fluoruro de cesio
DMF	N,N-Dimetilformamida
DME	1,2-Dimetoxietano
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
EDC	Clorhidrato de <i>N</i> -etil- <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
H <sub>2</sub> O	Agua
s	Singlete
d	Doblete
dd	Doblete doble
t	Triplete
sept	Septete
m	Multiplete
a	Ancho
ml	Mililitros
L	Litros
h	horas

Los siguientes procedimientos se usaron para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

#### Procedimiento 1

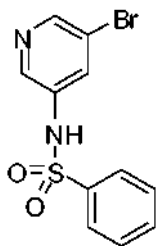
##### 5 1.1 3-bromo-*N,N*-bis(2-hidroxietil)bencenosulfonamida



5 A una solución de cloruro de 3-bromobenceno sulfonilo (0,25 ml, 1,73 mmol) en dioxano (2,0 ml) se le añadió gota a gota una solución de dietanolamina (0,547 g, 5,20 mmol) en dioxano (1,0 ml) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 °C) durante 16 h. Después de este tiempo la mezcla se vertió en salmuera (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). El licor orgánico se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, (0,495 g, 88 %). No se necesitó purificación adicional.

Otras sulfonamidas se prepararon de manera análoga usando cloruro de 3-bromobenceno sulfonilo o cloruro de 3-bromopiridina sulfonilo y diferentes aminas.

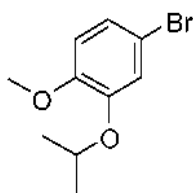
### 1.2 N-(5-bromopiridin-3-il)benzenosulfonamida



10 A una solución de 3-amino-5-bromopiridina (0,500 g, 2,89 mmol) en piridina (2 ml) se le añadió cloruro de benzenosulfonilo (0,404 ml, 3,18 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 °C) durante 16 h. Después de este tiempo, se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción. El sólido cristalino resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en el horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (0,898 g, 2,89 mmol, cuantitativo). No se necesitó purificación adicional.

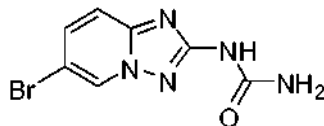
15 Otras sulfonamidas se prepararon usando un procedimiento análogo con cloruros de sulfonilo diferentes ya sea a temperatura ambiente o a 60 °C.

### 1.3 4-Bromo-2-isopropoxi-1-metoxibenceno



20 A una solución de 5-bromo-2-metoxifenol (0,200 g, 1 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron carbonato de potasio (0,209 g, 1,5 mmol) y yoduro de isopropilo (120 µl, 1,2 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 °C) durante 3 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción en bruto se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml, 2 veces). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo (200 mg, 0,81 mmol, 82%). No se necesitó purificación adicional.

### 1.4 1-(6-Bromo-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)Urea

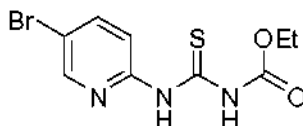


25 A una solución de 6-Bromo-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (0,500 g, 2,34 mmol) en THF:piridina (1:1, 15 ml) a 0 °C se le añadió trifosgeno (0,348 g, 1,17 mmol) durante 5 min. Se dejó que la temperatura aumentara a 5 °C y se añadió amoníaco al 10% (20 ml). Después se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente (25 °C) y se agitó durante 16 h. Después de este tiempo el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo/hexano → acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (0,089 g, 0,351 mmol, 15 %).

30

## Procedimiento 2

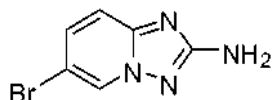
### 2.1 1-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-carboetoxi-tiourea (2)



5 A una solución de 2-amino-5-bromopiridina (1) (200,0 g, 1,156 mol) en DCM (2,0 l) enfriada a 5 °C se le añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (134,9 ml, 1,156 mol) gota a gota durante 15 min. Después se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente (20 °C) y se agitó durante 16 h. La evaporación al vacío proporcionó un sólido de color amarillo que se recogió por filtración, se lavó minuciosamente con gasolina (500 ml, 3 veces) y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (351,5 g, cuantitativo). No se necesitó purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,22 (s a, 1H), 11,75 (s a, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 4,26 (c, 2H), 1,28 (t, 3H).

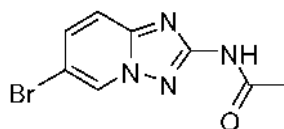
### 2.2 6-Bromo-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (3)



10 A una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (409,2 g, 5,888 mol) en EtOH/MeOH (1:1, 2,5 l) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (606,1 ml, 3,480 mol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 °C) durante 1 h. Después se añadió 1-(6-bromo-piridin-2-il)-3-carboetoxi-tiourea (2) (352,8 g, 1,160 mol) y la mezcla se calentó a reflujo lentamente (Nota: se necesita una torre de lavado con lejía para inactivar el H<sub>2</sub>S desprendido). Después de 2 h a reflujo la mezcla se dejó enfriar y se filtró para recoger el sólido precipitado. El sólido recogido se lavó sucesivamente con agua (1,0 l), EtOH/MeOH (1:1, 1,0 l) y éter dietílico (500 ml) después se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (169,2 g, 69 %). No se necesitó purificación adicional.

15 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,94 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,16 (s a, 2H).  
m/z 213/215 (1:1, M+H<sup>+</sup>, 100%).

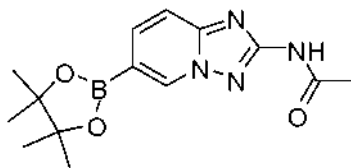
### 2.3 N-(6-bromo-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetamida (4)



20 A una solución de 6-bromo-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (3) (7,10 g, 33,3 mmol) en acetonitrilo seco (150 ml) a 5 °C se le añadió trietilamina (11,6 ml, 83,3 mmol), seguido de cloruro de acetilo (2,35 ml 83,3 mmol). Después se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente (20 °C) y se agitó hasta que se consumió todo el material de partida (en caso necesario, se añadieron trietilamina (4,64 ml, 33,3 mmol) y cloruro de acetilo (33,3 mmol) adicionales para asegurar la reacción completa). Después de este tiempo el disolvente se retiró al vacío y al residuo resultante se le añadió solución metanólica de amoníaco 7 N (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 °C) para hidrolizar cualquier material bis-acilado. Después de 16 h, la evaporación al vacío y la trituración en éter dietílico (50 ml) proporcionaron el compuesto del título que se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml, 2 veces), acetona (50 ml) y éter dietílico (50 ml) y después se secó al vacío.

30 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,87 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 2,13 (s, 3H).

### 2.4 N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetamida (5)



35 A una solución de N-(6-bromo-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetamida (4) (20,0 g, 78,4 mmol) en tolueno (400 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (20,35 g, 86,2 mmol) y acetato de potasio (15,39 g, 156,8 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II), complejo 1:1 con DCM (3,2 g, 3,92 mmol) en una porción. La mezcla se desgasificó adicionalmente y se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente (20 °C), se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (24,5 g, 78,4 mmol, cuantitativo). El material en bruto se usó sin purificación adicional.

## Procedimiento 3

### 3.1 Procedimiento general de preparación de (6-Aril-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina) a partir de (6-Bromo-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina)

Una suspensión de 6-Bromo-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (3) (0,3 mmol, 1 equiv.), el ácido bórico (0,36 mmol,

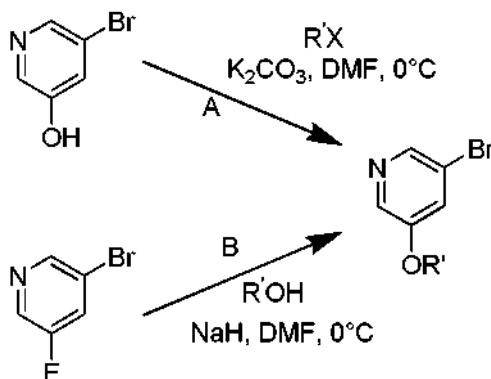
1,2 equiv.), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,006 mmol, 0,02 equiv.) y carbonato de sodio (0,45 mmol, 1,5 equiv.) en DME:H<sub>2</sub>O:EtOH, (7:3:2, 2 ml) se calentó a 120 °C durante 30 minutos en el microondas. La reacción en bruto se repartió entre agua y acetato de etilo, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío o se precipitó mediante la adición de agua, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y metanol. Los residuos en bruto se purificaron ya sea por cromatografía ultrarrápida o por HPLC preparativa, en caso necesario, para proporcionar los productos deseados.

### 3.2 Procedimiento general de preparación de (6-Aril-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina) a partir de (N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetamida)

Los compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al procedimiento 3.1 usando (N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetamida y el bromuro de arilo apropiado, aunque antes de la purificación el residuo en bruto se trató con HCl 4 M/dioxano durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y los residuos se purificaron como se ha descrito anteriormente.

#### Procedimiento 4

#### 4.1 Procedimiento general de preparación de 5-bromo-piridinas 3-O-sustituidas



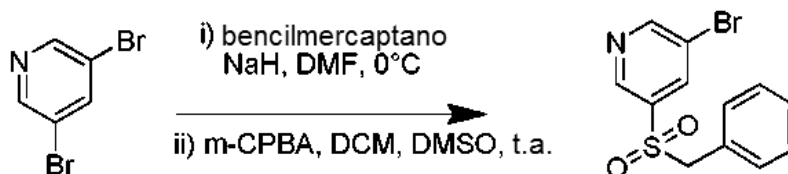
##### Procedimiento A:

Se enfriaron 5-bromo-piridin-3-ol (174 mg, 1,0 mmol) y carbonato de potasio (143 mg, 1,03 mmol) a 0 °C en DMF (5 ml). Se añadió el haluro R'X (1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 minutos. Después de este tiempo se añadió acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se lavó con hidróxido de sodio (30 ml, 3 veces; 2 M; solución acuosa). La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio necesario. No se necesitó purificación adicional.

##### Procedimiento B:

Se añadió hidruro de sodio (42 mg, 1,05 mmol) cuidadosamente a una solución agitada del alcohol R'OH (1,0 mmol) en DMF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 minutos, tiempo después del cual se añadió 3-bromo-5-fluoropiridina (176 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante la noche. Después de que se enfriara la mezcla de reacción se vertió en solución de salmuera (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio necesario. No se necesitó purificación adicional.

#### 4.2 Procedimiento general de preparación de 5-bromo-piridinas 3-SO<sub>2</sub>-sustituidas

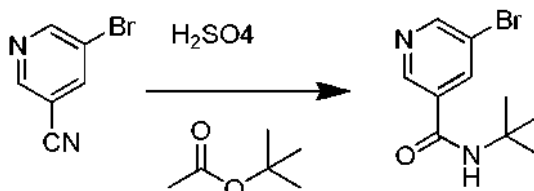


Se añadió hidruro de sodio (130 mg, 3,24 mmol) a una solución de benzilmercaptano (0,37 ml, 3,15 mmol) en DMF (9 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 70 minutos. Se añadió 3,5-dibromopiridina (711 mg, 3,0 mmol) en DMF (4 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo la mezcla de reacción se vertió en solución de lejía diluida (<5%, 100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml, 2 veces). Los licores orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio tiol que se suspendió en DCM (50 ml), se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (1,08 g, 4,84 mmol) y la mezcla de reacción

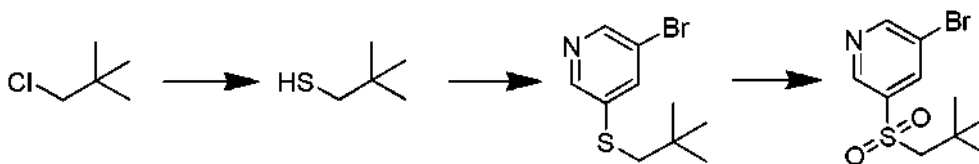


se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió DMSO (0,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales. Después de este tiempo la reacción se diluyó con DCM adicional (20 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (50 ml, 2 veces) y salmuera (30 ml, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio necesario, (610 mg, 1,95 mmol, 88%). No se necesitó purificación adicional.

## 5 Procedimiento 5



A una suspensión agitada de 5-bromo-3-cianopiridina (366 mg, 2,0 mmol) en acetato de *tert*-butilo (2,25 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,15 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante la noche. Después de este tiempo la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título; no se necesitó purificación adicional (480 mg, 1,87 mmol, 93%).

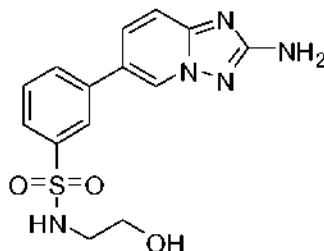


Se añadió cloruro de neopentilo (0,245 ml, 2,0 mmol) a una solución de sulfuro ácido de sodio (115 mg, 2,04 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C. Después de 18 horas la mezcla de reacción se enfrió y se añadió hidruro de sodio (80 mg, 2,0 mmol) en una porción, después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 3-bromo-5-fluoropiridina (352 mg, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. Después de este tiempo la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con solución de lejía diluida (25 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el intermedio tiol deseado (340 mg, 1,3 mmol). Éste se disolvió en DCM (50 ml) y se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (650 mg, 2,9 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió DMSO (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se diluyó adicionalmente con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 ml, 2 veces). La fase orgánica se separó y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio del título, (366 mg, 1,25 mmol, 95%). No se necesitó purificación adicional.

## 25 Ejemplos y ejemplos de referencia

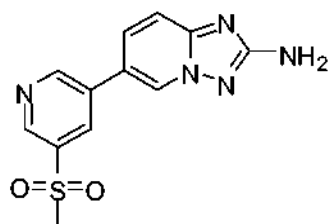
Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia se prepararon usando los procedimientos anteriores

### 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida



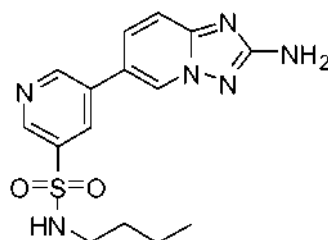
RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,90 (m, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,01 (dm, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,74 (s a, 1H), 3,39 (t, 2H), 2,83 (t, 2H); CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 334, TR = 5,46 min.

### 6-(5-Metanosulfonyl-piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina



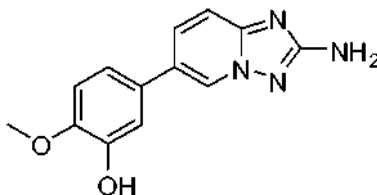
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,30 (d, 1H), 9,23 (dd, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,63 (t, 1H), 7,96 (dd, 1H) 7,51 (dd, 1H), 6,21 (s, 2H), 3,41 (s, 3H)  
 CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 290, TR = 5,31 min.

5 **Butilamida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico**



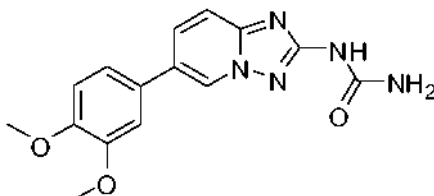
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  10,91 (s a, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,08 (dm, 1H), 7,85 (m, 2H), 2,86 (m a, 2H), 2,17 (s a, 3H), 1,38 (m a, 2H), 1,27 (m a, 2H), 0,81 (t, 3H)  
 CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 389, TR = 6,50 min.

10 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metoxi-fenol**



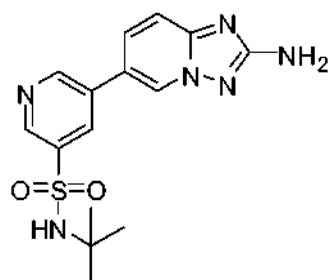
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,13 (s a, 1H), 8,70 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 6,98-7,00 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,80 (s, 3H)  
 CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 257, TR = 1,43 min.

15 **1-(6-(3,4-Dimetoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)urea**



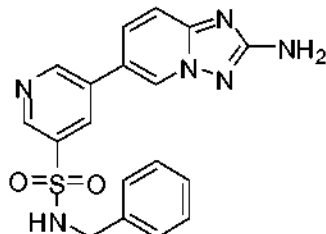
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,83 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

**Terc-butilamida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico**



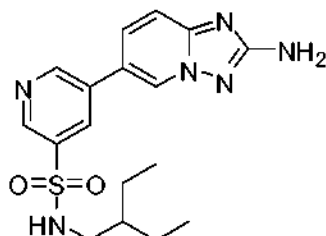
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  9,31 (s, 1H), 9,29 (s a, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 3,66 (m, 1H), 1,26 (s, 9H)  
 CLEM (procedimiento A), ( $M+H^+$ ) 347, TR = 3,65 min.

**Bencilamida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico**



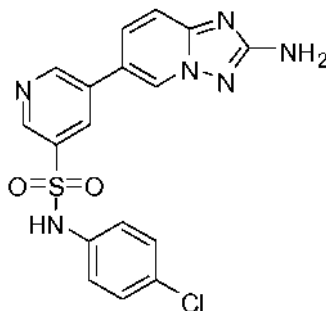
- 5 RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,30 (s a, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,12-7,24 (m, 5H), 4,13 (d, 2H)  
 CLEM (procedimiento A), ( $M+H^+$ ) 381, TR = 3,95 min.

**(2-Etil-butil)-amida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico**



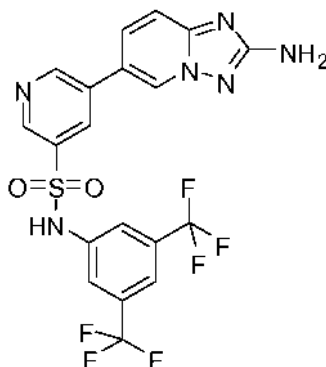
- 10 RMN  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  9,31 (s a, 2H), 9,18 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,90 (s a, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 1,35 (m, 4H), 0,85 (m, 6H)  
 CLEM (procedimiento A), ( $M+H^+$ ) 375, TR = 4,91 min.

**(4-Clorofenil)-amida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico**



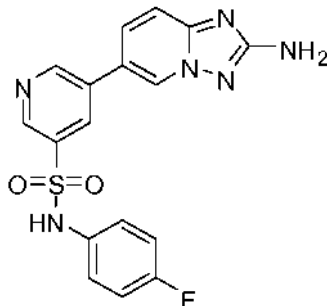
- 15 RMN  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  9,19 (s, 2H), 9,01 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,16 (d, 2H)  
 CLEM (procedimiento A), ( $M+H^+$ ) 401, TR = 4,72 min.

**(3,5-bis-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico**



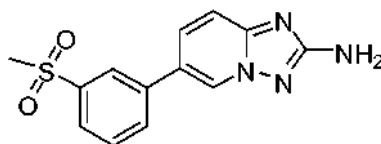
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  9,21 (m, 1H), 9,18 (s a, 1H), 9,04 (s a, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,31 (dm, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,69 (s, 1H)  
 CLEM (procedimiento A), ( $M+H^+$ ) 503, TR = 5,98 min.

**(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico**



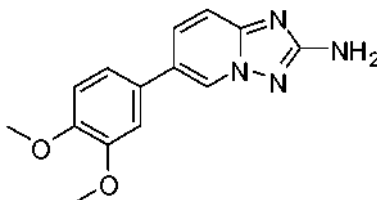
5  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  9,21 (s, 1H), 9,19 (s a, 1H), 9,01 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,19 (d, 2H)  
 CLEM (procedimiento A), ( $M+H^+$ ) 385, TR = 4,20 min.

**6-(3-Metanosulfonyl-fenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina**



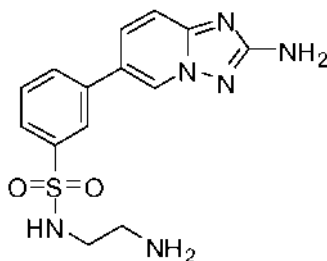
10  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,09 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,86-7,92 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,16 (s, 2H), 3,32 (s, 3H).  
 CLEM (procedimiento B), ( $M+H^+$ ) 289, TR = 1,51 min.

**6-(3,4-Dimetoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



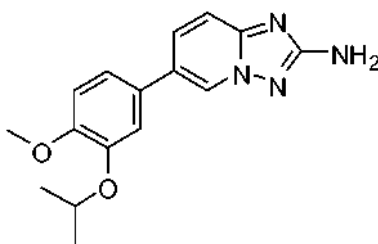
15  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8,64 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H),  
 CLEM (procedimiento B), ( $M+H^+$ ) 271, TR = 1,60 min.

**3-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-aminoetil)benzenosulfonamida**



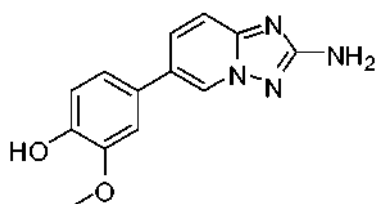
20  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOD)  $\delta$  8,49 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,52-7,68 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 2,88 (s a, 2H), 2,68 (s a, 2H), 1,28 (s, 2H).  
 CLEM (Procedimiento B), ( $M+H^+$ ) 333, TR = 0,74 min.

**6-(3-Isopropoxi-4-metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



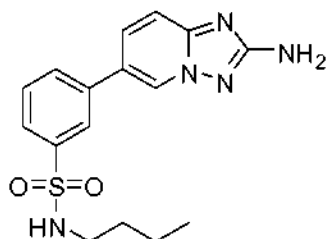
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,99 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 4,69-4,72 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

**4-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metoxifenol**



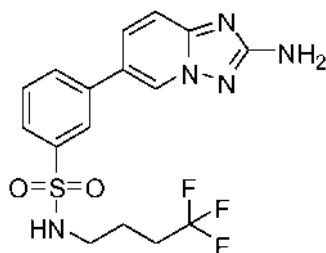
5  
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,21 (s a, 1H), 8,82 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,34 (s, 3H).  
CLEM (Procedimiento C), ( $M+H^+$ ) 257, TR = 1,36 min.

**3-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-butilbencenosulfonamida**



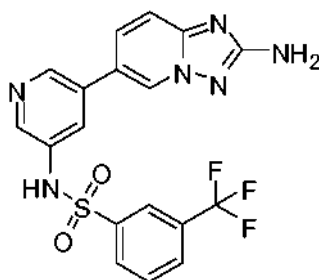
10  
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,98 (dd, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,49 (dd, 1H), 6,15 (s a, 2H), 2,76 (t, 2H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,28-1,19 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).  
CLEM (Procedimiento C), ( $M+H^+$ ) 346, TR = 1,97 min.

**[5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]amida del ácido 4,4,4-trifluorobutano-1-sulfónico**



15  
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,32 (s a, 1H), 8,85 (s a, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,61-7,60 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,10 (s a, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,46-2,36 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H).  
CLEM (Procedimiento A), ( $M+H^+$ ) 401, TR = 3,71 min.

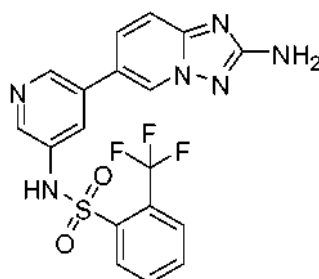
**Sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,17 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,13-8,12 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,84 (t, 1H), 7,67 (d, 1H).

CLEM (Procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 435, TR = 2,22 min.

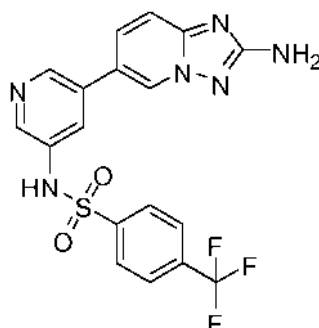
5 **Sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-2-trifluorometilbencenosulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,06 (s a, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,93-7,80 (m, 4H), 7,60 (d, 1H)

CLEM (Procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 435, TR = 2,13 min.

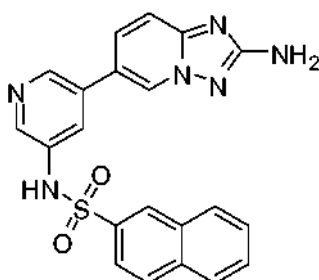
10 **Sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-4-trifluorometilbencenosulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,23 (s a, 1H), 8,78 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,08-7,97 (m, 6H), 7,73 (d, 1H).

CLEM (Procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 435, TR = 2,26 min.

**Sal de HCl de la [5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico**

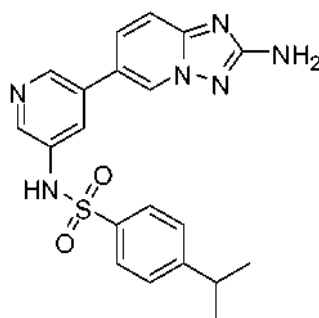


15

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  11,21 (s a, 1H), 9,18 (s a, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H).

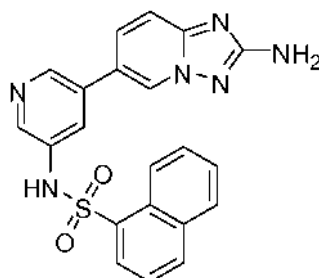
CLEM (Procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 417, TR = 2,21 min.

**Sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida**



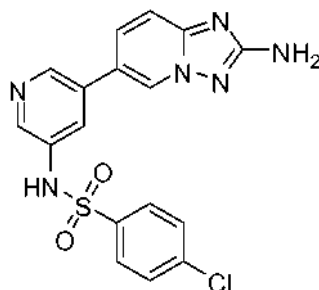
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,06 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,39 (s a, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 2,94 (sept, 1H), 1,16 (d, 6H).  
CLEM (Procedimiento C), ( $M+H^+$ ) 409, TR = 2,30 min.

5 **Sal de HCl de la [5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico**



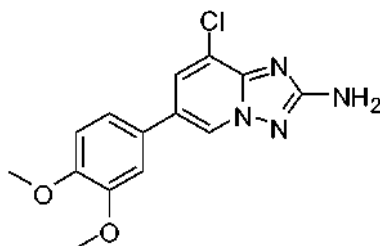
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,43 (s a, 1H), 9,08 (s a, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,30-8,25 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,84-7,75 (m, 3H), 7,71-7,63 (m, 3H).  
CLEM (Procedimiento C), ( $M+H^+$ ) 417, TR = 2,18 min.

10 **Sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-4-clorobencenosulfonamida**



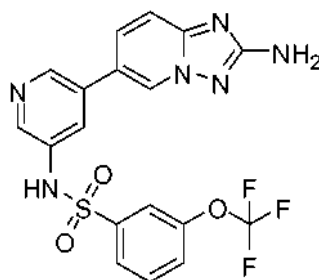
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,22 (s a, 1H), 9,23 (s a, 1H), 8,76 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,06 (d, 2H).  
CLEM (Procedimiento C), ( $M+H^+$ ) 401, TR = 2,12 min.

15 **6-(3,4-Dimetoxifenil)-8-cloro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,83 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,22 (s a, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

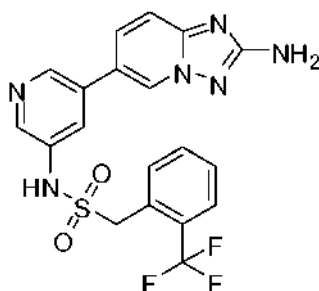
**HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-3-trifluorometoxibencenosulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,20 (s a, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,86 (dt, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,75-7,68 (m, 3H).

CLEM (Procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 451, TR = 2,29 min.

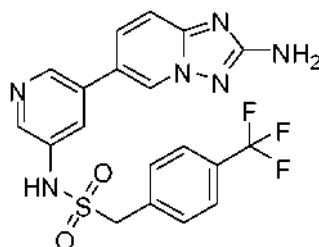
5 **HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-C-(2-trifluorometilfenil)metanosulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  10,86 (s a, 1H), 9,23 (s a, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,76-7,66 (m, 4H), 7,57 (t, 1H), 4,85 (s, 2H).

CLEM (Procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 449, TR = 2,14 min.

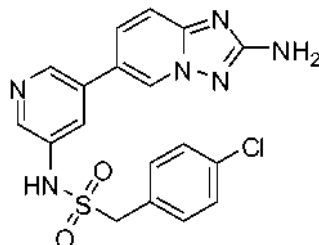
10 **HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-C-(4-trifluorometilfenil)metanosulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  10,59 (s a, 1H), 9,22 (s a, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,59 (d, 2H), 4,90 (s, 2H).

CLEM (Procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 449, TR = 2,18 min.

15 **HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-C-(4-clorofenil)metanosulfonamida**

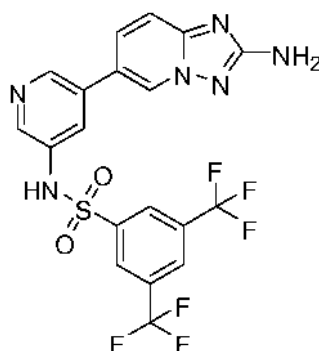


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  10,60 (s a, 1H), 9,21 (s a, 1H), 8,73 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,76 (s, 2H).

CLEM (Procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 415, TR = 2,04 min.

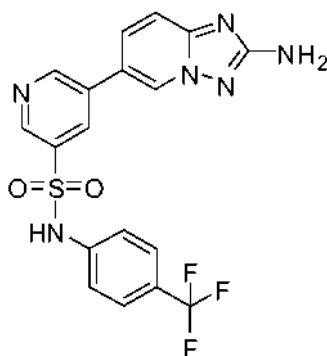
20 **N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-3,5-bis-trifluorometilbencenosulfonamida**





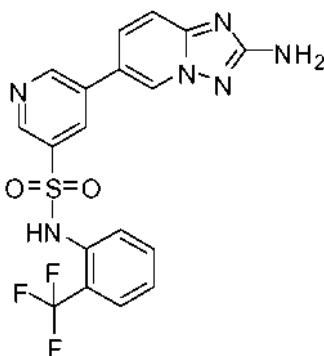
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  10,99 (s a, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,36 (s a, 2H), 8,25 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,17 (s, 2H).  
CLEM (Procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 503, TR = 5,42 min.

5 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-sulfonamida**



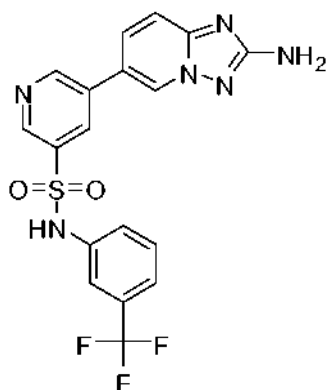
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,39-9,45 (m, 1H), 9,21-9,31 (m, 2H), 8,75 (d, 1H), 8,30-8,85 (m, 2H), 7,87-7,97 (m, 2H), 7,40-7,61 (m, 2H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 435, TR = 5,13 min

10 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-sulfonamida**



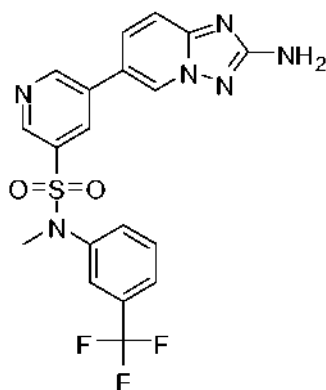
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$  y  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (s, 2H), 8,39 (d, 2H), 7,94 (t, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 435, TR = 4,51 min.

15 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,20 (s a, 2H), 9,15 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,39-7,49 (m, 4H).  
 CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 435, TR = 4,98 min.

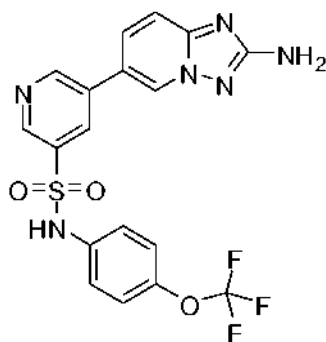
**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-sulfonamida**



5

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,20 (d a, 1H), 9,19 (d a, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,54 (s a, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,33 (s, 3H).  
 CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 449, TR = 5,34 min.

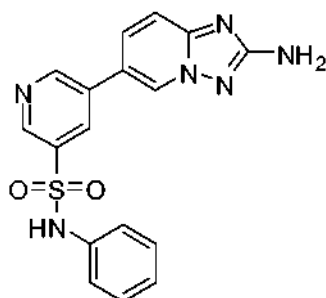
**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida**



10

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,21 (s, 1H), 9,19 (s a, 1H), 9,01 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,19 (d, 2H).  
 CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 449, TR = 5,34 min.

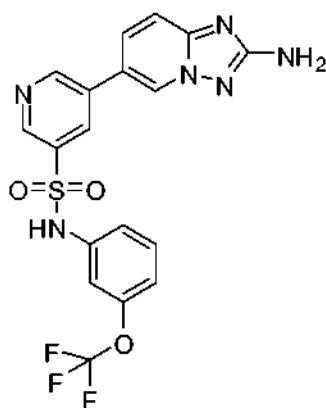
**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-fenilpiridin-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,14 (s a, 1H), 8,97 (s a, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 3H).

CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 367, TR = 4,06 min.

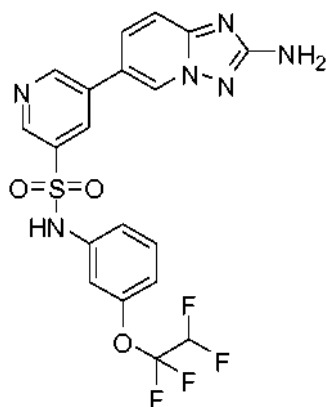
5 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  10,90 (s a, 1H), 9,17 (d, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,42 (t, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,21 (s, 2H).

CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 451, TR = 2,42 min.

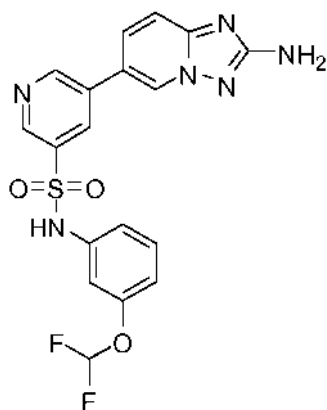
10 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  9,11 (d, 1H), 9,06 (s a, 1H), 8,82-8,84 (m, 1H), 8,37 (t, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,61-6,88 (m, 1H), 6,20 (s, 2H).

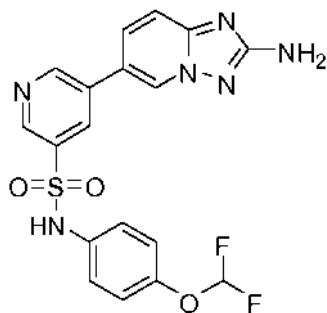
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 483, TR = 5,26 min.

15 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(difluorometoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida**



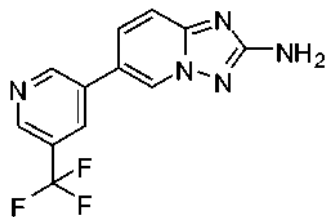
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,15 (d, 1H), 9,07-9,08 (m, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,41 (t, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,90-6,91 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,21 (s, 2H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 433, TR = 4,63 min.

5 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida**



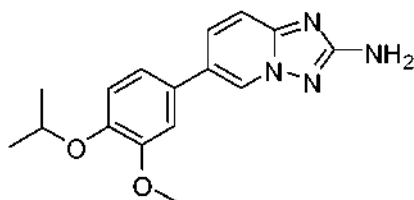
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  10,5 (s a, 1H), 9,13 (d, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,38 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,21 (s, 2H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 433, TR = 4,65 min.

10 **6-(5-(Trifluorometil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



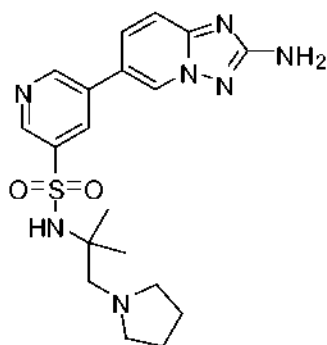
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,17 (d, 1H), 8,95 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H).  
CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 280, TR = 1,99 min.

**6-(4-Isopropoxi-3-metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



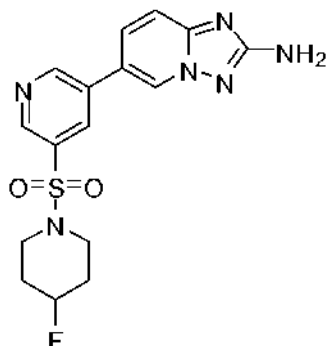
15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,24-7,25 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,59-4,65 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).  
CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 299, TR = 2,19 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-metil-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)piridin-3-sulfonamida**



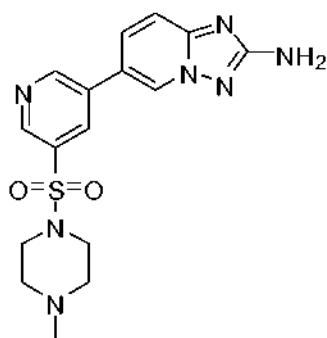
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  9,13 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,34 (s a, 2H), 7,89 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 3,57-3,52 (m, 6H), 2,15-2,11 (m, 4H), 1,28 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).  
CLEM (procedimiento C), ( $M+H^+$ ) 416, TR = 1,38 min.

5 **6-(5-(4-Fluoropiperidin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



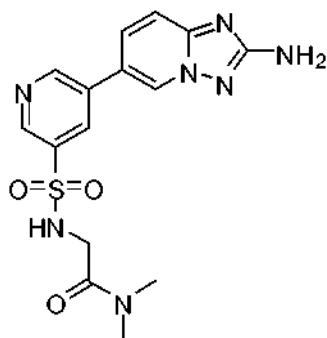
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,28 (d, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,42 (t, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 2H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,00-1,78 (m, 4H).  
CLEM (procedimiento C), ( $M+H^+$ ) 377, TR = 2,01 min.

10 **6-(5-(4-Metilpiperizin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



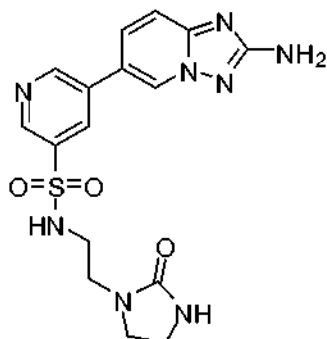
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  9,16 (d, 1H), 8,94-8,93 (m, 2H), 8,43 (t, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 3,17 (s a, 4H), 2,61 (t, 4H), 2,33 (s, 3H).  
CLEM (procedimiento 42), ( $M+H^+$ ) 374, TR = 1,89 min.

15 **2-(5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-sulfoamido)-N,N-dimetilacetamida**



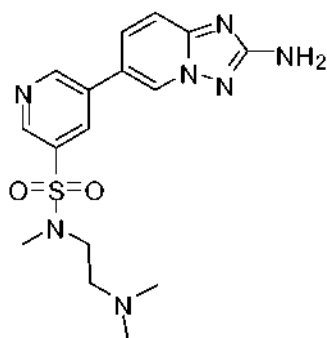
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,19 (d, 1H), 9,13 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,20 (s a, 2H), 3,90 (s a, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).  
CLEM (procedimiento 42), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 376, TR = 1,46 min.

5 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(oxoimidazolidin-1-il)etil)piridin-3-sulfonamida**



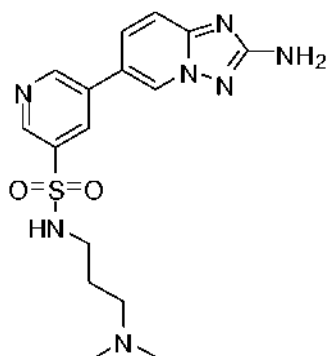
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,20 (d, 1H), 9,15-9,14 (m, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,45 (t, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,31 (s a, 1H), 6,20 (s a, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,16-3,08 (m, 4H), 2,97 (t, 2H).  
CLEM (procedimiento 42), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 403, TR = 1,59 min.

10 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilpiridin-3-sulfonamida**



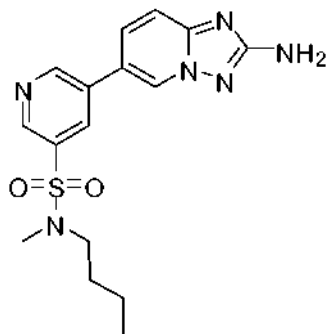
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,18 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,95-8,94 (m, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,42 (s a, 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 3,46 (t a, 2H), 3,24 (t a, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,86 (s a, 6H).  
CLEM (procedimiento 42), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 376, TR = 1,92 min.

15 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(dimetilamino)propil)piridin-3-sulfonamida**



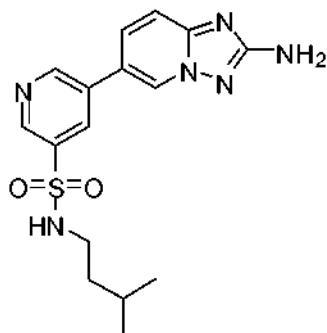
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,22 (d, 1H), 9,15 (d a, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,44 (t, 1H), 8,26 (s a, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,21 (s a, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,51 (penteto, 2H).  
CLEM (procedimiento 42), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 376, TR = 1,82 min.

5 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-butil-N-metilpiridin-3-sulfonamida**



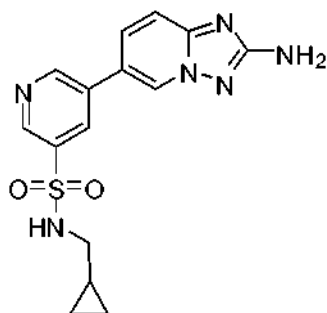
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,45 (s a, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 3,06 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,48 (penteto, 2H), 1,29 (sexteto, 2H), 0,89 (t, 3H).  
CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 361, TR = 2,28 min.

10 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-isopentilpiridin-3-sulfonamida**



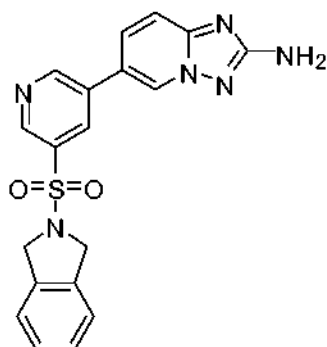
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,37 (s a, 1H), 9,24 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 2,85 (c, 2H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 2H), 0,79 (d, 6H).  
CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 361, TR = 2,22 min.

15 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(ciclopropilmetil)piridin-3-sulfonamida**



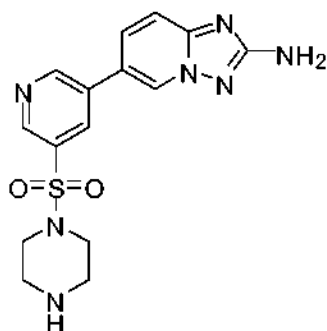
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,38 (s a, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,13 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 2,77 (t, 2H), 0,85-0,79 (m, 1H), 0,36-0,31 (m, 2H), 0,12-0,08 (m, 2H).  
CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 345, TR = 1,94 min.

5 **6-(5-Isoindolin-2-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



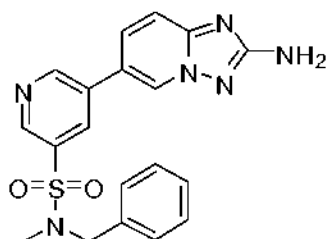
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,35 (s a, 1H), 9,24 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,24-7,23 (m, 4H), 4,72 (s, 4H).  
CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 393, TR = 2,28 min.

10 **6-(5-Piperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,29 (d, 1H), 9,22-9,20 (m, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,20 (s a, 2H), 2,91 (t, 4H), 2,74 (t, 4H).  
CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 360, TR = 1,27 min.

15 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-bencil-N-metilpiridin-3-sulfonamida**

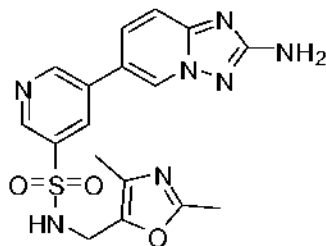


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,29 (d, 1H), 9,24-9,23 (m, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,40-7,29 (m, 5H), 6,20 (s a, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,67 (s, 3H).



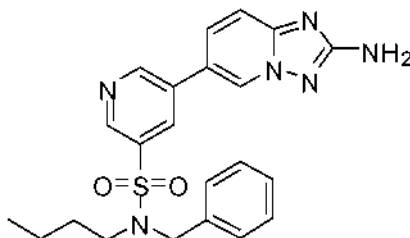
CLEM (procedimiento C), (M+H<sup>+</sup>) 395, TR = 2,36 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-((2,4-dimetiloxazol-5-il)metil)piridin-3-sulfonamida**



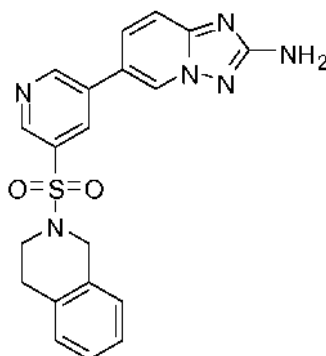
5 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,15 (d, 1H), 9,11-9,10 (m, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 6,22 (s a, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).  
CLEM (procedimiento C), (M+H<sup>+</sup>) 400, TR = 1,86 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-bencil-N-butilpiridin-3-sulfonamida**



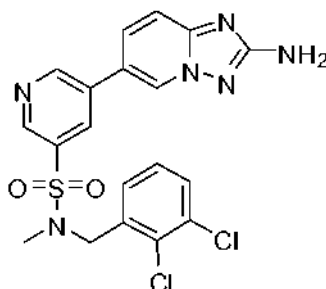
10 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,25 (d, 1H), 9,21-9,20 (m, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,35 (d, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,18 (t, 2H), 1,28-1,20 (m, 2H), 1,13-1,04 (m, 2H), 0,68 (t, 3H).  
CLEM (procedimiento C), (M+H<sup>+</sup>) 437, TR = 2,70 min.

**6-(5-(3,4-Dihidroisouquinolin-2(1H)-il)sulfonil)piridin-3-il-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-amina**



15 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,23 (d, 1H), 9,15-9,14 (m, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,46 (t, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,19-7,08 (m, 4H), 6,20 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,48 (t, 2H), 2,84 (t, 2H).  
CLEM (procedimiento C), (M+H<sup>+</sup>) 407, TR = 2,35 min.

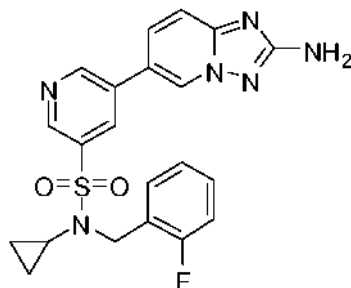
**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,3-diclorobencil)-N-metilpiridin-3-sulfonamida**



RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,30 (d, 1H), 9,25-9,24 (m, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,56 (t, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,51-7,41

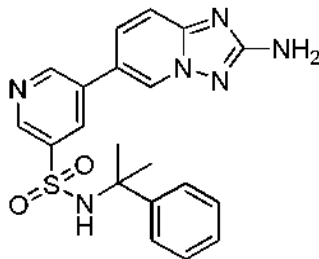
(m, 3H), 6,21 (s a, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,75 (s, 3H).  
 CLEM (procedimiento C), (M+H<sup>+</sup>) 464, TR = 2,60 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-ciclopropil-N-(2-fluorobencil)piridin-3-sulfonamida**



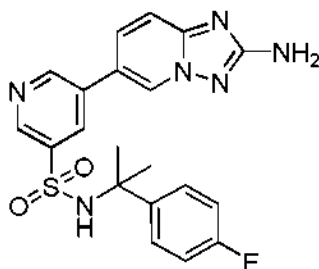
5 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,27 (d, 1H), 9,19-9,18 (m, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,43 (t, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,46 (td, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 6,20 (s a, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 0,68-0,64 (m, 2H), 0,61-0,57 (m, 2H).  
 CLEM (procedimiento C), (M+H<sup>+</sup>) 439, TR = 2,50 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)piridin-3-sulfonamida**



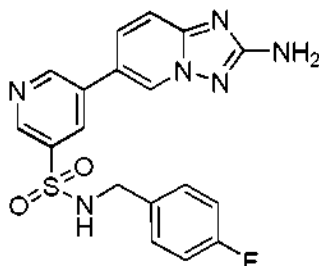
10 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,98 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,33 (s a, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,98 (t, 2H), 6,92 (t, 1H), 6,21 (s, 2H), 1,60 (s, 6H).  
 CLEM (procedimiento C), (M+H<sup>+</sup>) 409, TR = 2,18 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(4-fluorofenil)propan-2-il)piridin-3-sulfonamida**



15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,92 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 6,69-6,73 (m, 2H), 1,71 (s, 6H).  
 CLEM (procedimiento C), (M+H<sup>+</sup>) 427, TR = 2,21 min.

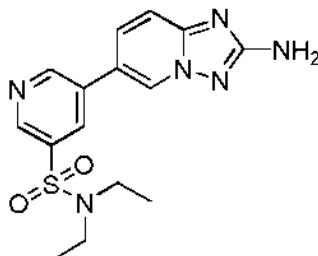
**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piridin-3-sulfonamida**



20 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,16 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H),

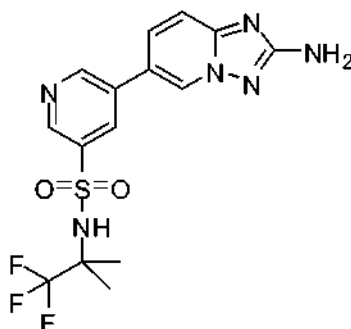
7,26 (dd, 2H), 7,04 (dd, 2H), 6,21 (s a, 2H), 4,13 (s, 2H).  
 CLEM (procedimiento C), (M+H<sup>+</sup>) 399, TR = 2,12 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N,N-dietilpiridin-3-sulfonamida**



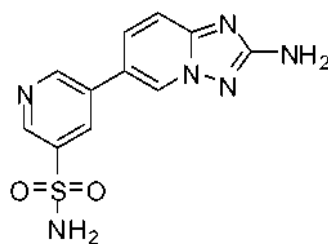
5 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,23 (d, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,27 (c, 4H), 1,09 (t, 6H).  
 CLEM (procedimiento C), (M+H<sup>+</sup>) 347, TR = 2,07 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-sulfonamida**



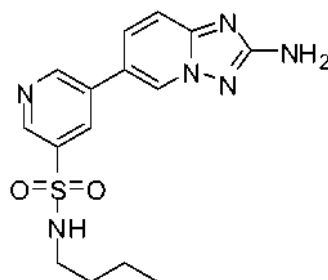
10 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,30 (s, 2H), 9,20 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 1,53 (s, 6H).  
 CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 401, TR = 7,48 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-sulfonamida**

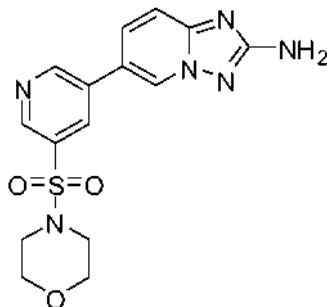


15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,29 (s, 1H), 9,18 (d, 2H), 8,73 (t, 1H), 8,38 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H).  
 CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 291, TR = 5,02 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-butilpiridin-3-sulfonamida**

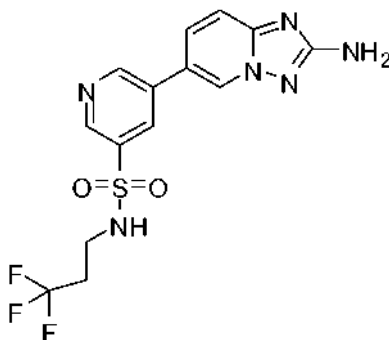


20 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,36 (s a, 1H), 9,29 (s a, 2H), 8,90 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,35-7,84 (m a, 1H), 3,03 (m a, 2H), 1,51 (m a, 2H), 1,37 (m a, 1H), 0,89 (m, 1H).  
 CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 347, TR = 7,38 min.

**6-(5-(Morfolinosulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

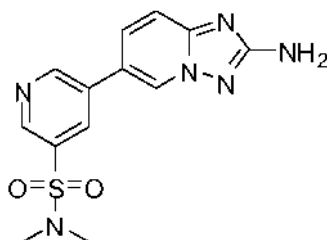
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,26 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 1,37 (m a, 1H).

5 CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 361, TR = 6,33 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-sulfonamida**

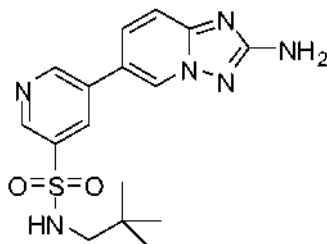
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  9,36 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,07-3,12 (m, 2H).

10 CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 387, TR = 7,28 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-3-sulfonamida**

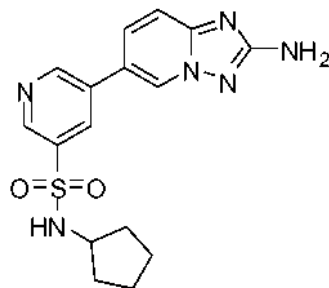
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  9,28 (d, 1H), 9,21-9,21 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,42 (t, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,49 (dm, 1H), 6,20 (s, 2H), 2,72 (s, 6H).

15 CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 319, TR = 6,34 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-neopentilpiridin-3-sulfonamida**

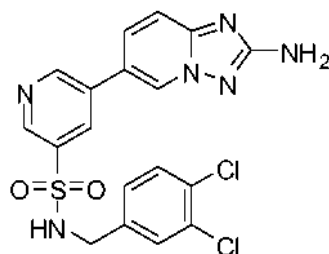
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  9,21 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,89 (dm, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,21 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 0,85 (s, 9H).

20 CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 361, TR = 2,22 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-ciclopentilpiridin-3-sulfonamida**

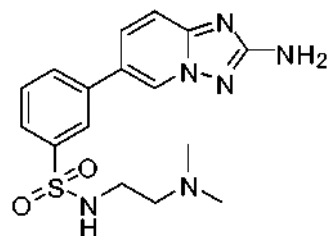
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,77-8,78 (m, 1H), 8,44 (t, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 3,56-3,67 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,39 (m, 2H).

5 CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 359, TR = 7,36 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3,4-diclorobencil)piridin-3-sulfonamida**

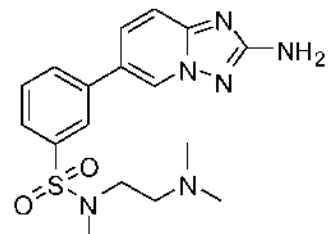
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,23 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,34 (t, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 4,26 (s, 2H).

10 CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 449, TR = 8,44 min.

**3-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)bencenosulfonamida**

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,99 (s a, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,16 (s a, 2H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,27-2,23 (m, 2H), 2,05 (s, 6H).

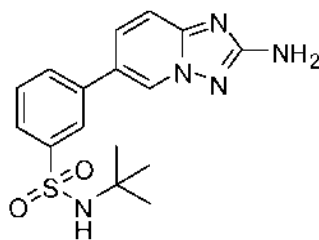
15 CLEM (procedimiento 31), (M+H<sup>+</sup>) 361, TR = 1,27 min.

**3-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbencenosulfonamida**

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,04 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,78 (ddd, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,16 (s, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,15 (s, 6H).

20 CLEM (procedimiento B), (M+H<sup>+</sup>) 375, TR = 1,41 min.

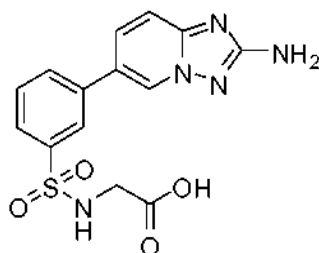
**3-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-terc-butilbencenosulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,12 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 1,11 (s, 9H).

CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 346, TR = 2,19 min.

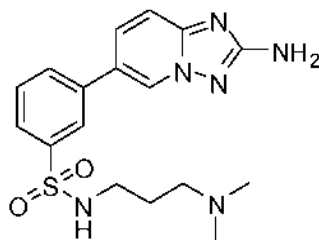
5 **Ácido 2-(3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenilsulfonamido)acético**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  8,99 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 6,16 (s, 2H), 3,54 (s, 2H).

CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 348, TR = 1,73 min.

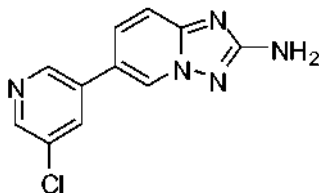
10 **3-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(dimetilamino)propil)bencenosulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  8,99 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,16 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,49 (m, 2H).

CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 375, TR = 1,35 min.

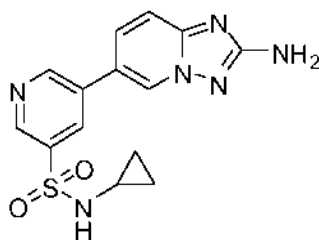
15 **6-(5-Cloropiridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,18 (s, 2H).

CLEM (procedimiento D), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 246, TR = 1,66 min.

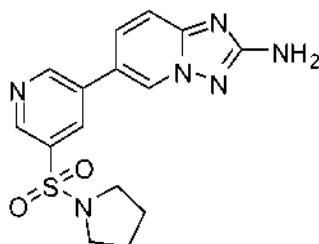
**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-ciclopropilpiridin-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,24 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,21 (s, 2H), 2,29-2,17 (m, 1H), 0,56-0,49 (m, 2H), 0,43-0,36 (m, 2H).

CLEM (procedimiento D), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 331, TR = 1,78 min.

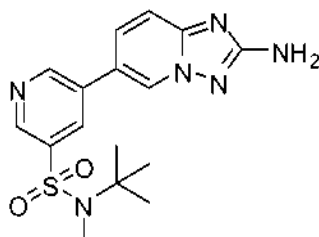
5 **6-(5-(Pirrolidin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,27-9,26 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,96-8,95 (m, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,29-3,26 (m, 4H), 1,73-1,67 (m, 4H).

CLEM (procedimiento D), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 345, TR = 2,02 min.

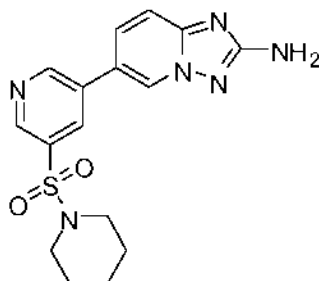
10 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-terc-butil-N-metilpiridin-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,21-9,20 (m, 1H), 9,18-9,17 (m, 1H), 8,98-8,95 (m, 1H), 8,46-8,39 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,20 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

CLEM (procedimiento D), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 361, TR = 2,22 min.

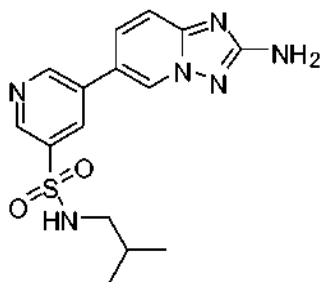
15 **6-(5-(Piperidin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,30-9,28 (m, 1H), 9,21-9,20 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,43-8,39 (m, 1H), 8,00-7,83 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,06-2,91 (m, 4H), 1,63-1,47 (m, 4H), 1,42-1,33 (m, 2H).

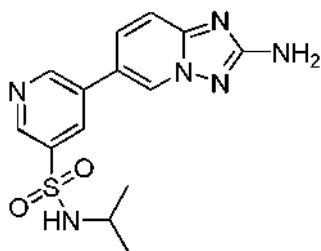
CLEM (procedimiento D), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 359, TR = 2,20 min.

20 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-isobutilpiridin-3-sulfonamida**



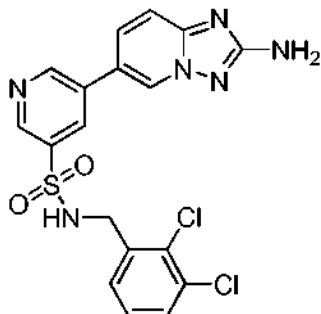
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,22-9,21 (m, 1H), 9,16-9,15 (m, 1H), 8,91-8,90 (m, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 6,20 (s, 2H), 2,71-2,62 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 1H), 0,83 (d, 6H).  
CLEM (procedimiento D), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 347, TR = 2,12 min.

5 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-isopropilpiridin-3-sulfonamida**



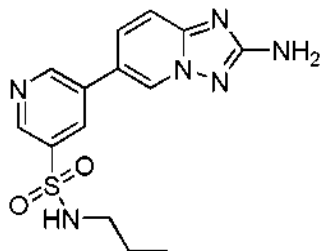
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,22-9,21 (m, 1H), 9,16-9,15 (m, 1H), 8,93-8,92 (m, 1H), 8,48-8,47 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,15-4,11 (m, 1H), 0,98 (d, 6H).  
CLEM (procedimiento D), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 333, TR = 1,92 min.

10 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,3-diclorobencil)piridin-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,17-9,16 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,85-8,80 (m, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,36-8,35 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,27 (s, 2H).  
CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 449, TR = 2,28 min.

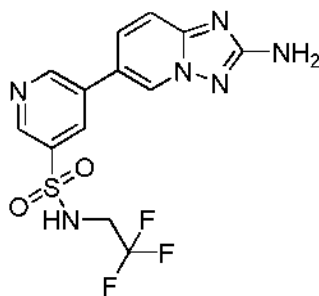
15 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-propilpiridin-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,22-9,21 (m, 1H), 9,16-9,15 (m, 1H), 8,92-8,91 (m, 1H), 8,45-8,44 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 2,82-2,79 (m, 2H), 1,43-1,38 (m, 2H), 0,83-0,80 (t, 3H).  
CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 333, TR = 1,91 min.

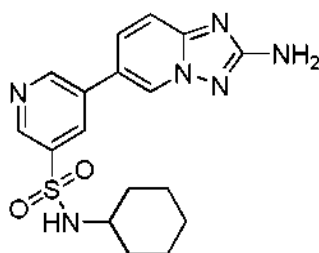
20 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-sulfonamida**





RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,24-9,23 (m, 1H), 9,19-9,18 (m, 1H), 8,96-8,95 (m, 1H), 8,91 (s a, 1H), 8,53-8,52 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,93-3,86 (m, 2H).  
CLEM (procedimiento B),  $(\text{M}+\text{H}^+)$  373, TR = 1,93 min.

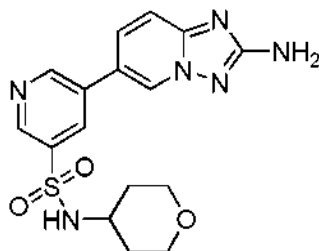
5 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-ciclohexilpiridin-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,21-9,20 (m, 1H), 9,18-9,15(m, 1H), 8,94-8,93 (m, 1H), 8,50-8,49 (m, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 3,11-3,10 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 4H), 1,46-1,43 (m, 1H), 1,22-1,10 (m, 4H), 1,09-0,99 (m, 1H).

10 CLEM (procedimiento B),  $(\text{M}+\text{H}^+)$  373, TR = 2,20 min.

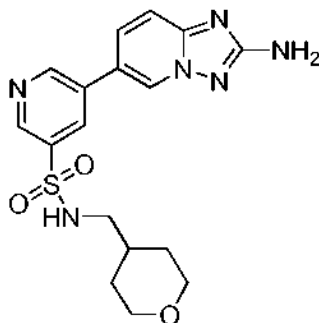
**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,22-9,21 (m, 1H), 9,16-9,15(m, 1H), 8,92-8,91 (m, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,18-1,04 (m, 2H), (un 2H extra no visible al estar bajo el pico del disolvente).

15 CLEM (procedimiento B),  $(\text{M}+\text{H}^+)$  375, TR = 1,75 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-3-sulfonamida**

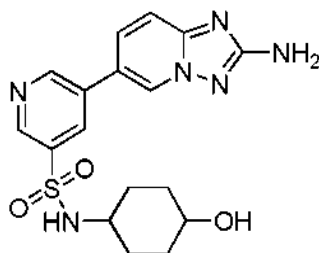


RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,22-9,21 (m, 1H), 9,16-9,15 (m, 1H), 8,92-8,91 (m, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,16-1,04 (m, 2H).

20

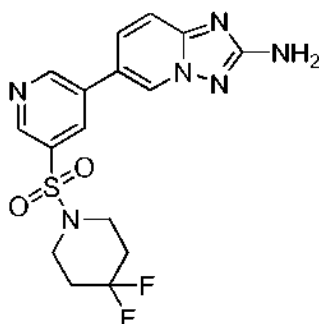
CLEM (procedimiento B), (M+H<sup>+</sup>) 389, TR = 1,83 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)piridin-3-sulfonamida**



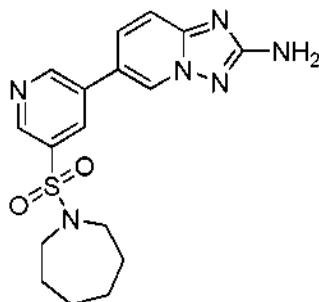
5 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,12-9,11 (m, 1H), 9,02-9,01 (m, 1H), 8,94-8,93 (m, 1H), 8,54-8,53 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 4H), 1,37-1,22 (m, 4H).  
CLEM (procedimiento B), (M+H<sup>+</sup>) 389, TR = 1,66 min.

**6-(5-(4,4-Difluoropiperidin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



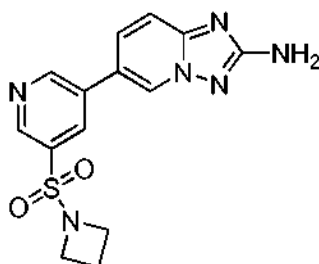
10 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,30-9,29 (m, 1H), 9,22-9,21 (m, 1H), 8,94-8,93 (m, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 3,25-3,22 (m, 4H), (un 4H extra no es visible puesto que está debajo de un pico de disolvente).  
CLEM (procedimiento B), (M+H<sup>+</sup>) 395, TR = 2,16 min.

**6-(5-(Azepan-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



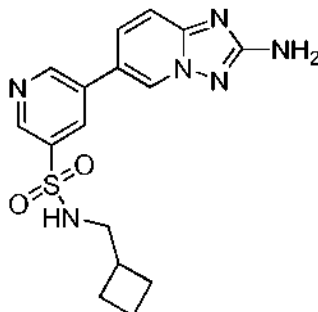
15 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,24-9,23 (m, 1H), 9,21-9,20 (m, 1H), 8,93-8,92 (m, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,33-3,30 (m, 4H), 1,66-1,65 (m, 4H), 1,54-1,52 (m, 4H).  
CLEM (procedimiento B), (M+H<sup>+</sup>) 373, TR = 2,26 min.

**6-(5-(Azetidin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,33-9,32 (m, 1H), 9,25-9,24 (m, 1H), 8,95-8,94 (m, 1H), 8,47-8,46 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 3,83-3,79 (m, 4H), 2,09-2,01 (m, 2H).  
CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 331, TR = 1,82 min.

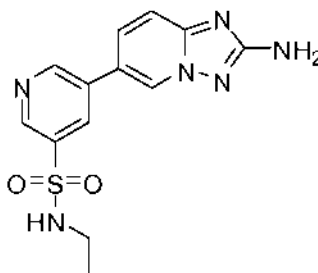
**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(ciclobutilmetil)piridin-3-sulfonamida**



5

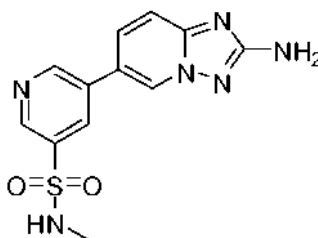
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,22-9,21 (m, 1H), 9,16-9,15 (m, 1H), 8,92-8,91 (m, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H).  
CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 359, TR = 2,14 min.

**10 5-(2-Amino-[1.2.4] triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-etilpiridin-3-sulfonamida**



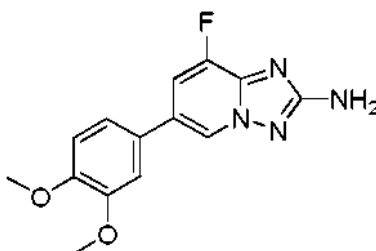
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,21 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 8,92 (d, 2H), 8,44 (t, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 6,20 (s, 2H), 2,89 (quint., 2H), 1,03 (t, 3H).  
CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 319, TR = 1,73 min.

**15 5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-metilpiridin-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,23 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,43 (t, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,21 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).  
CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 305, TR = 1,62 min.

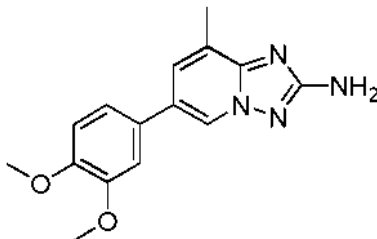
**20 6-(3,4-Dimetoxifenil)-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  8,85 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,26 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 289, TR = 2,13 min.

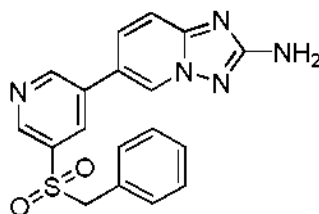
**6-(3,4-Dimetoxifenil)-8-metil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



5

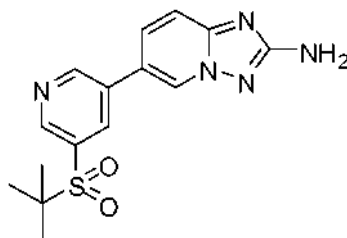
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  8,99 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).  
CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 285, TR = 1,99 min.

**6-(5-(Bencilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



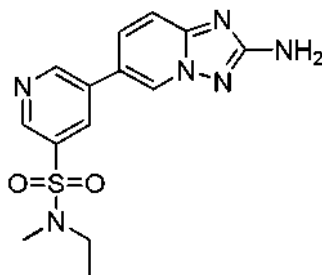
10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,05 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,23-7,34 (m, 3H), 6,16 (s, 2H), 4,42 (s, 2H).  
CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 334, TR = 2,34 min.

**6-(5-(terc-Butilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



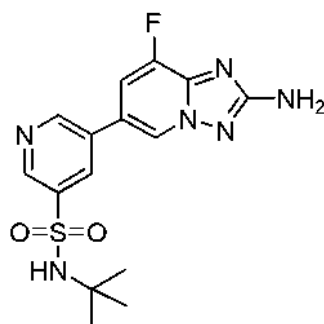
15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,42 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 1,32 (s, 9H);  
CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 332, TR = 1,88 min.

**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-etil-N-metilpiridin-3-sulfonamida**



20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,26 (d, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,44 (t, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,19 (s, 2H), 3,16 (c, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,03 (t, 3H).  
CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 333, TR = 1,93 min.

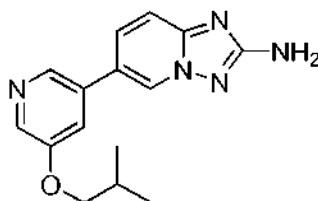
**5-(2-Amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-terc-butilpiridin-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,19 (d, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,54 (t, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 1,15 (s, 9H).

CLEM (procedimiento B), ( $M+H^+$ ) 365, TR = 2,10 min.

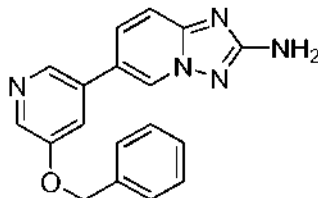
5 **6-(5-Isobutoxipiridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,07 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,28-8,27 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 6,12 (s a, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,03-1,01 (d, 6H).

CLEM (procedimiento B), ( $M+H^+$ ) 284, TR = 2,04 min.

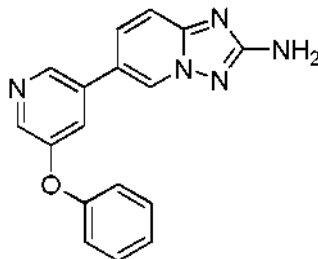
10 **6-(5-(Benciloxi)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,07-9,06 (m, 1H), 8,58-8,57 (m, 1H), 8,36-8,35 (m, 1H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 6,13 (s a, 2H), 5,30 (s, 2H).

CLEM (procedimiento B), ( $M+H^+$ ) 318, TR = 2,22 min.

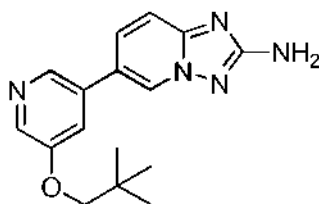
15 **6-(5-Fenoxipiridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,09 (s, 1H), 8,82-8,76 (m, 1H), 8,33-8,31 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,12 (s a, 2H).

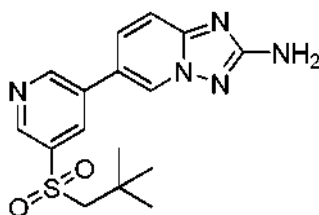
CLEM (procedimiento B), ( $M+H^+$ ) 304, TR = 2,20 min.

20 **6-(5-(Neopentiloxi)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



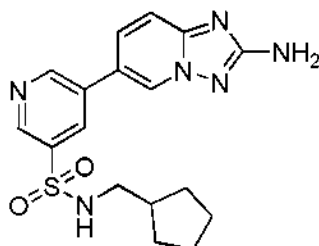
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,08 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30-8,29 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,74-7,73 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 6,12 (s a, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,51 (s, 9H).  
CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 298, TR = 2,23 min.

5 **6-(5-(Neopentilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



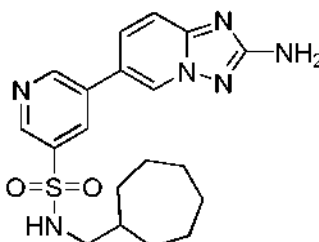
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,30-9,29 (m, 1H), 9,24-9,23 (m, 1H), 9,01-9,00 (m, 1H), 8,60-8,59 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 6,20 (s a, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,14 (s, 9H).  
CLEM (procedimiento B), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 346, TR = 2,18 min.

10 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(ciclopentilmetil)piridin-3-sulfonamida**



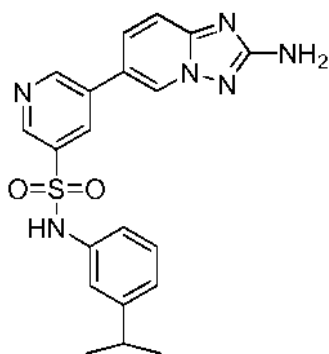
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,21 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 6,21 (s a, 2H), 2,76 (t, 2H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,55-1,38 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 2H).  
CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 373, TR = 2,28 min.

15 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(cicloheptilmetil)piridin-3-sulfonamida**



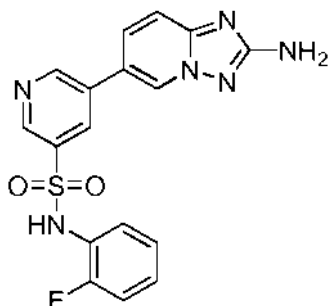
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,10 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,90-8,92 (m, 1H), 8,48 (t, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 2,77 (d, 2H), 1,49-1,77 (m, 9H), 1,32-1,49 (m, 2H), 1,08-1,22 (m, 2H).  
CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 401, TR = 2,52 min.

20 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-sulfonamida**



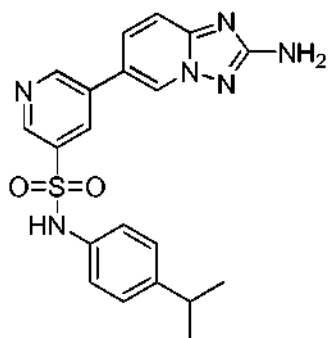
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,02 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,73-8,75 (m, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,02 (dm, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 2,80 (quintuplete, 1H), 1,14 (d, 6H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 409, TR = 8,85 min.

5 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-fluorofenil)piridin-3-sulfonamida**



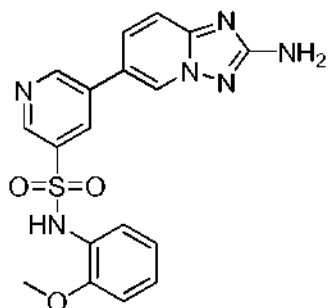
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,04 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,78-8,80 (m, 1H), 8,54 (s, 0,5H), 8,36 (t, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,50 (dm, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 6,99-7,06 (m, 2H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 385, TR = 7,40 min.

10 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-isopropilfenil)piridin-3-sulfonamida**



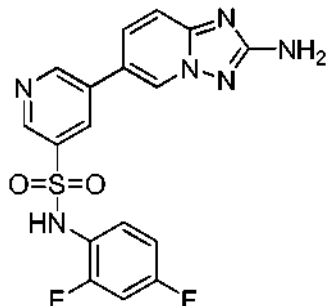
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,02 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,76-8,78 (m, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,14 (d 2H), 7,04 (d, 2H), 2,84 (quintuplete, 1H), 1,18 (d, 6H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 409, TR = 8,98 min.

15 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-metoxifenil)piridin-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,02 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,17-7,23 (tm, 1H), 6,94-7,01 (tm, 1H), 6,84 (d, 1H), 3,45 (s, 3H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 397, TR = 7,51 min.

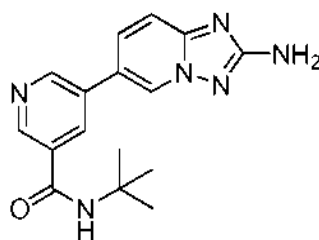
**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,4-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida**



5

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,07 (d, 1H), 8,82-8,83 (m, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,50 (s, 0,5H), 8,39 (t, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 6,90-7,02 (m, 2H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 403, TR = 7,55 min.

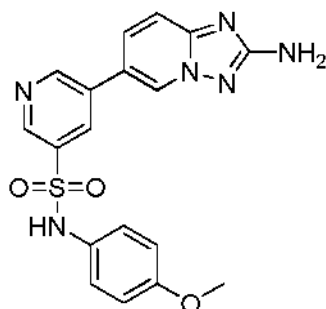
**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-terc-butilnicotinamida**



10

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6\text{-CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,98 (d, 1H), 8,91 (dd, 2H), 8,54 (t, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 1,51 (s, 9H).  
CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 346, TR = 2,18 min.

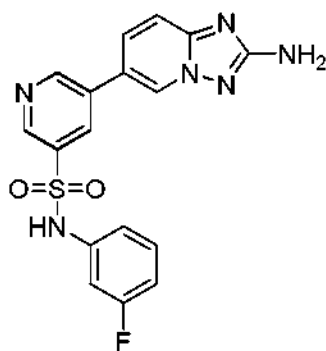
**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-metoxifenil)piridin-3-sulfonamida**



15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,02 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,73-8,74 (m, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 2H), 3,74 (s, 3H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 397, TR = 7,39 min.

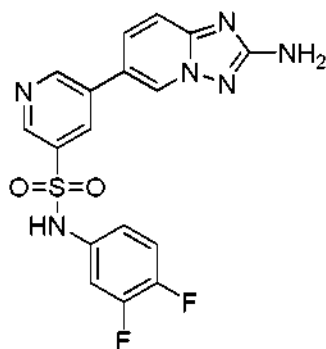
**5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-fluorofenil)piridin-3-sulfonamida**





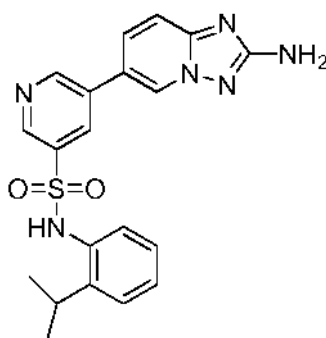
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,01 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,73-8,74 (m, 1H), 8,34 (t, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,20-7,30 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,78-6,86 (m, 1H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 385, TR = 7,69 min.

5 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3,4-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida**



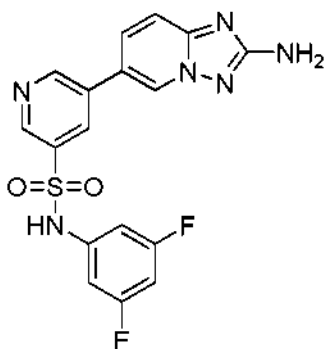
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,01-9,02 (m, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,78-8,80 (m, 1H), 8,55 (s, 0,5H), 8,37 (t, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,02-7,14 (m, 2H), 6,82-6,90 (m, 1H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 403, TR = 7,94 min.

10 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-isopropilfenil)piridin-3-sulfonamida**



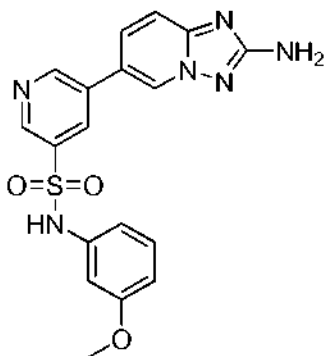
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,04 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 3,31 (m, 1H bajo el pico del metanol) 0,98 (d, 6H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 409, TR = 8,46 min.

15 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3,5-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida**



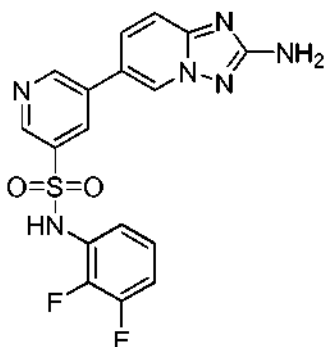
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,05 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,78-8,79 (m, 1H), 8,42 (t, 1H), 7,76-7,79 (dd, 1H bajo el pico de  $\text{CHCl}_3$ ), 7,50 (dd, 1H), 6,74-6,81 (m, 2H), 6,58-6,65 (m, 1H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 403, TR = 8,08 min.

5 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-metoxifenil)piridin-3-sulfonamida**



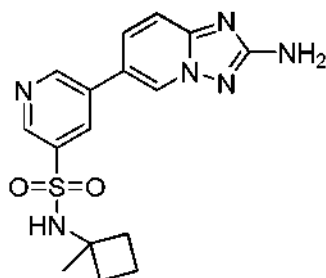
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,95 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,62-8,63 (m, 1H), 8,24 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,65-6,71 (m, 2H), 3,73 (s, 3H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 397, TR = 7,53 min.

10 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,3-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida**



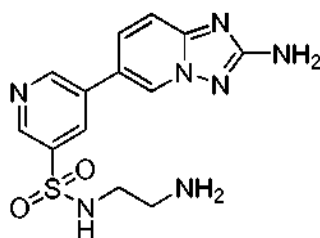
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,06 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,43 (t, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,26-7,36 (m, 1H), 6,98-7,11 (m, 2H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 403, TR = 7,61 min.

15 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(1-metilciclobutil)piridin-3-sulfonamida**



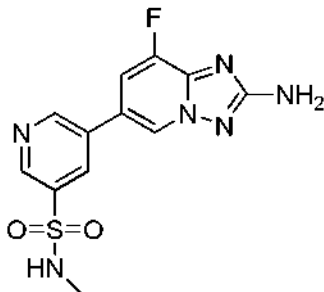
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,39 (s a, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H bajo el pico de  $\text{CHCl}_3$ ), 2,14-2,29 (m, 2H), 1,84-1,89 (m, 2H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,36 (s, 3H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 359, TR = 7,26 min.

5 **5-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-aminoetil)piridin-3-sulfonamida**



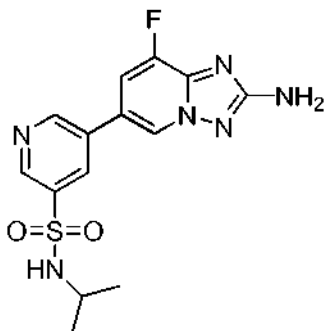
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  9,22 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,46 (t, 1H), 7,89-7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,20 (s a, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), un 2H extra no visible bajo el pico del agua.  
CLEM (procedimiento E), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 334, TR = 1,52 min.

10 **5-(2-Amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-metilpiridin-3-sulfonamida**



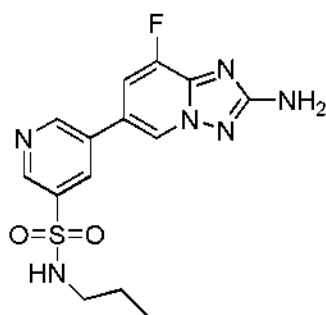
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  9,24 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,46 (t, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,72 (c, 1H), 6,42 (s, 2H), (un 3H extra no visible al estar bajo el pico del disolvente).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 323, TR = 6,09 min.

15 **5-(2-Amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-isopropilpiridin-3-sulfonamida**



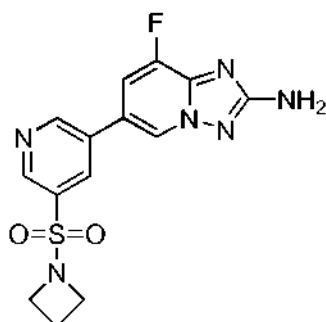
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  9,21 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,50 (t, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 6,42 (s, 2H), 3,45-3,37 (m, 1H), 0,98 (d, 6H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 351, TR = 7,09 min.

20 **5-(2-Amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-propilpiridin-3-sulfonamida**



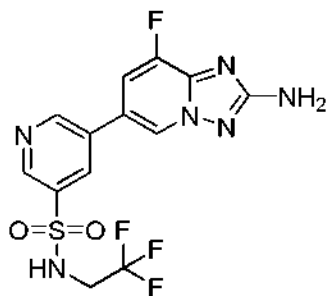
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,22 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,47 (t, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,83 (s a, 1H), 6,42 (s, 2H), 2,80 (s a, 1H), 1,45-1,36 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 351, TR = 7,27 min.

5 **6-(5-(Azetidín-1-il sulfonil)piridín-3-il)-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina**



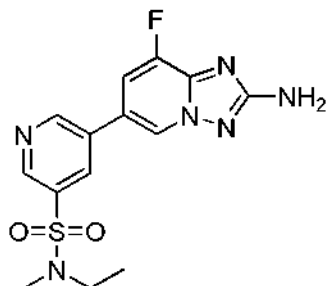
RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,34 (d, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,10 (dd, 1H), 6,42 (s, 2H), 6,42 (s, 2H), 3,81 (t, 4H), 2,04 (c, 2H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 349, TR = 6,90 min.

10 **5-(2-Amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridín-6-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridín-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,25 (d, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,90 (t, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,03 (dd, 1H), 6,43 (s, 2H), 3,94-3,85 (m, 2H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 391, TR = 7,44 min.

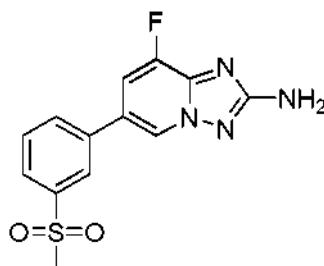
15 **5-(2-Amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridín-6-il)-N-etil-N-metilpiridín-3-sulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,28 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,49 (t, 1H), 8,08 (dd, 1H), 6,97 (s, 0,4H), 3,15 (c, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,08 (t, 3H).

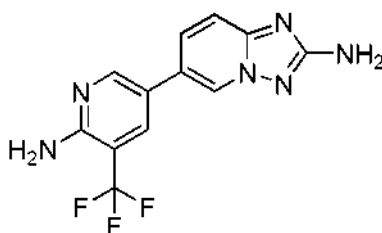
CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 351, TR = 7,45 min.

**8-Fluoro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



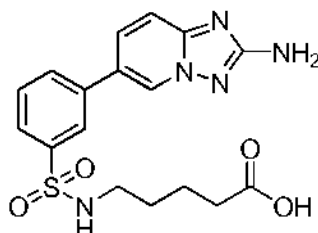
CLEM (procedimiento C), (M+H<sup>+</sup>) 307, TR = 1,88 min.

5 **6-(6-Amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO + D<sub>2</sub>O) δ 9,07 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H).  
 CLEM (procedimiento C), (M+H<sup>+</sup>) 295, TR = 1,78 min.

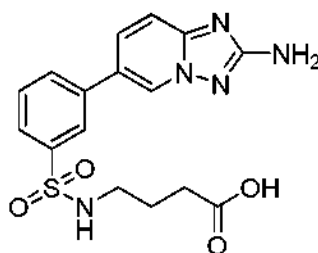
**Ácido 5-(3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenilsulfonamido)pentanoico**



10

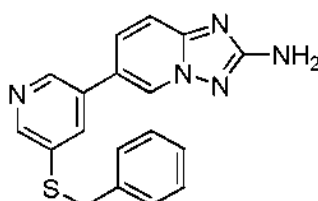
CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 390, TR = 1,89 min.

**Ácido 4-(3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenilsulfonamido)butanoico**



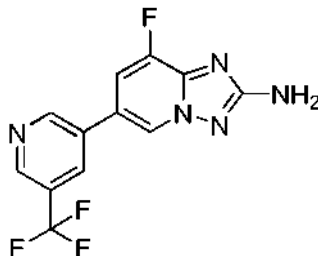
CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 376, TR = 1,80 min.

15 **6-(5-(Benciltio)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,05 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,23-7,34 (m, 3H), 6,16 (s, 2H), 4,42 (s, 2H).  
 CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 334, TR = 2,34 min.

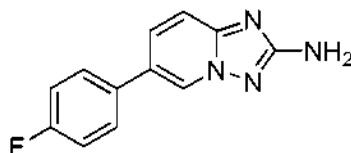
**8-Fluoro-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



5

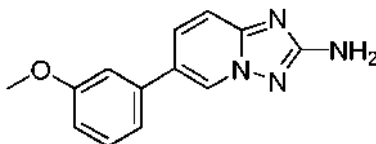
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,31 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 6,42 (s, 2H).  
 CLEM (05), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 298, TR = 7,87 min.

**Clorhidrato de 6-(4-fluorofenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,17 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,37 (dd, 2H).  
 CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 229, TR = 7,40 min.

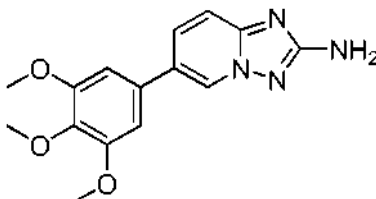
**Clorhidrato de 6-(3-metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



15

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,19 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,85 (s, 3H).  
 CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 241, TR = 7,34 min.

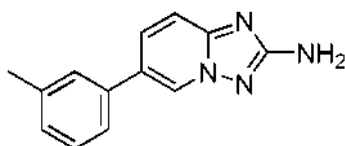
**Clorhidrato de 6-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



20

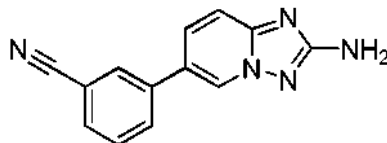
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,56 (s, 3H).  
 CLEM (procedimiento C), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 301, TR = 6,88 min.

**6-m-Tolil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



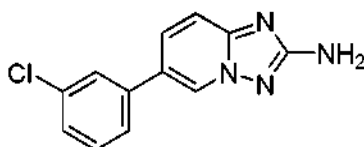
25

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  8,96 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,08 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).  
 CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 225, TR = 7,94 min.

**3-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzonitrilo**

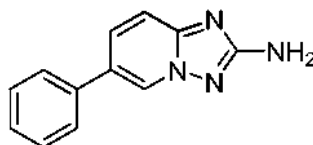
RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H) 6,16 (s, 2H).

5 CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 236, TR = 7,02 min.

**6-(3-Clorofenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

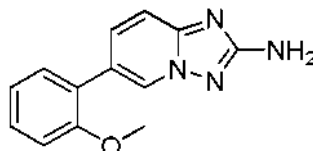
RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 6,13 (s, 2H).

CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 245, TR = 8,22 min.

**10 6-Fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

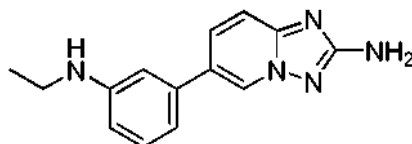
RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,48 (dd, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H).

CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 211, TR = 7,14 min.

**6-(2-Metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

15 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,62 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,81 (s, 3H);

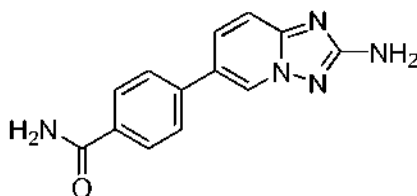
CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 241, TR = 7,20 min.

**6-(3-(Etilamino)fenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

20 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,84-6,81 (m, 2H), 6,57 (dd, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,66 (s a, 1H), 3,10 (cuarteto, 2H), 1,18 (t, 3H).

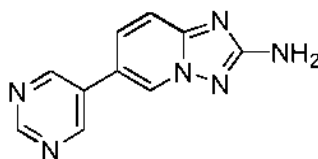
CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 254, TR = 5,19 min.

**4-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) 9,01 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,88-7,83 (m, 3H), 7,46-7,44 (m, 2H), 6,14 (s, 2H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 254, TR = 5,02 min.

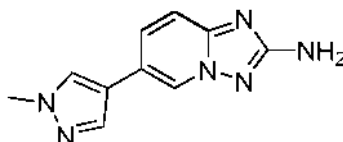
**Clorhidrato de 6-(irimidin-5-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



5

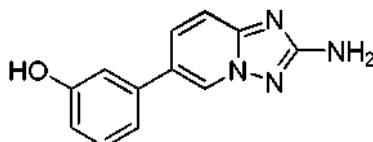
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,40 (s, 1H), 9,27-9,25 (m, 3H), 8,22 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 213, TR = 4,65 min.

**Clorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



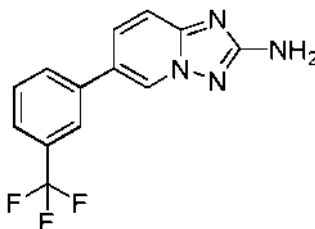
10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,19 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 3,89 (s, 3H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 215, TR = 4,80 min.

**3-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenol**



15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,64 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,06-7,05 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,09 (s, 2H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 227, TR = 5,96 min.

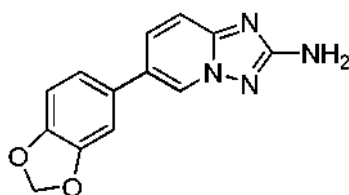
**Clorhidrato de 6-(3-(trifluorometil)fenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,71-7,78 (m, 2H), 7,54 (d, 1H).  
CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 279, TR = 8,67 min.

**Clorhidrato de 6-(benzo[d][1.3]dioxol-5-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

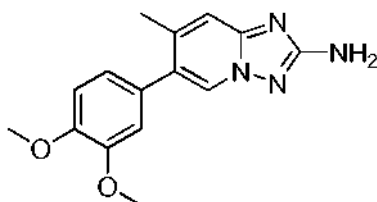




RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,03 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,17 (s, 2H).

CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 255, TR = 7,00 min.

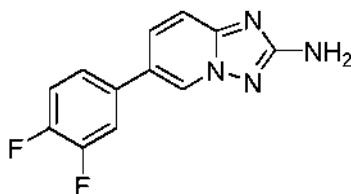
5 **Clorhidrato de 6-(3,4-dimetoxifenil)-7-metil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  8,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,00-7,01 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 285, TR = 6,37 min.

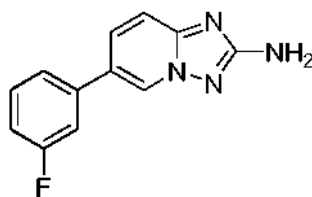
10 **Clorhidrato de 6-(3,4-difluorofenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,93-7,98 (m, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 2H).

CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 247, TR = 7,87 min.

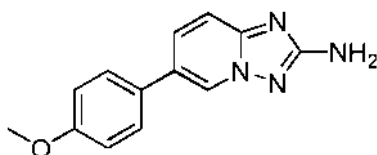
**Clorhidrato de 6-(3-fluorofenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,16 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,69 (dt, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,26 (dt, 1H).

CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 229, TR = 7,55 min.

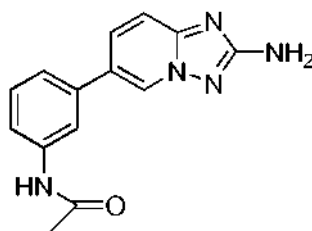
**6-(4-Metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  8,81-8,82 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,05 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

CLEM (procedimiento A), ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 241, TR = 7,10 min.

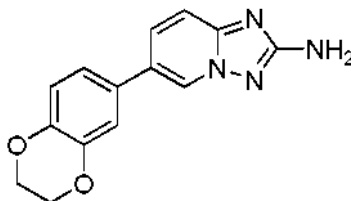
**N-(3-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil)acetamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,08 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 6,11 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

CLEM (procedimiento A), ( $M+H^+$ ) 268, TR = 5,85 min.

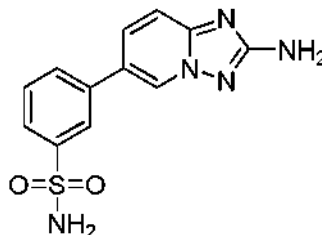
5 **6-(2,3-Dihidrobenzo[b][1.4]dioxin-6-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,62-8,63 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,11 (s, 4H).

CLEM (procedimiento A), ( $M+H^+$ ) 269, TR = 7,05 min.

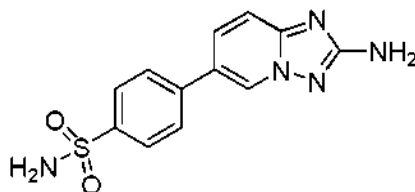
10 **3-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzenosulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,97-8,98 (m, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,16 (s, 2H).

CLEM (procedimiento A), ( $M+H^+$ ) 290, TR = 5,50 min

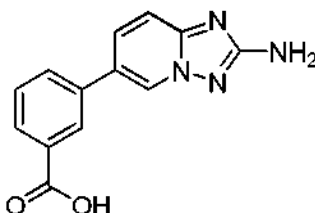
15 **4-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzenosulfonamida**



RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,03-9,04 (m, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,17 (s, 2H).

CLEM (procedimiento A), ( $M+H^+$ ) 290, TR = 5,38 min

20 **Ácido 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzoico**

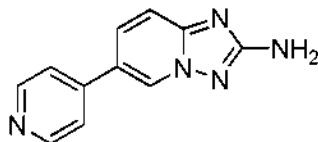


RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,95-8,96 (m, 1H), 8,20-8,21 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,45

(d, 1H), 6,13 (s, 2H).

CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 255, TR = 1,75 min

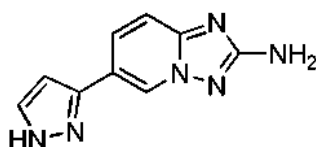
**6-(Piridin-4-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



5 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,16-9,16 (m, 1H), 8,63-8,64 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,81-7,83 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 6,21 (s, 2H).

CLEM (procedimiento C), (M+H<sup>+</sup>) 212, TR = 1,89 min

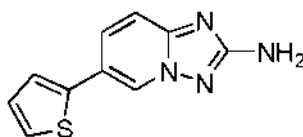
**6-(1H-Pirazol-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



10 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13,03 (s a, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,08 (s, 2H).

CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 201, TR = 4,71 min.

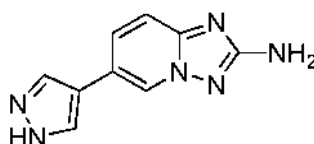
**6-(Tiofen-2-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



15 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,08 (s, 2H).

CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 217, TR = 7,05 min.

**6-(1H-Pirazol-4-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**



RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,99 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,99 (s, 2H).

CLEM (procedimiento A), (M+H<sup>+</sup>) 201, TR = 4,25 min.

**20 Determinación del efecto de los compuestos de acuerdo con la invención sobre la PI3K**

Los compuestos de la presente invención como se describen en el ejemplo 1 puede ensayarse en el ensayo Kinobeads de la PI3K como se describe (EP-A 1 887 359). Brevemente, los compuestos de ensayo (a diversas concentraciones) y la matriz de afinidad con el ligando feniltiazol 1 inmovilizado se añaden a alícuotas de lisado celular y se deja que se unan a las proteínas de la muestra de lisado. Después del tiempo de incubación, las perlas con las proteínas capturadas se separan del lisado. Después, las proteínas unidas se eluyen y la presencia de la PI3K gamma se detecta y se cuantifica usando un anticuerpo específico en un procedimiento de transferencia puntual y el sistema de detección de infrarrojos Odyssey.

Convencionalmente, la actividad lípido-cinasa de la PI3K puede medirse usando la enzima purificada o recombinante en un ensayo basado en soluciones con vesículas fosfolipídicas.

30 La reacción se finaliza mediante la adición de disolventes orgánicos acidificados y la posterior separación de fases mediante extracción o análisis de cromatografía en capa fina (Carpenter y col., 1990, *J. Biol. Chem.* 265, 19704-19711).

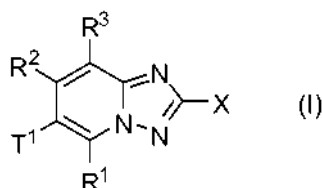
Otro ensayo descrito en la técnica se basa en la transferencia de fosfato desde el ATP radiomarcado al fosfatidilinositol inmovilizado en placas. Este tipo de ensayo también usa la enzima PI3K gamma recombinante, pero puede realizarse en un modo de alto rendimiento (Fuchikami y col., 2002, *J. Biomol. Screening* 7, 441-450).

35

En general, los compuestos de la invención son eficaces para la inhibición de la PI3K gamma, con una  $CI_{50}$  de  $<10 \mu M$ .

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 X es NH<sub>2</sub>;  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; halógeno; CN; C(O)OR<sup>4</sup>; OR<sup>4</sup>; C(O)R<sup>4</sup>; C(O)N(R<sup>4a</sup>R<sup>4a</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>R<sup>4a</sup>); S(O)N(R<sup>4a</sup>R<sup>4a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; S(O)R<sup>4</sup>; N(R<sup>4</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>); N(R<sup>4</sup>)S(O)N(R<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>); SR<sup>4</sup>; N(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>); OC(O)R<sup>4</sup>; N(R<sup>4</sup>)C(O)R<sup>4a</sup>; N(R<sup>4</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>; N(R<sup>4</sup>)S(O)R<sup>4a</sup>; N(R<sup>4</sup>)C(O)N(R<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>); N(R<sup>4</sup>)C(O)OR<sup>4a</sup>; OC(O)N(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>) y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;
- 10 R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;  
T<sup>1</sup> es heterociclilo de 4 a 7 miembros; heterobicyclilo de 9 a 11 miembros; fenilo; naftilo; indenilo o indanilo; en la que T<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>5</sup> y/o uno o más R<sup>6</sup>;
- 15 R<sup>5</sup> es halógeno; CN; C(O)OR<sup>7</sup>; OR<sup>7</sup>; oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R<sup>7</sup>; C(O)N(R<sup>7a</sup>R<sup>7a</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>R<sup>7a</sup>); S(O)N(R<sup>7a</sup>R<sup>7a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; S(O)R<sup>7</sup>; N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>); N(R<sup>7</sup>)S(O)N(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>); SR<sup>7</sup>; N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); OC(O)R<sup>7</sup>; N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7a</sup>; N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>; N(R<sup>7</sup>)S(O)R<sup>7a</sup>; N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>); N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>7a</sup>; OC(O)N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>8</sup>;
- 20 R<sup>6</sup> es T<sup>2</sup>; C(O)OR<sup>9</sup>; OR<sup>9</sup>; C(O)R<sup>9</sup>; C(O)N(R<sup>9a</sup>R<sup>9a</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9a</sup>R<sup>9a</sup>); S(O)N(R<sup>9a</sup>R<sup>9a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>; S(O)R<sup>9</sup>; N(R<sup>9</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>); N(R<sup>9</sup>)S(O)N(R<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>); SR<sup>9</sup>; N(R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>); OC(O)R<sup>9</sup>; N(R<sup>9</sup>)C(O)R<sup>9a</sup>; N(R<sup>9</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>9a</sup>; N(R<sup>9</sup>)S(O)R<sup>9a</sup>; N(R<sup>9</sup>)C(O)N(R<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>); N(R<sup>9</sup>)C(O)OR<sup>9a</sup>; OC(O)N(R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>) o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más T<sup>2</sup> y opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>8</sup>;
- R<sup>9</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup> son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R<sup>9c</sup> y R<sup>9d</sup>, con la condición de que al menos uno de R<sup>9</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup> sea R<sup>9c</sup>;
- 25 R<sup>9c</sup> es T<sup>2</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está sustituido con uno o más T<sup>2</sup> y opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>8</sup>;
- R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>9d</sup> son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>8</sup>;
- 30 R<sup>8</sup> es halógeno; CN; C(O)OR<sup>10</sup>; OR<sup>10</sup>; C(O)R<sup>10</sup>; C(O)N(R<sup>10a</sup>R<sup>10a</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>R<sup>10a</sup>); S(O)N(R<sup>10a</sup>R<sup>10a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>; S(O)R<sup>10</sup>; N(R<sup>10</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>); N(R<sup>10</sup>)S(O)N(R<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>); SR<sup>10</sup>; N(R<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>); OC(O)R<sup>10</sup>; N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10a</sup>; N(R<sup>10</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>; N(R<sup>10</sup>)S(O)R<sup>10a</sup>; N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>); N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10a</sup>; OC(O)N(R<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>) o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;
- R<sup>10</sup>, R<sup>10a</sup>, R<sup>10b</sup> son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;
- 35 T<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; heterociclilo de 4 a 7 miembros; heterobicyclilo de 9 a 11 miembros; fenilo; naftilo; indenilo o indanilo, en la que T<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>;
- R<sup>11</sup> es halógeno; CN; C(O)OR<sup>12</sup>; OR<sup>12</sup>; oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R<sup>12</sup>; C(O)N(R<sup>12a</sup>R<sup>12a</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12a</sup>R<sup>12a</sup>); S(O)N(R<sup>12a</sup>R<sup>12a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>; S(O)R<sup>12</sup>; N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>); N(R<sup>12</sup>)S(O)N(R<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>); SR<sup>12</sup>; N(R<sup>12</sup>R<sup>12a</sup>); OC(O)R<sup>12</sup>; N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12a</sup>; N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>; N(R<sup>12</sup>)S(O)R<sup>12a</sup>; N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>); N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12a</sup>; OC(O)N(R<sup>12</sup>R<sup>12a</sup>) o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos que son iguales o diferentes;
- 40 R<sup>12</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>12b</sup> son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes, con la condición de que el siguiente compuesto esté excluido:



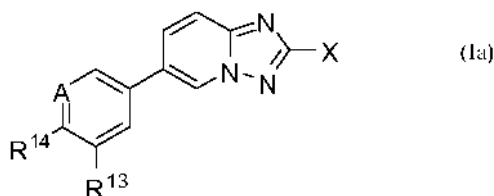
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R<sup>3</sup> es H, CH<sub>3</sub> o halógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que T<sup>1</sup> es fenilo sin sustituir; fenilo sustituido; heterociclilo de 4 a 7 miembros sin sustituir; heterociclilo de 4 a 7 miembros sustituido; heterobicyclilo de 9 a 11 miembros sin sustituir o heterobicyclilo de 9 a 11 miembros sustituido.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que T<sup>1</sup> está sin sustituir, sustituido con un R<sup>5</sup>, dos R<sup>5</sup>, un R<sup>6</sup>, dos R<sup>6</sup> o un R<sup>5</sup> y un R<sup>6</sup>.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que T<sup>1</sup> es fenilo; pirrolilo; furilo; tienilo; pirazolilo; oxazolilo; tiazolilo; piridilo y N-óxido del mismo; pirimidinilo; indolilo; indolinilo; indazolilo; quinolinilo; isoquinolinilo; benzodioxolilo; dihidrobenzofurilo; dihidrobenzoxazinilo; dihidrobenzodioxinilo; benzodioxanilo o dióxido de benzotiazol.
- 5 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que T<sup>1</sup> es fenilo o piridilo.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>5</sup> es oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; F; Cl; CN; N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); OR<sup>7</sup>; C(O)OR<sup>7</sup>; C(O)N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>; S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; S(O)R<sup>7</sup>; N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7a</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>8</sup>.
- 10 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup> son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H; CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; *n*-butilo; *terc*-butilo; isopropilo; *n*-pentilo; isopentilo; neopentilo; 2-etilbutilo; CF<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>C(O)OH y CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- 15 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R<sup>8</sup> es F; Cl; Br; OH; CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R<sup>5</sup> es oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; F; Cl; NH<sub>2</sub>; NH(CH<sub>3</sub>); N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH; N((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>; OH; OCH<sub>3</sub>; OCF<sub>3</sub>; OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Br; CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(O)OH; C(O)OCH<sub>3</sub>; C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(O)NH<sub>2</sub>; C(O)NH(CH<sub>3</sub>); C(O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>; C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>; C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; HNC(O)H<sub>3</sub>; S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; S(O)CH<sub>3</sub>; S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; S(O)<sub>2</sub>NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH; S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>; S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH; S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
- 20 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R<sup>6</sup> es S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>); N(R<sup>9</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>9a</sup>; S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>; OR<sup>9</sup> o SR<sup>9</sup>.
- 25 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R<sup>6</sup> es S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9c</sup>R<sup>9d</sup>); N(R<sup>9d</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>9c</sup>; S(O)<sub>2</sub>R<sup>9c</sup> o OR<sup>9c</sup>.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R<sup>9c</sup> es T<sup>2</sup> o alquilo C<sub>1-4</sub>-T<sup>2</sup>.
- 30 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R<sup>9d</sup> es H o metilo.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que T<sup>2</sup> es fenilo; naftilo; cicloalquilo C<sub>3-4</sub> o heterociclilo de 4 a 7 miembros, en el que T<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con hasta tres R<sup>11</sup>.
- 35 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que T<sup>2</sup> es imidazolidinilo; pirrolidinilo; piperidinilo; piperizinilo; isoindolinilo; oxazolilo; dihidroisoquinolinilo; morfolinilo; piranilo; azepanilo; azetidínilo; dióxido de tiamorfolina; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; cicloheptilo; fenilo o naftilo.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que R<sup>11</sup> es oxo (=O), en el que el anillo está al menos parcialmente saturado; F; Cl; CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; OH; OCH<sub>3</sub>; OCF<sub>3</sub>; NH<sub>2</sub>; NHCH<sub>3</sub>; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ia)



40 en la que

- 45 X tiene el significado como se ha indicado en la reivindicación 1;  
 A es CH o N;  
 R<sup>14</sup> es H o R<sup>5</sup>;  
 R<sup>13</sup> es H; R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup>.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que R<sup>13</sup> es R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup>.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 o 20, en el que R<sup>14</sup> es H; OH o OCH<sub>3</sub>.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

- 5 3-(2-Amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida;  
6-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina;  
butilamida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metoxi-fenol;  
1-(6-(3,4-dimetoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)urea;  
10 *tert*-butilamida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;  
bencilamida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;  
(2-etil-butil)-amida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;  
(4-cloro-fenil)-amida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;  
(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;  
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-sulfónico;  
15 6-(3-metanosulfonil-fenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina;  
6-(3,4-dimetoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-aminoetil)bencenosulfonamida;  
6-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
4-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metoxifenol;  
20 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-n-butilbencenosulfonamida;  
[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]amida del ácido 4,4,4-trifluorobutano-1-sulfónico;  
sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-3-trifluorometilbencenosulfonamida;  
sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-2-trifluorometilbencenosulfonamida;  
sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-4-trifluorometilbencenosulfonamida;  
25 sal de HCl de [5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;  
sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida;  
sal de HCl de [5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico;  
sal de HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-4-clorobencenosulfonamida;  
6-(3,4-dimetoxifenil)-8-cloro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina;  
30 HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-3-trifluorometoxibencenosulfonamida;  
HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-C-(2-trifluorometilfenil)metanosulfonamida;  
HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-C-(4-trifluorometilfenil)metanosulfonamida;  
HCl de N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-C-(4-clorofenil)metanosulfonamida;  
N-[5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-3,5-bis-trifluorometilbencenosulfonamida;  
35 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
40 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-fenilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(difluorometoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)piridin-3-sulfonamida;  
45 6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-metil-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)piridin-3-sulfonamida;  
6-(5-(4-fluoropiperidin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-(4-metilpiperizin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
50 2-(5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-sulfoamido)-N,N-dimetilacetamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(oxoimidazolidin-1-il)etil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(dimetilamino)propil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-butil-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
55 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-isopentilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(ciclopropilmetil)piridin-3-sulfonamida;  
6-(5-isoindolin-2-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-piperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-bencil-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
60 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-((2,4-dimetiloxazol-5-il)metil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-bencil-N-butilpiridin-3-sulfonamida;  
6-(5-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-amina;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,3-diclorobencil)-N-metilpiridin-3-sulfonamida;

- 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-ciclopropil-N-(2-fluorobencil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(4-fluorofenil)propan-2-il)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piridin-3-sulfonamida;  
5 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N,N-dietilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-butilpiridin-3-sulfonamida;  
6-(5-(morfolinosulfonilo)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
10 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-neopentilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-ciclopentilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3,4-diclorobencil)piridin-3-sulfonamida;  
15 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)bencenosulfonamida;  
3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbencenosulfonamida;  
3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-terc-butilbencenosulfonamida;  
ácido 2-(3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenilsulfonamido)acético;  
3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-(dimetilamino)propil)bencenosulfonamida;  
20 6-(5-cloropiridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-ciclopropilpiridin-3-sulfonamida;  
6-(5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-terc-butil-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
6-(5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
25 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-isobutilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-isopropilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,3-diclorobencil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-propilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-sulfonamida;  
30 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-ciclohexilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)piridin-3-sulfonamida;  
6-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
35 6-(5-(azepan-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-(azetid-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(ciclobutilmetil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-etilpiridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
40 6-(3,4-dimetoxifenil)-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(3,4-dimetoxifenil)-8-metil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-(bencilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-(terc-butilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-etil-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
45 5-(2-amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-terc-butilpiridin-3-sulfonamida;  
6-(5-isobutoxipiridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-(benciloxi)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-fenoxipiridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
6-(5-(neopentilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
50 6-(5-(neopentilsulfonil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(ciclopentilmetil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(cicloheptilmetil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-fluorofenil)piridin-3-sulfonamida;  
55 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-isopropilfenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-metoxifenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,4-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-terc-butilnicotinamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-metoxifenil)piridin-3-sulfonamida;  
60 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-fluorofenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3,4-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-isopropilfenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3,5-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(3-metoxifenil)piridin-3-sulfonamida;  
65 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,3-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida;  
5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(1-metilciclobutil)piridin-3-sulfonamida;



- 5-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2-aminoetil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-isopropilpiridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-propilpiridin-3-sulfonamida;  
 5 6-(5-(azetidín-1-il-sulfonil)piridin-3-il)-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 5-(2-amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-sulfonamida;  
 5-(2-amino-8-fluoro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-etil-N-metilpiridin-3-sulfonamida;  
 8-fluoro-6-(3-(metilsulfonil)fenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 6-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 10 ácido 5-(3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenilsulfonamido)pentanoico;  
 ácido 4-(3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenilsulfonamido)butanoico;  
 6-(5-(benciltio)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 8-fluoro-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 clorhidrato de 6-(4-fluorofenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 15 clorhidrato de 6-(3-metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 clorhidrato de 6-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 6-m-tolil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzonitrilo;  
 6-(3-clorofenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 20 6-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 6-(2-metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 6-(3-(etilamino)fenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 4-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzamida;  
 clorhidrato de 6-(pirimidin-5-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 25 clorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenol;  
 clorhidrato de 6-(3-(trifluorometil)fenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 clorhidrato de 6-(benzo[d][1.3]dioxol-5-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 clorhidrato de 6-(3,4-dimetoxifenil)-7-metil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 30 clorhidrato de 6-(3,4-difluorofenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 clorhidrato de 6-(3-fluorofenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 6-(4-metoxifenil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 N-(3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil)acetamida;  
 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1.4]dioxin-6-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 35 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzenosulfonamida;  
 4-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzenosulfonamida;  
 ácido 3-(2-amino-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzoico;  
 6-(piridin-4-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 6-(1H-pirazol-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;  
 40 6-(tiofen-2-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y  
 6-(1H-pirazol-4-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con una o más de otras composiciones farmacéuticas.

- 45 24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende uno o más compuestos adicionales o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos seleccionados entre el grupo que consiste en los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y que no sea el primer compuesto; otros inhibidores de la PI3K, esteroides, antagonistas de leucotrienos, antihistamínicos, ciclosporina o rapamicina.

- 50 25. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su uso como un medicamento.

26. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de trastornos inmunológicos, inflamatorios, autoinmunes o alérgicos.

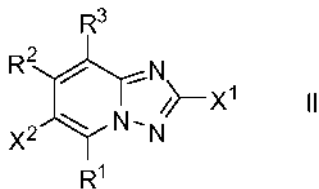
- 55 27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 para el uso en un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades autoinmunes; rechazo de los trasplantes de órganos y de médula ósea; enfermedad de injerto contra huésped; inflamación aguda o crónica; pancreatitis; dermatitis de contacto; psoriasis; artritis reumatoide; esclerosis múltiple; diabetes de tipo I; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; lupus eritematoso sistémico; asma; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); bronquitis; conjuntivitis; dermatitis; rinitis alérgica; inflamación gotosa aguda; fibrosis quística; fiebre mediterránea familiar; daño tisular después de infección bacteriana; síndrome de Sweet o anafilaxia.

28. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 22 para el uso en un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de cáncer, trastornos cardiovasculares, enfermedades metabólicas, trastornos neurodegenerativas o enfermedades infecciosas.

29. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, que comprende la etapa de

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



- 10 en la que  $X^2$  es Br o  $B(OR)_2$ ;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  tienen el significado como se ha indicado en la reivindicación 1 y  $X^1$  es X como se ha indicado en la reivindicación 1 o en la forma protegida X-Pro, en la que Pro es un grupo protector, con ácido o éster borónico  $T^1-B(OR)_2$  o  $T^1-Br$ , en el que R es H o un resto de éster adecuado, en una reacción de Suzuki para proporcionar compuestos de fórmula (I) después de la escisión opcional del grupo protector.

30. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el grupo protector es acetilo.