

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 052**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2016** **PCT/JP2016/059782**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016** **WO16148306**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2016** **E 16715122 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019** **EP 3271357**

54 Título: **Derivados de heteroarilo bicíclicos fusionados que tienen actividad como inhibidores de PHD**

30 Prioridad:

**18.03.2015 GB 201504565**

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

**16.07.2020**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**  
**(100.0%)**

**1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**AHMED, SALEH;**  
**BARKER, GREGORY;**  
**CANNING, HANNAH;**  
**DAVENPORT, RICHARD;**  
**HARRISON, DAVID;**  
**JENKINS, KERRY;**  
**LIVERMORE, DAVID;**  
**WRIGHT, SUSANNE y**  
**KINSELLA, NATASHA**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 774 052 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de heteroarilo bicíclicos fusionados que tienen actividad como inhibidores de PHD

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados de piridilo y pirimidinilo, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en tratamiento. En particular, la invención se refiere a compuestos y composiciones que pueden disminuir la actividad enzimática de la HIF prolin-hidroxilasa (HPH), también denominada proteína de dominio prolin-hidroxilasa (PHD), incrementando de este modo la estabilidad y/o actividad y/o niveles del factor inducible por hipoxia (HIF) y/o alterando otras reacciones inducidas por hipoxia independientes del HIF.

**Antecedentes de la invención**

HIF media en los cambios en la expresión génica en respuesta a cambios en la concentración de oxígeno celular. HIF es un heterodímero que tiene una subunidad regulada por oxígeno (HIF- $\alpha$ ) y una subunidad expresada constitutivamente (HIF- $\beta$ ). En células con oxígeno adecuado, HIF- $\alpha$  se hidroxila en residuos de prolina conservados por prolin-hidroxilasa (PHD) dando como resultado su rápida degradación. En células con oxígeno inadecuado (hipoxia), existe una rápida acumulación de HIF- $\alpha$  lo que desencadena un incremento en la glucólisis para compensar la pérdida de energía debida a la reducción en la fosforilación oxidativa y regulación por incremento de la eritrocitopoyesis y angiogénesis para lograr una utilización de oxígeno más eficaz. Otras vías de señalización independientes de HIF también responden a hipoxia y contribuyen al incremento en la disponibilidad de oxígeno. PHD existe en tres isoformas denominadas PHD1, PHD2 y PHD3 que funcionan como sensores de oxígeno y en la regulación del metabolismo celular en respuesta al contenido de oxígeno en las células. Debido al papel principal de PHD en la detección de oxígeno, se esperaría que los inhibidores de PHD fueran útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como acontecimientos isquémicos, trastornos hematológicos tales como anemia, trastornos pulmonares, trastornos cerebrales y trastornos renales.

Los estudios que usan ARNip o ratones genomanipulados por desactivación han identificado que las tres isoformas de PHD difieren en la forma en la que regulan el HIF. Parece que los inhibidores de PHD con un perfil de actividad que muestra selectividad hacia PHD1 pueden ser los más ventajosos ya que pueden surgir efectos secundarios no deseados de la inhibición significativa de PHD2.

El documento patente 1 describe determinados compuestos derivados de triazolopirimidina que se dice que son útiles como agentes de control de plagas.

El documento patente 2 describe determinados compuestos derivados de piridiltriazolopirimidina que se dice que son útiles como agentes de control de organismos perjudiciales.

El documento patente 3 describe compuestos de triazolopirimidina que se dice que son útiles para tratar la inhibición del crecimiento de células tumorales cancerosas y enfermedades asociadas.

El documento patente 4 describe determinados compuestos de triazolopirimidina que se dice que son útiles como agentes ansiolíticos.

Los documentos no patente 1 y 2 describen compuestos de triazolopirimidina.

**Lista de documentos****50 Documentos patente**

Documento patente 1: WO2010/018868

Documento patente 2: WO2010/018853

55 Documento patente 3: WO02/02563

Documento patente 4: US4209621

**60 Documentos no patente**

Documento no patente 1: Aurora Screening Library, enero 2015, cat. K08.258.458

65 Documento no patente 2: Ambinter Stock Screening Collection, septiembre 2014, cat. Amb11195313 (n.º reg. Cas 1223747-97-4)

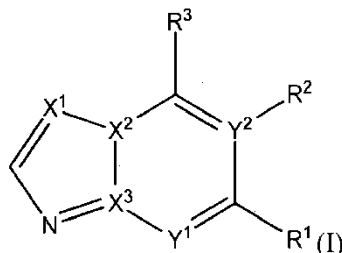
## Sumario de la invención

### Problemas que debe resolver la invención

- 5 Existe la necesidad de obtener un tratamiento de las anteriores afecciones y otras descritas en el presente documento con compuestos que sean inhibidores de PHD. La presente invención proporciona inhibidores de PHD.

### Medios para resolver los problemas

- 10 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 15  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  e  $Y^1$  cada uno independientemente representan C, CH o N, siempre que (i) al menos uno de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  e  $Y^1$  represente N, y (ii) si  $Y^1$  representa N, entonces  $X^3$  representa C;

- 20  $R^1$  representa hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,

alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,

- 25 hidroxialquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$ ,  $-(CH_2)_mNH C(O)OR^4$ ,  $-NHC(O)NHR^4$ ,  $-NHSo_2R^4$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-(CH_2)_mNR^5R^6$ ,  $-SO_2NR^5R^6$  o un heterociclilo de 4 a 9 miembros (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de oxo, alquilo  $C_1-C_6$ , alquilcarbonilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alcoxicarbonilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_pNR^7R^8$  y  $C(O)NR^7R^8$ );

m es 0 o 1;

- 30 p es 0 o 1;

- $R^4$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ , oxetanilo, oxolanilo y oxanilo), cicloalquilo  $C_3-C_6$  (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, ciano y alquilo  $C_1-C_6$ ), arilo  $C_6-C_{10}$ , o un heterociclilo de 4 a 7 miembros (no sustituido, o sustituido con al menos un alquilo  $C_1-C_6$ );

- 35  $R^5$  y  $R^6$  cada uno independientemente representan hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $NR^{11}R^{12}$ , arilo  $C_6-C_{10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 7 miembros, estando cada uno de los sustituyentes arilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , alcoxicarbonilo  $C_1-C_6$  y fenilo), alquilcarbonilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros, estando cada uno de los grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$  y alquilcarbonilo  $C_1-C_6$ ,

- 40 o  $R^5$  y  $R^6$  pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi  $C_1-C_6$ ;

- 45  $R^7$  y  $R^8$  cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o  $R^7$  y  $R^8$  pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi  $C_1-C_6$ ;

- 50  $R^9$  y  $R^{10}$  cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o  $R^9$  y  $R^{10}$  pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico

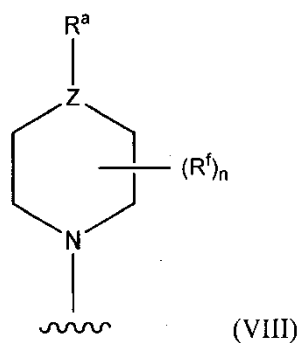
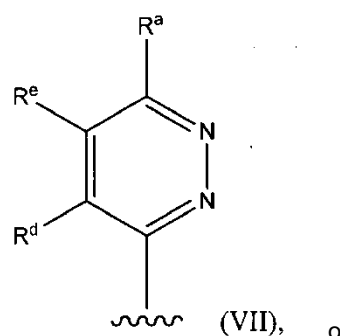
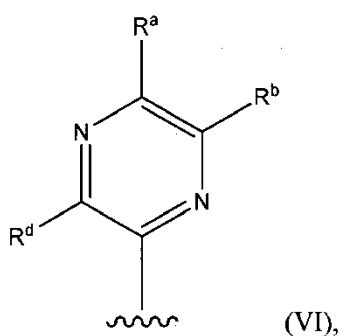
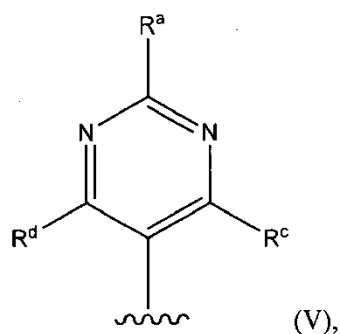
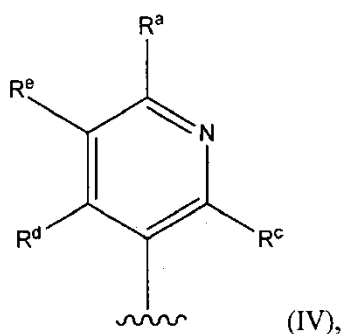
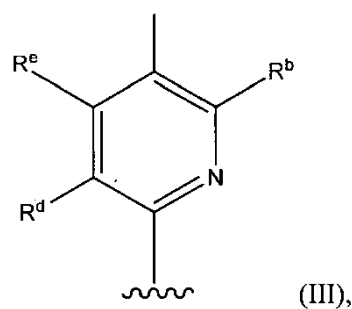
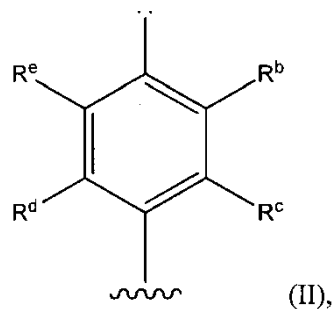
saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

Y<sup>2</sup> representa C o N;

cuando Y<sup>2</sup> representa C, R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino (NH<sub>2</sub>);  
cuando Y<sup>2</sup> representa N, R<sup>2</sup> está ausente;

R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula (II) a (VIII)



en la que en las fórmulas (II) a (VIII), n es 0 o un número entero de 1 a 4, Z representa CH o N,

R<sup>a</sup> representa halógeno, ciano, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> independientemente representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, y cada R<sup>f</sup> independientemente representa halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; y

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

siempre que cuando X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> e Y<sup>1</sup> representen N, X<sup>3</sup> representa C, Y<sup>2</sup> representa C, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> ambos representan hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula (II) y R<sup>a</sup> representa fluoro o cloro, entonces al menos uno de R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> es distinto de un átomo de hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que es establezca de otro modo, un grupo sustituyente "alquilo", "alqueno" o "alquino" o un resto "alquilo", "alqueno" o "alquino" en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado.

Los ejemplos de grupos/restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo, y n-hexilo.

Un grupo sustituyente "alqueno" o un resto alqueno en un grupo sustituyente se refiere a un grupo o resto alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos/restos alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> incluyen etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1,4-hexadienilo.

Un grupo sustituyente "alquino" o un resto alquino en un grupo sustituyente se refiere a un grupo o resto alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos/restos alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> incluyen etinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.

Un grupo sustituyente "cicloalquilo" o un resto "cicloalquilo" en un grupo sustituyente se refiere a un anillo hidrocarbilo saturado que contiene, por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono, del que sus ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un grupo sustituyente "haloalquilo" o un resto "haloalquilo" en un grupo sustituyente se refiere a un grupo o resto alquilo en el que uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente por átomos de halógeno, es decir, por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo. Los ejemplos de grupos/restos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

Un grupo sustituyente "hidroxialquilo" o un resto "hidroxialquilo" en un grupo sustituyente se refiere a un grupo o resto alquilo en el que uno o más, por ejemplo, uno, dos o tres átomos de hidrógeno se reemplazan por grupos hidroxilo, del que sus ejemplos incluyen -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH y -CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno unido doblemente al átomo de carbono al que está unido para formar el carbonilo de una cetona o aldehído.

El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Un grupo sustituyente "heterocíclico" o un resto "heterocíclico" en un grupo sustituyente se refiere a un sistema de anillos de 4 a 9 miembros que puede ser monocíclico o bicíclico (en el que los dos anillos están fusionados, son puente o espiro), en el que el sistema de anillos está saturado y contiene de 1 a 4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de, nitrógeno, oxígeno y azufre. Se debe entender que un grupo/resto heterocíclico se puede unir al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono de anillo o de nitrógeno de anillo adecuado. Los ejemplos de grupos heterocíclico incluyen acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, oxolanilo (tetrahidrofurano), oxanilo (tetrahidropirano), pirazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-diacepánilo, acepánilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[2.2.1]heptanilo, azaespiro[3.5]nonanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo y oxaespiro[4.4]nonanilo.

Un grupo sustituyente "arilo" o un resto "arilo" en un grupo sustituyente se refiere a un anillo hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico, de los que sus ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

Un grupo sustituyente "heteroarilo" o un resto "heteroarilo" en un grupo sustituyente se refiere a un grupo arilo en el que de 1 a 4 átomos de carbono de anillo se reemplazan por heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo/resto heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono de anillo o de nitrógeno de anillo adecuado. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, triacinilo, tienilo, furilo, furazanilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, tetracinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, indolilo, 7-azaindolilo, indolizínilo, indazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-tiazolo[5,4-b]piridinilo, 1,3-tiazolo[5,4-c]piridinilo y 7H-pirrol[2,3-d]pirimidinilo.

Para evitar dudas, con respecto a los grupos heterocíclico, arilo y heteroarilo, se debe entender que la invención no engloba cualquier estructura de anillo inestable ni cualquier enlace O-O, O-S o S-S y que si el grupo heterocíclico, arilo o heteroarilo está sustituido, el sustituyente puede estar unido a cualquier átomo de anillo adecuado.

Cuando cualquiera de  $R^5$  y  $R^6$ , o  $R^7$  y  $R^8$ , o  $R^9$  y  $R^{10}$ , o  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, el anillo heterocíclico puede contener uno o más (por ejemplo, uno o dos) de otros heteroátomos de anillo (por ejemplo, átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre) además del átomo de nitrógeno al que  $R^5$  y  $R^6$ , o  $R^7$  y  $R^8$ , o  $R^9$  y  $R^{10}$ , o  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , están unidos. sin embargo, se apreciará que la invención no engloba cualquier estructura de anillo inestable ni cualquier enlace O-O, O-S o S-S. Si un sustituyente está presente en el anillo, puede estar unido a cualquier átomo de anillo adecuado. Los ejemplos de dichos anillos heterocíclicos incluyen acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacinilo, acepanilo y 1,4-oxaacepanilo.

Para los propósitos de la presente invención, cuando una combinación de restos se denomina un grupo, por ejemplo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo o, alcocarbonilo, el último resto mencionado contiene el átomo por el que se une el grupo al resto de la molécula. Un ejemplo de un grupo alcoxialquilo es 3-metoxipropilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ).

Cuando cualquier grupo o resto químico en la fórmula (I) se describe como que está opcionalmente sustituido, se apreciará que el grupo o resto puede estar no sustituido o bien sustituido con uno o más de los sustituyentes especificados. Se apreciará que el número y la naturaleza de los sustituyentes se seleccionarán para evitar combinaciones estéricamente indeseables.

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  e  $Y^1$  cada uno independientemente representan C, CH o N, siempre que (i) al menos uno de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  e  $Y^1$  represente N, y (ii) si  $Y^1$  representa N, entonces  $X^3$  representa C.

En un modo de realización de la invención, al menos dos de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  e  $Y^1$  representan N. Por ejemplo,  $X^1$  y  $X^2$  ambos representan N,  $X^3$  representa C e  $Y^1$  representa CH.

En otro modo de realización, al menos tres de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  e  $Y^1$  representan N. Por ejemplo, cada uno de  $X^1$ ,  $X^2$  e  $Y^1$  representa N y  $X^3$  representa C.

$R^1$  representa uno de los siguientes grupos:

(i) hidrógeno,

(ii) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo),

(iii) alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,

(iv) cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$  o  $\text{C}_3\text{-C}_5$ ,

(v) alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  (por ejemplo, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),

(vi) hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,

(vii)  $-\text{OR}^4$ ,

(viii)  $-\text{SR}^4$ ,

(ix)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,

(x)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,

(xi)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ ,

(xii)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ ,

(xiii)  $-\text{NHC(O)NHR}^4$ ,

(xiv)  $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$ ,

(xv)  $-\text{C(O)NR}^5\text{R}^6$ ,

(xvi)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^5\text{R}^6$ ,

(xvii)  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ , o

(xviii) un heterociclilo de 4 a 5, 6, 7, 8 o 9 miembros que está no sustituido o bien está sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) independientemente seleccionado de oxo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , alquilcarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , alcoxycarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$  y  $\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$ .

En un modo de realización de la invención,  $\text{R}^1$  representa:

(i) hidrógeno,

(ii) flúor o cloro,

(iii) alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,

(iv) cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_5$ ,

(v) alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,

(vi) hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,

(vii)  $-\text{OR}^4$ ,

(viii)  $-\text{SR}^4$ ,

(ix)  $-\text{C(O)R}^4$ ,

(x)  $-\text{C(O)OR}^4$ ,

(xi)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC(O)R}^4$ ,

(xii)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC(O)OR}^4$ ,

(xiii)  $-\text{NHC(O)NHR}^4$ ,

(xiv)  $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$ ,

(xv)  $-\text{C(O)NR}^5\text{R}^6$ ,

(xvi)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^5\text{R}^6$ ,

(xvii)  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ , o

(xviii) un heterociclilo de 4 a 5, 6, 7, 8 o 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre que está no sustituido o bien está sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) independientemente seleccionado de oxo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , alquilcarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_5$ , alcoxycarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , o  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$  y  $\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$ .

En otro modo de realización de la invención,  $\text{R}^1$  representa:

(i) hidrógeno,

(ii) cloro,

(iii) metilo,

- (iv) ciclopropilo,
- (v) metoximetilo,
- 5 (vi) hidroximetilo,
- (vii)  $-OR^4$ ,
- (viii)  $-SR^4$ ,
- 10 (ix)  $-C(O)R^4$ ,
- (x)  $-C(O)OR^4$ ,
- 15 (xi)  $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$ ,
- (xii)  $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$ ,
- (xiii)  $-NHC(O)NHR^4$ ,
- 20 (xiv)  $-NHSO_2R^4$ ,
- (xv)  $-C(O)NR^5R^6$ ,
- 25 (xvi)  $-(CH_2)_mNR^5R^6$ ,
- (xvii)  $-SO_2NR^5R^6$ , o
- 30 (xviii) un heterociclilo de 4 a 5, 6, 7, 8 o 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno que está no sustituido o bien está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, alquilo  $C_1-C_4$ , o  $C_1-C_3$ , o  $C_1-C_2$  (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo o n-butilo), alquilcarbonilo  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_2$ , ciclopropilo, alcoxicarbonilo  $C_1-C_4$ , o  $C_1-C_3$ , o  $C_1-C_2$  (por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo),  $-(CH_2)_pNR^7R^8$  y  $C(O)NR^7R^8$ .
- 35 En un aspecto de la invención, el grupo heterociclilo  $R^1$  se selecciona de acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, piperacínilo, azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo y 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo.
- 40  $R^4$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , o  $C_1-C_4$ , o  $C_1-C_2$  (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, haloalquilo  $C_1-C_6$ , o  $C_1-C_4$ , o  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , o  $C_1-C_4$ , o  $C_1-C_2$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  o  $C_3-C_5$ , arilo  $C_6-C_{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ , oxetanilo, oxolanilo y oxanilo), cicloalquilo  $C_3-C_6$  (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de halógeno, ciano y alquilo  $C_1-C_6$ , o  $C_4-C_4$ , o  $C_1-C_2$ ), arilo  $C_6-C_{10}$ , o un heterociclilo de 4 a 7 miembros (no sustituido, o sustituido con al menos uno, dos, tres o cuatro grupos alquilo  $C_1-C_6$ , o  $C_1-C_4$ , o  $C_1-C_2$  independientemente seleccionados).
- 45 En un modo de realización de la invención,  $R^4$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , o  $C_1-C_3$ , o  $C_1-C_2$  (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de flúor, cloro, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxi  $C_1-C_2$ , ciclopropilo, fenilo,  $NR^9R^{10}$ , oxetanilo, oxolanilo y oxanilo), cicloalquilo  $C_3-C_5$  (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano y alquilo  $C_1-C_2$ ), fenilo, o un heterociclilo de 4 a 7 miembros (no sustituido, o sustituido con al menos uno, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro grupos alquilo  $C_1-C_6$ , o  $C_1-C_4$ , o  $C_1-C_2$  independientemente seleccionados).
- 50 En un aspecto de la invención, el grupo heterociclilo  $R^4$  representa heterociclilo de 4 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En un aspecto preferente, el heterociclilo de 4 a 6 miembros comprende un único átomo de nitrógeno de anillo o un único oxígeno de anillo, de los que sus ejemplos incluyen pirrolidinilo, oxetanilo, oxolanilo y oxanilo.
- 55 En otro modo de realización de la invención,  $R^4$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$  (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionado de flúor, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxi  $C_1-C_2$ , ciclopropilo, fenilo,  $NR^9R^{10}$ , oxetanilo, oxolanilo y oxanilo), cicloalquilo  $C_3-C_4$  (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionado de flúor, ciano y alquilo  $C_1-C_2$ ), fenilo, o un heterociclilo de 4 a 6 miembros (no sustituido, o sustituido con uno o dos grupos alquilo  $C_1-C_6$ , en particular metilo, que pueden ser iguales o diferentes).
- 60
- 65

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno independientemente representan

(i) hidrógeno,

5 (ii) alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub> (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 6, 7, 8, 9 o 10 miembros y heterociclilo de 4 a 6 o 7 miembros, estando cada uno de los sustituyentes arilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de  
10 halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y fenilo),

(iii) alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,

15 (iv) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

(v) arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>,

(vi) heteroarilo de 5 a 6, 7, 8, 9 o 10 miembros,

20 (vii) heterociclilo de 4 a 6 o 7 miembros,

estando cada uno de los grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo (grupos (v), (vi) y (vii) anteriores) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente  
25 seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 o 7 miembros no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

30 En un aspecto de la invención, los grupos o restos heteroarilo R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> son anillos monocíclicos de 5 a 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

35 En otro aspecto, los grupos o restos heteroarilo R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> son anillos monocíclicos de 5 a 6 miembros que comprenden uno o dos átomos de nitrógeno de anillo, de los que sus ejemplos incluyen imidazolilo, pirazolilo, piridacínilo y pirimidínilo.

40 En otro aspecto de la invención, los grupos o restos heterociclilo R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> son anillos monocíclicos de 4 a 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Aún en otro aspecto, los grupos o restos heterociclilo R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> son anillos monocíclicos de 4 a 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, de los  
45 que sus ejemplos incluyen acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacínilo, morfolinilo, oxetanilo, oxolanilo y oxanilo.

En un modo de realización, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno independientemente representan

(i) hidrógeno,

50 (ii) alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> o C<sub>5</sub> (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, ciclopropilo, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, fenilo, heteroarilo de 5 a 6, 7, 8, 9 o 10 miembros y heterociclilo de 4 a 6 miembros, estando cada uno de los sustituyentes arilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de flúor, cloro, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y fenilo),

(iii) alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,

60 (iv) ciclopropilo,

(v) fenilo,

(vi) heteroarilo de 5 a 6, 7, 8, 9 o 10 miembros,

65 (vii) heterociclilo de 4 a 6 miembros,

estando cada uno de los grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo (grupos (v), (vi) y (vii) anteriores) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de flúor, cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

- 5 En otro modo de realización, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno independientemente representan
- (i) hidrógeno,
- 10 (ii) alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> o C<sub>5</sub> (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de flúor, hidroxilo, metoxi, ciclopropilo, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 4 a 6 miembros, estando cada uno de los sustituyentes arilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres, o
- 15 cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de flúor, cloro, oxo, metilo, metoxi, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y fenilo),
- (iii) metilcarbonilo,
- (iv) ciclopropilo,
- 20 (v) fenilo,
- (vi) heteroarilo de 5 a 6 miembros,
- 25 (vii) heterociclilo de 4 a 6 miembros,
- estando cada uno de los grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo (grupos (v), (vi) y (vii) anteriores) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de metilo, metoxi, y alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
- 30 En un modo de realización alternativo, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de flúor, cloro, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
- 35 En un aspecto, el anillo heterocíclico saturado puede contener un único heteroátomo de anillo (siendo el átomo de nitrógeno al que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> están unidos).
- En un segundo aspecto, el anillo heterocíclico saturado puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno u oxígeno.
- 40 En otro modo de realización, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo acetidinilo o pirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.
- 45 Todavía en otro modo de realización, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo acetidinilo sustituido con un grupo metoxi.
- R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
- 50 En un aspecto, el anillo heterocíclico saturado puede contener un único heteroátomo de anillo (siendo el átomo de nitrógeno al que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> están unidos).
- En un segundo aspecto, el anillo heterocíclico saturado puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno u oxígeno.
- 60 En un modo de realización, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, en particular metilo.
- En otro modo de realización, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo que está no sustituido o sustituido como se describe anteriormente en el presente documento.
- 65

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En un aspecto, el anillo heterocíclico saturado puede contener un único heteroátomo de anillo (siendo el átomo de nitrógeno al que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> están unidos).

En un segundo aspecto, el anillo heterocíclico saturado puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno u oxígeno.

En un modo de realización, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En otro modo de realización, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> ambos representan un grupo metilo.

En otro modo de realización, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros (por ejemplo, acetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) independientemente seleccionado de flúor, cloro, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

Todavía en otro modo de realización, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros (por ejemplo, acetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo, oxo y metoxi, en particular oxo.

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

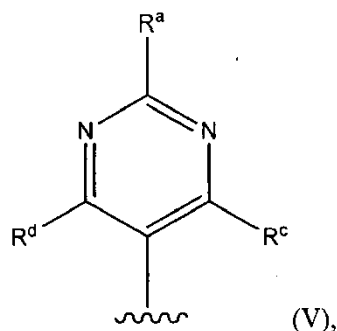
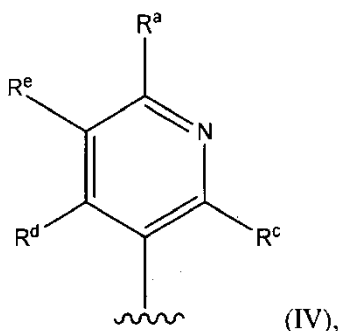
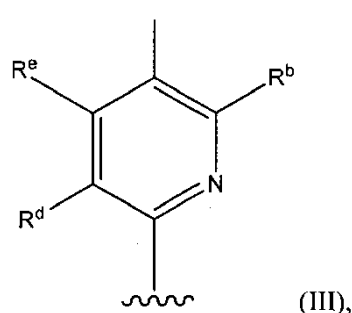
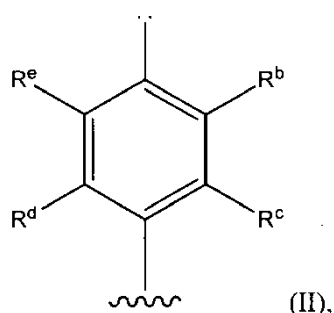
En un modo de realización, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En otro modo de realización, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> ambos representan un grupo metilo.

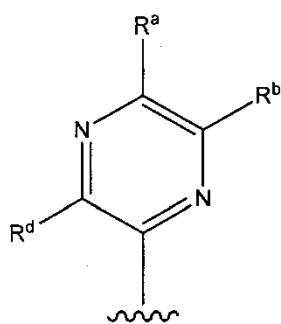
En un modo de realización de la invención, Y<sup>2</sup> representa C y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o halógeno (por ejemplo, flúor o cloro), o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (por ejemplo, metilo) o amino (NH<sub>2</sub>).

En otro modo de realización, Y<sup>2</sup> representa C y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o flúor o un grupo metilo o amino.

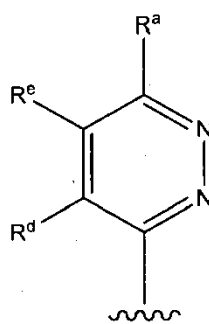
En un modo de realización de la invención, Y<sup>2</sup> representa N y R<sup>2</sup> está ausente.

R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula (II) a (VIII)



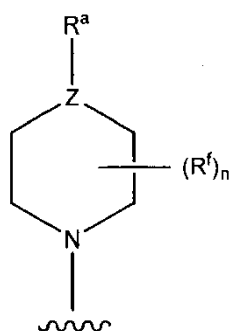


(VI),



(VII),

o



(VIII)

- 5 en la que en el presente documento en las fórmulas (II) a (VIII), n es 0 o un número entero 1, 2, 3 o 4, Z representa CH o N, R<sup>a</sup> representa halógeno, ciano, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> independientemente representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, y cada R<sup>f</sup> independientemente representa halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>.

Se apreciará que si existe más de un sustituyente NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> presente en cualquiera de las fórmulas (II) a (VIII), pueden ser iguales o diferentes.

- 15 En un modo de realización de la invención, R<sup>a</sup> representa halógeno, ciano o alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

En otro modo de realización, R<sup>a</sup> representa flúor, cloro, ciano o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

Aún en otro modo de realización, R<sup>a</sup> representa cloro, ciano o etinilo.

- 20 En un modo de realización de la invención, cada uno de R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> independientemente representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> (por ejemplo, trifluorometilo) o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>.

- 25 En otro modo de realización, cada uno de R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> independientemente representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, metoxi, trifluorometilo o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>.

En un modo de realización de la invención, cada R<sup>f</sup> independientemente representa halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> (por ejemplo, trifluorometilo) o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>.

- 30 En otro modo de realización, cada R<sup>f</sup> independientemente representa flúor, cloro, bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, metoxi, trifluorometilo o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>.

En otro modo de realización, n es 0 en la fórmula (VIII) de modo que R<sup>f</sup> está ausente.

- 35 En un modo de realización de la invención, R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula (II) en la que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> son como se define anteriormente en el presente documento.

- 40 En otro modo de realización, R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula (II) en la que R<sup>a</sup> representa ciano y cada uno de R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> independientemente representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, metoxi, trifluorometilo o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>.

Todavía en otro modo de realización, R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula (II) en la que R<sup>a</sup> representa ciano, R<sup>c</sup> representa metilo, y cada uno de R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> independientemente representa hidrógeno, flúor o metilo.

Aún en otro modo de realización,  $R^3$  representa un grupo de fórmula (II) en la que  $R^a$  representa ciano,  $R^c$  representa metilo, y cada uno de  $R^b$ ,  $R^d$  y  $R^e$  representa hidrógeno.

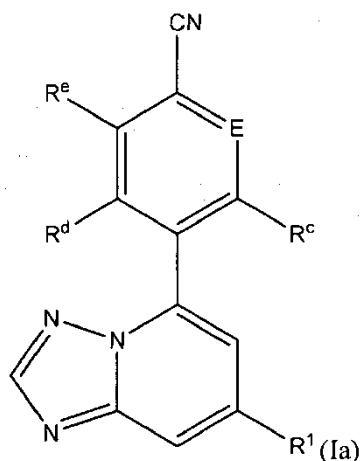
$R^{13}$  y  $R^{14}$  cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , o  $C_1-C_4$ , o  $C_1-C_2$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o  $R^{13}$  y  $R^{14}$  pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi  $C_1-C_6$ , o  $C_1-C_4$ , o  $C_1-C_2$ .

En un aspecto, el anillo heterocíclico saturado puede contener un único heteroátomo de anillo (siendo el átomo de nitrógeno al que  $R^{13}$  y  $R^{14}$  están unidos).

En un segundo aspecto, el anillo heterocíclico saturado puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno u oxígeno.

En un modo de realización,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , o  $C_1-C_4$ , o  $C_1-C_2$ . En otro modo de realización,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Aún en otro modo de realización,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  ambos representan un átomo de hidrógeno.

En un modo de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (Ia)



en la que  $R^1$  representa  $NHC(O)R^4$  o  $NR^5R^6$ ;

E es un átomo de nitrógeno o  $CR^b$ ;

$R^b$  y  $R^e$  cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o flúor;

$R^c$  y  $R^d$  cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metilo; y

$R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se define anteriormente.

En un aspecto,  $R^1$  en la fórmula (Ia) representa  $NHC(O)R^4$  en la que  $R^4$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_3$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ .

En otro aspecto,  $R^1$  en la fórmula (Ia) representa  $NR^5R^6$  en la que  $R^5$  y  $R^6$  cada uno representan un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

5-(2,4-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;

5-(4-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;

4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo;

4-{7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;

- 2-fluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2,6-difluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 5 3-fluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 3-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 10 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 2-cloro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 15 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 2-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 20 6-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-3-carbonitrilo;
- 5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-2-carbonitrilo;
- 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
- 25 2-fluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 30 5-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;
- 5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}pirimidin-2-carbonitrilo;
- 35 5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piracin-2-carbonitrilo;
- 2,3-difluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 3-fluoro-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-2-carbonitrilo;
- 40 4-metil-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-2-carbonitrilo;
- 3,5-dimetil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 45 6-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridacin-3-carbonitrilo;
- 6-metil-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-2-carbonitrilo;
- 2-fluoro-5-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 50 3-cloro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 3-metoxi-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 55 5-metil-6-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-3-carbonitrilo;
- 3-etil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 3-fluoro-5-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 60 3-amino-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 3-bromo-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 65 1-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piperidin-4-carbonitrilo;

- 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 4-[7-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 5 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxilato de metilo;
- ácido 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxílico;
- 10 4-{7-(ciclopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)}benzonitrilo;
- 4-[7-(pirrolidin-1-carbonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 15 4-{7-[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-[7-(3-metilpirrolidin-1-carbonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 20 *N*-[2-(3-clorofenil)etil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- N*-[2-(4-clorofenil)etil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 25 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(3-metoxifenil)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- N*-(3-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- N*-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 30 5-(4-cianofenil)-*N*-(6-metilpiridacin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(2-metilpirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 35 *N*-[(3-clorofenil)metil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- N*-[(4-clorofenil)metil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-[(3-metoxifenil)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 40 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 45 *N*-butil-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 50 3-({[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]formamido}metil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 55 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 60 5-(4-cianofenil)-*N*-(oxetan-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(oxetan-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 65 5-(4-cianofenil)-*N*-(1-metilacetidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;

- 5-(4-cianofenil)-*N*-(2-idroxiutil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 4-(5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 5 4-(5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 1-[7-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]-*N*-metilpirrolidin-2-carboxamida;
- 10 4-(5-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 4-(5-[3-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 4-(5-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 15 4-(5-[(1-metilpiperidin-3-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 4-(5-[(1-acetilpiperidin-3-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 20 4-(5-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 4-(5-[[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 4-[5-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 25 4-[5-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 4-(5-[(ciclopropilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 4-(5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 30 4-(5-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 4-(5-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 35 4-(5-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 4-[5-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 4-[5-(3-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 40 4-[5-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 4-[5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 45 4-[5-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 4-(5-[2-(2-metilpropil)pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 4-(5-[(3-metilbutil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 50 4-[5-(ciclopropilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 4-(5-[3-(2-metilpropil)pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 55 4-(5-{7-azaespiro[3.5]nonan-7-il}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 4-(5-[ciclopropil(metil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
- 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 60 4-{7-[(ciclopropilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(2-metoxiutil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 65 4-[7-(etilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;

- 4-{7-[(oxan-4-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(oxolan-3-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 5 4-{7-[(2,2-difluoroetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(oxetan-3-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 10 4-{7-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-(7-{[3-(morfolin-4-il)propil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(2-idroxi-2-metilpropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 15 4-{7-[(3-metoxipropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 20 4-(7-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-[7-(bencilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 4-(7-{[(2-fluorofenil)metil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 25 4-(7-{[(3-fluorofenil)metil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-(7-{[(4-fluorofenil)metil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 30 4-[7-(ciclopropilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 4-[7-(benciloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de *terc*-butilo;
- 35 N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;
- N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida;
- N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]benzamida;
- 40 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de *terc*-butilo;
- 2-fluoro-4-{7-[(oxetan-3-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 45 2-fluoro-4-{7-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il} benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-(7-{[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-(7-{[(3-feniloxetan-3-il)metil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 50 4-{7-[2-(dimetilamino)etoxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluorobenzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 55 2-fluoro-4-[7-(oxolan-2-ilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-[7-(oxolan-3-ilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 60 2-fluoro-4-[7-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-[7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 65 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-N-metilacetamida;

- 2-fluoro-4-[7-(morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-[7-(3-metoxiacetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 5 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;
- 4-[7-(3-metoxiacetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 4-(7-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 10 *N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;
- 4-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 15 6-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo;
- N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de metilo;
- 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluorobenzonitrilo;
- 20 4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanosulfonamida;
- 25 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]bencenosulfonamida;
- 3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-1-fenilurea;
- N*-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3-metoxipropanamida;
- 30 *N*-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-fenilacetamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3,3,3-trifluoropropanamida;
- 35 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-metoxiacetamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclobutanocarboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-(oxan-4-il)acetamida;
- 40 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-metilciclopropano-1-carboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-(piperidin-1-il)acetamida;
- 45 (2*S*)-*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxolano-2-carboxamida;
- (2*R*)-*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxolano-2-carboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-(dimetilamino)acetamida;
- 50 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxolano-3-carboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
- 55 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxano-3-carboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-4-metiloxano-4-carboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3-metiloxetano-3-carboxamida;
- 60 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il] oxetano-3-carboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida;
- 65 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-ciclopropilacetamida;

- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-metossi-2-metilpropanamida;  
 1-ciano-*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropano-1-carboxamida;  
 5 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3-fluorociclobutano-1-carboxamida;  
*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-(oxetan-3-il)acetamida;  
*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida;  
 10 *N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3,3,3-trifluoropropanamida;  
 4-[7-(bencilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;  
 15 5-(4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-sulfonamida;  
 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-sulfonamida;  
 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-sulfonamida;  
 20 2-(acetidin-1-il)-*N*-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;  
 4-{7-amino-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il} benzonitrilo;  
 25 5-(4-etinilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina;  
 4-(7-[(propan-2-il)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 4-(7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 30 4-(7-[(oxetan-3-il)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 4-(7-[(oxetan-3-ilmetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 35 4-(7-[(2,2-difluoroetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 4-[7-[(3-clorofenil)metil]amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 4-(7- { [(ciclopropilmetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 40 4-[7-[(3-metoxifenil)metil]amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 4-{7-[(3-metoxiacetidin-1-il)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 45 4-(7-[(oxolan-3-il)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 4-(7-[(oxolan-3-ilmetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 4-{7-[(ciclopropilamino)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 50 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de ciclopropilmetilo;  
*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de 2-metoxietilo;  
 55 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo;  
*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de 3-(dimetilamino)propilo;  
*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de 2-(dimetilamino)etilo;  
 60 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de oxolan-3-ilo;  
 2-fluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;  
 65 2,6-difluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;

- 3-fluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 3-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 5 3-cloro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 3-fluoro-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]piridin-2-carbonitrilo;
- 10 2,3-difluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 2-fluoro-5-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]benzonitrilo;
- 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo;
- 15 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-fluorobenzonitrilo;
- 4,6-dimetil-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]pirimidin-2-carbonitrilo;
- 5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;
- 20 5-(4-cloro-3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina;
- 2-fluoro-4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 25 4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo;
- 3-fluoro-4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il}benzonitrilo;
- 30 4-{7-idroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il} benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-idroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 35 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;
- 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]piperacin-1-carbonitrilo;
- 3,5-difluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 40 2-fluoro-3-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 4-[7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 45 *N*-[[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]metil]acetamida;
- N*-[[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]metil]ciclopropanocarboxamida;
- 4-{6-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 50 cloridrato de 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo;
- 5-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;
- 55 4-[7-(piperacin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 4-[7-(4-acetilpiperacin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 4-{7-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo;
- 60 *N*-[5-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;
- 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2,3-difluorobenzonitrilo;
- 65 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;

*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]formamida;

6-amino-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]piridin-2-carbonitrilo;

5 *N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-hidroxiacetamida;

*N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida;

10 *N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida;

*N*-[5-(6-ciano-2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;

*N*-[5-(4-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de *tert*-butilo;

15 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxetano-2-carboxamida;

*N*-[5-(4-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;

20 *N*-[5-(4-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida;

3-fluoro-4-{7-[(2-metoxietil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;

*N*-[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;

25 5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-4-metilpiridin-2-carbonitrilo;

4-{7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo;

30 *N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida;

5-{7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;

3-metil-4-{7-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;

35 *N*-[5-(6-ciano-2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida;

4-{5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;

40 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3,5-difluorobenzonitrilo;

4-{5-[(ciclopropilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il}-3-metilbenzonitrilo;

4-{5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il}-3-metilbenzonitrilo;

45 *N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-clorobenzonitrilo;

50 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2,3-difluorobenzonitrilo;

*N*-[5-(2-cloro-4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;

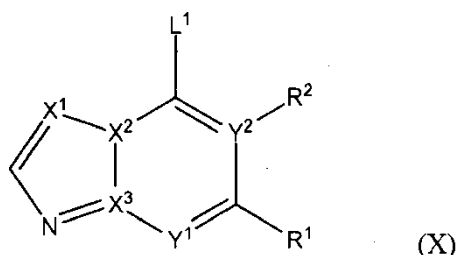
*N*-[5-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;

55 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cabe destacar que cada uno de los compuestos químicos enumerados anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

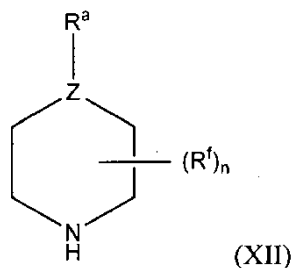
60 La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente que comprende

(i) cuando R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula (II) a (VII), hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X)



en la que  $L^1$  representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno, tributilestannilo, ácido borónico ( $-B(OH)_2$ ) o éster borónico o trimetilsilano) y  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (XI),  $R^3 - L^2$  en la que  $L^2$  representa un resto de ácido borónico o éster borónico o un átomo de halógeno y  $R^3$  es como se define anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, cloruro de paladio (II), acetato de paladio (II), bis(dibencilidenacetona)paladio(0) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio) y una base (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio y similares); o

(ii) cuando  $R^3$  representa un grupo de fórmula (VIII), hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) como se define en (i) anteriormente con un compuesto de fórmula (XII)



en la que  $n$ ,  $Z$ ,  $R^a$  y  $R^f$  son como se define anteriormente;

y opcionalmente después de esto llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- retirar cualquier grupo protector
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

El proceso (i) se lleva a cabo convenientemente en una atmósfera de nitrógeno, en un disolvente orgánico tal como dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o *N*-metilpirrolidona y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 20 °C a 120 °C.

El proceso (ii) se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico tal como dimetilsulfóxido, *N*-metilpirrolidona, etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo o tetrahidrofurano y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 20 °C a 180 °C.

Los compuestos de fórmulas (X), (XI) y (XII) están disponibles comercialmente, son bien conocidos en la literatura o bien se pueden preparar usando técnicas conocidas.

En un modo de realización, un compuesto de fórmula (I) se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa un grupo alcóxicarbonilo,  $-C(O)OR^4$ , se puede convertir en un correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa un grupo hidroximetilo haciendo reaccionar el anterior con un agente reductor tal como borohidruro de litio en presencia de un disolvente polar tal como tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo de 0 °C a 20 °C o 25 °C.

De forma alternativa, un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa un grupo carboxilo se puede convertir en un correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa un grupo amida,  $-C(O)NR^5R^6$ , haciendo reaccionar el anterior con una amina de fórmula (XX),  $HNR^5R^6$ , donde  $R^5$  y  $R^6$  son como se define anteriormente en el presente documento,

(a) en presencia de un reactivo de acoplamiento conocido tal como EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) o HOAt (7-aza-1-hidroxibenzotriazol), o

(b) con HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno se puede convertir en un correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, haciendo reaccionar el anterior con una amina de fórmula (XX), HNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, (a) en un disolvente polar tal como etanol en una atmósfera de nitrógeno y a temperatura elevada, por ejemplo, en el intervalo de 70 °C a 180 °C, o (b) en presencia de un catalizador de organopaladio, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina con una base tal como carbonato de cesio en un disolvente polar tal como dioxano y a temperatura elevada, por ejemplo, en el intervalo de 90 °C a 150 °C.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno se puede convertir en un correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa un grupo, -OR<sup>4</sup>, haciendo reaccionar el anterior con un alcohol de fórmula (XXIa), R<sup>4</sup>OH, donde R<sup>4</sup> es como se define anteriormente en el presente documento, en presencia de acetato de paladio (II) y [1,1'-binaftalen]-2-ildi-*terc*-butilfosfina en un disolvente de hidrocarburo tal como tolueno en una atmósfera de nitrógeno y a temperatura elevada, por ejemplo, en el intervalo de 100 °C a 130 °C.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno se puede convertir en un correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa -SR<sup>4</sup>, haciendo reaccionar el anterior con un tiol de fórmula (XXIb), NaSR<sup>4</sup>, en un disolvente polar tal como dimetilformamida en una atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C).

Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno se puede convertir en un correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa un grupo, -NHC(O)R<sup>4</sup>, haciendo reaccionar el anterior con un compuesto de fórmula (XXII), R<sup>4</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, donde R<sup>4</sup> es como se define anteriormente en el presente documento, en presencia de carbonato de cesio, un catalizador de organopaladio, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina en un disolvente polar tal como dioxano y en una atmósfera de nitrógeno.

De forma alternativa, se pueden preparar compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa un grupo, -NHC(O)R<sup>4</sup>, haciendo reaccionar compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa un grupo amino con compuestos de fórmula (XXIII), R<sup>4</sup>C(O)L<sup>3</sup>, donde L<sup>3</sup> representa un halógeno, por ejemplo, átomo de cloro, y R<sup>4</sup> es como se define anteriormente en el presente documento en presencia de una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida.

Como otra alternativa, se pueden preparar compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa un grupo, -NHC(O)R<sup>4</sup>, haciendo reaccionar compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa un grupo amino con compuestos de fórmula (XXIV), R<sup>4</sup>C(O)OH, en la que R<sup>4</sup> es como se define anteriormente en el presente documento,

(a) en presencia de un reactivo de acoplamiento conocido tal como EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) o HOAt (7-aza-1-hidroxibenzotriazol), o

(b) con HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina, o

(c) con solución de anhídrido propilfosfónico en presencia de una base tal como trietilamina.

Se apreciará por los expertos en la técnica que en los procesos de la presente invención puede que determinados grupos funcionales tales como grupos fenol, hidroxilo o amino en los reactivos necesiten protegerse por grupos protectores. Por tanto, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar, en una fase apropiada, la introducción y/o retirada de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3.<sup>a</sup> edición, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999). Los compuestos de fórmula (I) anteriores se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferentemente una sal de adición de ácido tal como una sal de formiato, hemiformiato, clorhidrato, bromhidrato, bencenosulfonato (besilato), sacarina (por ejemplo, monosacarina), trifluoroacetato, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, valerato, propionato, butanoato, malonato, oxalato, 1-hidroxil-2-naftoato (xinafoato), metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

En un aspecto de la divulgación, los compuestos de fórmula (I) pueden portar uno o más radiomarcadores. Dichos radiomarcadores se pueden introducir usando reactivos que contienen radiomarcadores en la síntesis de los

compuestos de fórmula (I), o se pueden introducir acoplando los compuestos de fórmula (I) a restos quelantes que se pueden unir a un átomo metálico radioactivo. Dichas versiones radiomarcadas de los compuestos se pueden usar, por ejemplo, en estudios de formación de imágenes de diagnóstico.

5 A menos que se establezca de otro modo, cualquier átomo especificado en el presente documento también puede ser un isótopo de dicho átomo. Por ejemplo, el término "hidrógeno" engloba  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ . De forma similar, se debe entender que los átomos de carbono incluyen  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , se debe entender que los átomos de nitrógeno incluyen  $^{14}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , y se debe entender que los átomos de oxígeno incluyen  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ .

10 En otro aspecto de la divulgación, los compuestos de fórmula (I) se pueden marcar isotópicamente. Como se usa en el presente documento, un compuesto "marcado isotópicamente" es uno en el que la abundancia de un núclido particular en una posición atómica particular dentro de la molécula se incrementa por encima del nivel en el que se produce en la naturaleza.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden estar en forma de hidratos o solvatos que forman un aspecto de la presente invención. Dichos solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, incluyendo pero sin limitarse a, disolventes alcohólicos por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol.

20 Cuando los compuestos de fórmula (I) puedan existir en formas estereoisómeras, se entenderá que la invención engloba el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropoisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos forma un aspecto de la presente invención. Las formas enantioméricamente puras son en particular deseadas.

25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden ser amorfas o están en forma polimórfica o una mezcla de cualquiera de estas, de las que cada una forma un aspecto de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como productos farmacéuticos y se pueden usar para el tratamiento de afecciones asociadas con el factor inducible por hipoxia (HIF) y/u otras alteraciones inducidas por hipoxia independientes de HIF.

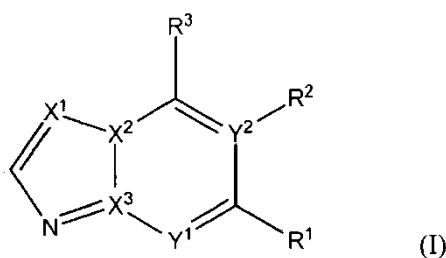
30 Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en el presente documento para su uso en tratamiento, en particular para el tratamiento de afecciones asociadas con el factor inducible por hipoxia y/u otras alteraciones inducidas por hipoxia independientes de HIF.

35 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones asociadas con el factor inducible por hipoxia y/u otras alteraciones inducidas por hipoxia independientes de HIF.

40 La presente invención todavía proporciona además un método de tratamiento de una afección asociada con el factor inducible por hipoxia y/u otras alteraciones inducidas por hipoxia independientes de HIF que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en el presente documento.

45 Los ejemplos de modos de realización preferentes de la presente invención son como se describe a continuación.

[1] Un compuesto de fórmula (I)



50 en la que

55  $X^1$  representa N;  $X^2$  representa N;  $X^3$  representa C;  $Y^1$  representa CH;

$R^1$  representa hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ ,

alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>4</sup>, -C(O)OR<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(O)R<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH C(O)OR<sup>4</sup>, -NHC(O)NHR<sup>4</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> o un heterociclilo de 4 a 9 miembros (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>);

m es 0 o 1;

p es 0 o 1;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, oxetanilo, oxolanilo y oxanilo), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, ciano y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, o un heterociclilo de 4 a 7 miembros (no sustituido, o sustituido con al menos un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno independientemente representan hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 7 miembros, estando cada uno de los sustituyentes arilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo), alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros, estando cada uno de los grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

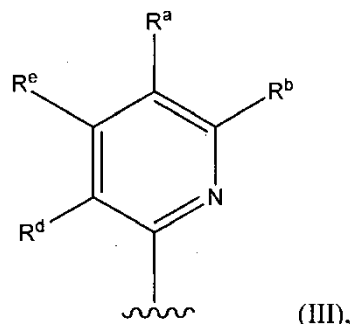
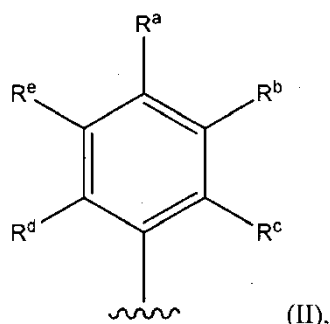
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

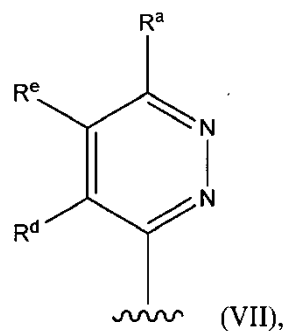
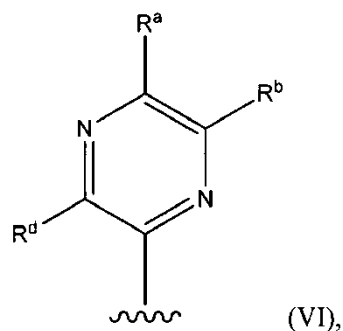
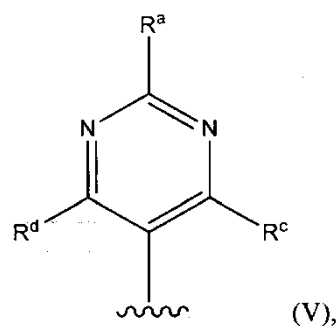
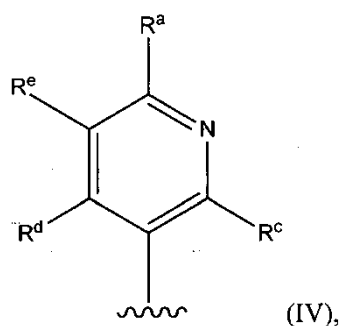
Y<sup>2</sup> representa C o N;

cuando Y<sup>2</sup> representa C, R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino;

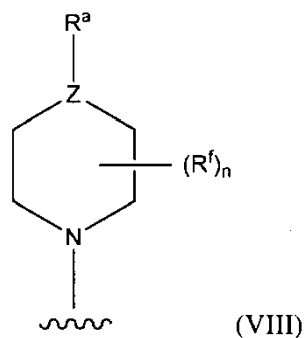
cuando Y<sup>2</sup> representa N, R<sup>2</sup> está ausente;

R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula (II) a (VIII)





5 o



10 en el que en las fórmulas (II) a (VIII), n es 0 o un número entero de 1 a 4, Z representa CH o N, R<sup>a</sup> representa halógeno, ciano, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> independientemente representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, y cada R<sup>f</sup> independientemente representa halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; y

15 R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[2] Un compuesto de acuerdo con el [1] anterior, en el que R<sup>1</sup> representa

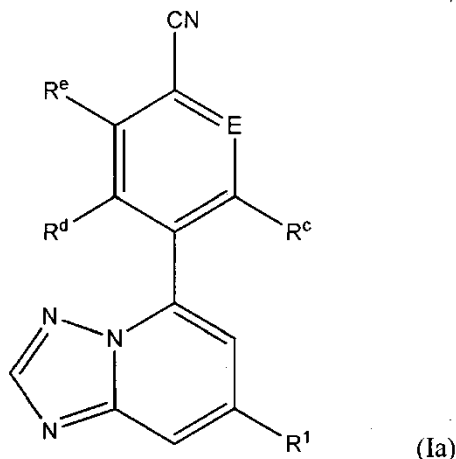
- 25 (i) hidrógeno,  
(ii) cloro,  
(iii) metilo,  
30 (iv) ciclopropilo,  
(v) metoximetilo,

- (vi) hidroximetilo,
- (vii)  $-OR^4$ ,
- 5 (viii)  $-SR^4$ ,
- (ix)  $-C(O)R^4$ ,
- (x)  $-C(O)OR^4$ ,
- 10 (xi)  $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$
- (xii)  $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$ ,
- 15 (xiii)  $-NHC(O)NHR^4$ ,
- (xiv)  $-NHSO_2R^4$
- (xv)  $-C(O)NR^5R^6$ ,
- 20 (xvi)  $-(CH_2)_mNR^5R^6$
- (xvii)  $-SO_2NR^5R^6$ , o
- 25 (xviii) un heterociclilo de 4 a 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno que está no sustituido o bien está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, alquilo  $C_1-C_4$ , alquilcarbonilo  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_2$ , ciclopropilo, alcoxicarbonilo  $C_1-C_4$ ,  $-(CH_2)_pNR^7R^8$  y  $C(O)NR^7R^8$ .
- 30 [3] Un compuesto de acuerdo con el [1] anterior, en el que  $R^1$  representa  $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$  o  $-(CH_2)_mNR^5R^6$  y m es 0.
- [4] Un compuesto de acuerdo con el [1], [2] o [3] anterior, en el que  $R^4$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$  (no sustituido, o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxi  $C_1-C_2$ , ciclopropilo, fenilo,  $NR^9R^{10}$ , oxetanilo, oxolanilo y oxanilo), cicloalquilo  $C_3-C_4$  (no sustituido, o sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, ciano y alquilo  $C_1-C_2$ ), fenilo, o un heterociclilo de 4 a 6 miembros (no sustituido, o sustituido con uno o dos grupos alquilo  $C_1-C_6$ ).
- 35 [5] Un compuesto de acuerdo con el [1], [2], [3] o [4] anterior, en el que  $R^5$  y  $R^6$  cada uno independientemente representan
- 40 (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo  $C_1$  a  $C_5$  (no sustituido, o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, metoxi, ciclopropilo,  $NR^{11}R^{12}$ , fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 4 a 6 miembros, estando cada uno de los sustituyentes arilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, oxo, metilo, metoxi, alcoxicarbonilo  $C_1-C_4$ , y fenilo),
- 45 (iii) metilcarbonilo,
- (iv) ciclopropilo,
- (v) fenilo,
- 50 (vi) heteroarilo de 5 a 6 miembros, o
- (vii) heterociclilo de 4 a 6 miembros,
- 55 estando cada uno de los grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo (grupos (v), (vi) y (vii) anteriores) opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, metoxi, y alquilcarbonilo  $C_1-C_2$ .
- 60 [6] Un compuesto de acuerdo con el [1], [2], [3], [4] o [5] anterior, en el que  $R^3$  representa un grupo de fórmula (II) o un grupo de fórmula (IV).
- 65

[7] Un compuesto de acuerdo con el [1], [2], [3], [4], [5] o [6] anterior, en el que R<sup>a</sup> representa ciano.

[8] Un compuesto de acuerdo con el [1], [2], [3], [4] o [5] anterior, en el que R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula (II) en la que R<sup>a</sup> representa ciano, R<sup>c</sup> representa metilo, y cada uno de R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> independientemente representa hidrógeno, flúor o metilo.

[9] Un compuesto de acuerdo con el [1] anterior de fórmula (Ia)



en la que R<sup>1</sup> representa NHC(O)R<sup>4</sup> o NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

E es un átomo de nitrógeno o CR<sup>b</sup>;

R<sup>5</sup> y R<sup>e</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o flúor;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metilo;

R<sup>4</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno representan un átomo de hidrógeno.

[10] Un compuesto de fórmula (I) como se define en el [1] anterior, que es:

5-(2,4-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;

5-(4-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;

4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo;

4-{7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;

2-fluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo;

2,6-difluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo;

3-fluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo;

3-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo;

5-(4-cloro-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;

2-cloro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo;

4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

5-(4-cloro-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;

2-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo;

- 6-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-3-carbonitrilo;  
 5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-2-carbonitrilo;  
 5 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il}benzonitrilo;  
 2-fluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il}benzonitrilo;  
 10 4-{6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 2-fluoro-4-{6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 5-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;  
 15 5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}pirimidin-2-carbonitrilo;  
 5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piracin-2-carbonitrilo;  
 2,3-difluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 20 3-fluoro-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-2-carbonitrilo;  
 4-metil-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-2-carbonitrilo;  
 25 3,5-dimetil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 6-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridacin-3-carbonitrilo;  
 6-metil-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-2-carbonitrilo;  
 30 2-fluoro-5-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 3-cloro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 35 3-metoxi-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 5-metil-6-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-3-carbonitrilo;  
 3-etil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 40 3-fluoro-5-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 3-amino-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 45 3-bromo-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 1-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piperidin-4-carbonitrilo;  
 4-[[7-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 50 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo;  
 ácido 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxílico;  
 55 4-{7-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 4-{7-(pirrolidin-1-carbonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 5-(4-cianofenil)-*N*-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida;  
 60 4-{7-[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 4-{7-(3-metilpirrolidin-1-carbonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 65 5-(4-cianofenil)-*N*-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida;

- N*-[2-(3-clorofenil)etil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
*N*-[2-(4-clorofenil)etil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
5 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(3-metoxifenil)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
*N*-(3-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
10 *N*-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
5-(4-cianofenil)-*N*-(6-metilpiridacin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
5-(4-cianofenil)-*N*-(2-metilpirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
15 *N*-[(3-clorofenil)metil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
*N*-[(4-clorofenil)metil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
20 5-(4-cianofenil)-*N*-[(3-metoxifenil)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
5-(4-cianofenil)-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
25 *N*-butil-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
5-(4-cianofenil)-*N*-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
5-(4-cianofenil)-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
30 3-([(5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]formamido)metil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;  
5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
35 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
5-(4-cianofenil)-*N*-(propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
5-(4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
40 5-(4-cianofenil)-*N*-(oxetan-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
5-(4-cianofenil)-*N*-(oxetan-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
45 5-(4-cianofenil)-*N*-(1-metilacetidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
5-(4-cianofenil)-*N*-(2-hidroxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;  
50 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
4-{7-[(ciclopropilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
4-{7-[(2-metoxietil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
55 4-{7-(etilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
4-{7-[(oxan-4-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
4-{7-[(oxolan-3-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
60 4-{7-[(2,2-difluoroetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
4-{7-[(oxetan-3-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
65 4-{7-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;

- 4-(7-[[3-(morfolin-4-il)propil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 4-{7-[(2-idroxi-2-metilpropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 5 4-{7-[(3-metoxipropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 10 4-(7-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 4-[7-(bencilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 4-(7-[[2-(fluorofenil)metil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 15 4-(7-[[3-(fluorofenil)metil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 4-(7-[[4-(fluorofenil)metil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 4-[7-(ciclopropilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 20 4-[7-(benciloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de *terc*-butilo;
- 25 N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;
- N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida;
- N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]benzamida;
- 30 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de *terc*-butilo;
- 2-fluoro-4-{7-[(oxetan-3-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 35 2-fluoro-4-{7-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-[[3-(metiloxetan-3-il)metil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-[[3-(feniloxetan-3-il)metil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 40 4-{7-[2-(dimetilamino)etoxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluorobenzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 45 2-fluoro-4-{7-(oxolan-2-ilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-(oxolan-3-ilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 50 2-fluoro-4-{7-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 55 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-N-metilacetamida;
- 2-fluoro-4-{7-(morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-(3-metoxiacetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 60 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;
- 4-[7-(3-metoxiacetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 65 4-(7-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;

- N-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;
- 4-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 5 6-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo;
- N-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de metilo;
- 10 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluorobenzonitrilo;
- 4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanosulfonamida;
- 15 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]bencenosulfonamida;
- 3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-1-fenilurea;
- 20 N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3-metoxipropanamida;
- N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-fenilacetamida;
- N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3,3,3-trifluoropropanamida;
- 25 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-metoxiacetamida;
- N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclobutanocarboxamida;
- N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-(oxan-4-il)acetamida;
- 30 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-metilciclopropano-1-carboxamida;
- N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-(piperidin-1-il)acetamida;
- 35 (2*S*)-N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxolano-2-carboxamida;
- (2*R*)-N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxolano-2-carboxamida;
- N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-(dimetilamino)acetamida;
- 40 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxolano-3-carboxamida;
- N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
- 45 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxano-3-carboxamida;
- N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-4-metiloxano-4-carboxamida;
- N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3-metiloxetano-3-carboxamida;
- 50 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxetano-3-carboxamida;
- N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida;
- 55 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-ciclopropilacetamida;
- N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-metoxi-2-metilpropanamida;
- 1-ciano-N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropano-1-carboxamida;
- 60 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3-fluorociclobutano-1-carboxamida;
- N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-(oxetan-3-il)acetamida;
- 65 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il] ciclopropanocarboxamida;

- N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3,3,3-trifluoropropanamida;
- 4-[7-(bencilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 5 5-(4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-sulfonamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-sulfonamida;
- 10 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-sulfonamida;
- 2-(acetidin-1-il)-*N*-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;
- 4-{7-amino-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 15 5-(4-etinilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina;
- 4-(7-[(propan-2-il)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-(7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 20 4-(7-[(oxetan-3-il)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-(7-[(oxetan-3-ilmetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 25 4-(7-[(2,2-difluoroetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-[7-[(3-clorofenil)metil]amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-(7-[(ciclopropilmetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 30 4-[7-[(3-metoxifenil)metil]amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(3-metoxiacetidin-1-il)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 35 4-(7-[(oxolan-3-il)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-(7-[(oxolan-3-ilmetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 40 4-{7-[(ciclopropilamino)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de ciclopropilmetilo;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de 2-metoxietilo;
- 45 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de 3-(dimetilamino)propilo;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de 2-(dimetilamino)etilo;
- 50 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de oxolan-3-ilo;
- 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo;
- 55 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-fluorobenzonitrilo;
- 4,6-dimetil-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]pirimidin-2-carbonitrilo;
- 5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;
- 60 5-(4-cloro-3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina;
- 2-fluoro-4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 65 4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo;

- 3-fluoro-4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 4-{7-idroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 5 2-fluoro-4-{7-idroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;  
 10 4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}piperacina-1-carbonitrilo;  
 3,5-difluoro-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 2-fluoro-3-metil-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 15 4-{7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
*N*-{[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]metil}acetamida;  
*N*-{[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]metil}ciclopropanocarboxamida;  
 20 4-{6-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 cloridrato de 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo;  
 25 5-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;  
 4-{7-(piperacina-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 4-{7-(4-acetilpiperacina-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 30 4-{7-[(2,3-dihidroxiopropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo;  
*N*-[5-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;  
 35 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2,3-difluorobenzonitrilo;  
 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;  
*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]formamida;  
 40 6-amino-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}piridin-2-carbonitrilo;  
*N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-idroxiacetamida;  
 45 *N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropanamida;  
*N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-idroxi-2-metilpropanamida;  
*N*-[5-(6-ciano-2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;  
 50 *N*-[5-(4-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de *terc*-butilo;  
*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxetano-2-carboxamida;  
 55 *N*-[5-(4-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;  
*N*-[5-(4-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida;  
 3-fluoro-4-{7-[(2-metoxietil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 60 *N*-[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;  
 5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-4-metilpiridin-2-carbonitrilo;  
 65 4-{7-idroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo;

N-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida;

5-{7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;

5 3-metil-4-{7-[2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;

N-[5-(6-ciano-2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il] ciclopropanocarboxamida;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-3,5-difluorobenzonitrilo;

10 N-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-3-clorobenzonitrilo;

15 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-2,3-difluorobenzonitrilo;

N-[5-(2-cloro-4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]acetamida; o

20 N-[5-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[11] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el [1] anterior, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más de otros agentes terapéuticos.

[12] La composición farmacéutica del [11] anterior, que es un inhibidor de PHD.

30 [13] La composición farmacéutica del [11] anterior, que es un agente para el tratamiento de lesión renal aguda, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio o arteriopatía periférica.

[14] Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el [1] anterior, para su uso en tratamiento.

35 [15] Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el [1] anterior, para su uso en el tratamiento de lesión renal aguda, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio o arteriopatía periférica. En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "tratamiento" también incluye "profilaxis" a menos que existan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar en consecuencia.

45 Se espera que la profilaxis sea en particular pertinente para el tratamiento de personas que han padecido un episodio previo de, o de otro modo se consideran en riesgo de, el trastorno o afección en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar un trastorno o afección particular en general incluyen las que tienen antecedentes familiares del trastorno o afección, o las que se han identificado por cribado o pruebas genéticas que son en particular susceptibles de desarrollar el trastorno o afección o las que están en la fase prodrómica de un trastorno.

50 Los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" incluyen la mejora de las afecciones descritas en el presente documento. Los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" incluyen todos los procesos que proporcionan ralentización, interrupción, parada, control o detención del estado o progresión de las afecciones descritas en el presente documento, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas o una cura de la afección. Los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" están destinados a incluir tratamiento terapéutico así como profiláctico de dichas afecciones.

55 Como se usa en el presente documento, los términos "afección", "trastorno" y "enfermedad" se refieren a cualquier estado perjudicial o anómalo. El término "afecciones asociadas con el factor inducible por hipoxia y/u otras alteraciones inducidas por hipoxia independientes de HIF" incluye afecciones, trastornos y enfermedades en los que la inhibición de PHD, en particular PHD1, proporciona un beneficio terapéutico, tal como afecciones hipóxicas o isquémicas, de las que sus ejemplos incluyen:

60 (1) **Trastornos cardiovasculares y metabólicos:** apoplejía; infarto de miocardio incluyendo infarto de miocardio agudo; insuficiencia cardíaca congestiva; aterosclerosis; insuficiencia venosa crónica; cirrosis cardíaca; diabetes; insuficiencia cardíaca aguda descompensada; insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio; arteriopatía periférica; y arteriopatía oclusiva;

65 (2) **Trastornos hemáticos:** anemia;

(3) **Trastornos pulmonares:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; embolia pulmonar; mal de montaña; insuficiencia respiratoria aguda; y enfermedad pulmonar intersticial (ILD) incluyendo ILD idiopática, tal como fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial inespecífica, neumonía organizada criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con bronquiolitis respiratoria, neumonía intersticial aguda o neumonía intersticial linfóide;

(4) **Trastornos hepáticos:** insuficiencia renal aguda; lesión renal aguda; insuficiencia renal crónica; y lesión por isquemia-reperfusión renal;

(5) **Cáncer:** leucemia (leucemia mielógena crónica y leucemia linfocítica crónica); cáncer de mama; cáncer genitourinario; cáncer de piel; cáncer de hueso; cáncer de próstata; cáncer de hígado; cáncer cerebral; cáncer de laringe, vesícula biliar, recto, paratiroideo, tiroideo, suprarrenal, tejido neuronal, vejiga, cabeza, cuello, estómago, bronquios, y riñones; carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, carcinoma de piel metastásico, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, reticulosarcoma, y sarcoma de Kaposi; mieloma, tumor de células gigantes, insulinooma, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos; tumor de células pilosas, adenoma, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales, tumor de nervio corneal hiperplásico, tumor asociado a hábito marfanoide, tumor de Wilm, seminoma, tumor ovárico, tumor de leiomioma, displasia cervical, neuroblastoma, retinoblastoma, síndrome mielodisplásico, rhabdomyosarcoma, astrocitoma, linfoma no hodgkiniano, hipercalcemia maligna, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, glioma, linfomas, y melanomas malignos; y

(6) **Trastornos hepáticos:** lesión por isquemia-reperfusión hepática.

El compuesto puede ser útil para prevenir o tratar, por ejemplo, dichas enfermedades como cardiopatías (hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda e insuficiencia cardíaca crónica incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, angina, miocarditis, arritmia, taquicardia, infarto de miocardio, etc.), isquemia miocárdica, insuficiencia venosa, transición tras infarto de miocardio a insuficiencia cardíaca, hipertensión, cardiopatía pulmonar, arterioesclerosis incluyendo aterosclerosis (aneurisma, arterioesclerosis coronaria, arterioesclerosis cerebral, arterioesclerosis periférica, etc.), intervención (angioplastia coronaria percutánea, colocación de endoprótesis vascular, angioscopia coronaria, ultrasonido intravascular, tratamiento trombolítico coronario, etc.) y engrosamiento vascular/oclusión/daños orgánicos relacionados con trasplante cardíaco, reoclusión/reestenosis vascular después de revascularización quirúrgica, enfermedades respiratorias (síndrome EPOC, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombo pulmonar/embolia pulmonar, etc.), trastornos óseos (trastornos óseos no metabólicos tales como fractura ósea, refractura, malformación ósea/espondilitis anquilosante, osteosarcoma, mieloma, disostosis y escoliosis, defecto óseo, osteoporosis, osteomalacia, raquitismo, osteítis fibrosis, osteodistrofia renal, enfermedad ósea de Paget, mielitis con rigidez, artritis reumatoide crónica, gonartrosis y destrucción de tejido articular en trastornos similares de los mismos, etc.), enfermedades inflamatorias (retinopatía, nefropatía, daño nervioso, artritis tal como artritis reumatoide crónica, osteoartritis, mielitis y periostitis reumatoide, inflamación después de cirugía/traumatismo, reducción de distensión, faringitis, cistitis, dermatitis atópica, enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, meningitis, enfermedades oculares inflamatorias, enfermedades pulmonares inflamatorias tales como neumonía, silicosis, sarcoidosis pulmonar y tuberculosis pulmonar, etc.), enfermedades alérgicas (rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, alergia al polen, anafilaxis, etc.), drogodependencia, enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, sida encefalopatía, etc.), daño del sistema nervioso central (trastornos tales como hemorragia cerebral e infarto cerebral y secuelas y complicaciones de los mismos, traumatismo craneal, daño medular, edema cerebral, etc.), demencia, alteración de la memoria, alteración del conocimiento, amnesia, síntomas de ansiedad, síntomas nerviosos, afección desagradable, trastornos mentales (depresión, epilepsia, adicción al alcohol, etc.), trastorno circulatorio periférico isquémico, trombosis venosa profunda, trastorno circulatorio periférico oclusivo, arterioesclerosis obliterante (ASO), tromboangitis oclusiva, diabetes (diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1,5 (LADA (diabetes autoinmunitaria latente en adultos)), diabetes de embarazo, diabetes con alteración de secreción de insulina, diabetes por obesidad, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), IFG (alteración de glucosa en ayunas), IFG (glucemia alterada en ayunas), etc.), complicaciones diabéticas (daño nervioso, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmótico, enfermedades infecciosas (infección respiratoria, infección urinaria, infección del tubo digestivo, infección del tejido blando y piel, infección en extremidades inferiores, etc.), gangrena diabética, xerostomía, deterioro auditivo, daño cerebrovascular, trastorno circulatorio periférico, etc.), incontinencia urinaria, trastornos metabólicos/nutricionales (obesidad (por ejemplo, mastocitosis maligna, obesidad exógena, obesidad hiperinsulinar, obesidad hiperplásmica, adiposidad hipofisaria, obesidad hipoplásica, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad del tren superior, obesidad alimentaria, obesidad hipogonadal, mastocitosis sistémica, obesidad simple, obesidad central, etc.), hiperfagia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, tolerancia alterada a la glucosa, etc.), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome de obesidad visceral, disfunción sexual masculina o femenina, daño cerebrovascular (daño cerebrovascular asintomático, accidente isquémico cerebral transitorio, apoplejía, demencia cerebrovascular, encefalopatía hipertensiva, infarto cerebral, etc.), edema cerebral, trastorno circulatorio cerebral, recidiva y secuelas de daños cerebrovasculares (síntomas neurológicos, síntomas mentales, síntomas subjetivos, alteración de las actividades de la vida normal, etc.), enfermedades hepáticas (nefritis,

glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, microangiopatía trombótica, nefropatía diabética, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, complicaciones de diálisis, daño orgánico incluyendo nefropatía por irradiación, etc.), trastornos oculares (glaucoma, hipertensión ocular, etc.), trombosis, insuficiencia multiorgánica, disfunción endotelial, otras enfermedades circulatorias (trastornos circulatorios cerebrales isquémicos, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Buerger, etc.), enfermedades pulmonares oclusivas crónicas, neumonía intersticial, neumonía neumocistósica, trastornos del tejido conjuntivo (por ejemplo, eritematoso sistémico, escleroderma, poliarteritis, etc.), trastornos hepáticos (hepatitis y cirrosis incluyendo tipos crónicos, etc.), trastornos digestivos (gastritis, úlcera gástrica, cáncer gástrico, trastorno tras cirugía gástrica, mala digestión, úlcera esofágica, pancreatitis, pólipo de colon, colestiasis, problema hemorroidal, rotura varicosa esofágica y gástrica, etc.), trastornos hemáticos/hematopoyéticos (eritrocitosis, púrpura vascular, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome de coagulación intravascular diseminado, mielosis múltiple, etc.), tumor sólido, tumores (melanoma maligno, linfoma maligno, órganos digestivos (por ejemplo, estómago, intestino, etc.) cánceres, etc.), cánceres y caquexia asociada con los mismos, metástasis cancerosas, trastornos endocrinos (enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, feocromocitoma, aldosteronismo primario, etc.), enfermedades urológicas/genitales masculinas (cistitis, hiperplasia prostática, cáncer de próstata, enfermedades de transmisión sexual, etc.), trastornos ginecológicos (trastornos menopáusicos, toxemia de embarazo, endometriosis, mioma uterino, enfermedades ováricas, enfermedades de las glándulas mamarias, enfermedades de transmisión sexual, etc.), enfermedades infecciosas (enfermedades infecciosas víricas de, por ejemplo, citomegalovirus, virus de la gripe y herpesvirus, rickettsiosis infecciosas, enfermedades infecciosas bacterianas, etc.), toxemia (septicemia, choque septicémico, choque endotóxico, septicemia por gramnegativos, síndrome del choque tóxico, etc.), enfermedades cutáneas (queloide, hemangioma, psoriasis, etc.).

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto de la invención, si se inhala, puede estar en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g/kg}$ ) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g/kg}$ ). De forma alternativa, si el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosificación diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g/kg}$ ) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal ( $\text{mg/kg}$ ).

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar solos pero en general se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal (ingrediente activo) de fórmula (I) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en el presente documento, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención todavía proporciona además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en el presente documento con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Los adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la invención son los empleados convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica, e incluyen, pero no se limitan a, glúcidos, alcoholes de glúcidos, almidones, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicerina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, inhalación por pulverización, por vía rectal, por vía nasal, por vía oral, por vía vaginal o por medio de un parche implantado. La administración oral es preferente. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener cualquier adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. La suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas

conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como solución en 1,3-butanodiol. Entre los diluyentes y disolventes aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un dispersante o diluyente alcohol de cadena larga.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos y soluciones y suspensiones acuosas. Estas formas de dosificación se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente, también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir determinados agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración por vía rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el ingrediente activo. Dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por inhalación o aerosol nasal. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarburos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente de un 0,05 a un 99 % en peso (porcentaje en peso), más preferentemente de un 0,05 a un 80 % en peso, todavía más preferentemente de un 0,10 a un 70 % en peso, e incluso más preferentemente de un 0,10 a un 50 % en peso, de ingrediente activo, basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.

Los compuestos de la invención (es decir, compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también se pueden administrar conjuntamente con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriores.

Por lo tanto, la invención se refiere además a politerapias en las que un compuesto de la invención o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención se administra con otro agente o agentes terapéuticos para el tratamiento de una o más de las afecciones indicadas previamente. Dichos agentes terapéuticos se pueden seleccionar de los siguientes:

(i) antagonistas de los receptores de la angiotensina II tales como candesartán, losartán, valsartán, irbesartán, telmisartán, olmisartán o acilsartán;

(ii) diuréticos;

(iii) inhibidores de ACE y renina;

(iv) antagonistas de receptores alfa adrenérgicos; y

(v) vasodilatadores.

Dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito en el presente documento y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de intervalos de dosificación aprobados.

La presente invención se explicará además ahora por referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos, en los que los reactivos y materiales de partida usados están disponibles de proveedores comerciales o se preparan por medio de procedimientos de la literatura.

Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) a 400 MHz o 300 MHz como se establece y a 300,3 K a menos que se establezca de otro modo; es informa de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en partes por millón. Se registraron espectros usando un instrumento Bruker 400 AVANCE equipado con una sonda de 5 mm BBFO con el instrumento controlado por el programa informático Bruker TopSpin 2.1, o por un instrumento Bruker 400 AVANCE-III equipado con una sonda de 5 mm BBFO con el instrumento controlado por el programa informático Bruker TopSpin 3.0, o por un instrumento Bruker 300MHz AVANCE II equipado con una sonda de 5 mm DUL con el instrumento controlado por el programa informático Bruker TopSpin 1.3.

Se evaluó la pureza usando uno o más de los siguientes:

- UPLC con detección UV (matriz de fotodiodos) sobre un amplio intervalo de longitudes de onda, normalmente 220-450 nm, usando un sistema Waters Acquity UPLC equipado con columnas Acquity UPLC BEH o HSS C18 (2,1 mm id x 50 mm largo) operada a 50 o 60 °C. Las fases móviles típicamente consistieron en acetonitrilo o metanol mezclado con agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % o bien amoníaco al 0,025 %. Se registraron espectros de masas con un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters SQD usando ionización a presión atmosférica.

- UPLC con detección UV (matriz de fotodiodos) sobre un amplio intervalo de longitudes de onda, normalmente 200-500 nm, usando un sistema Waters Acquity H-Class UPLC controlado por el programa informático Empower-2. Se registraron espectros de masas con un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters SQD usando ionización con electropulverización. La fase móvil consistió en acetato de amonio 5 mM o ácido fórmico al 0,1 % en agua y acetonitrilo usando columnas Acquity UPLC BEH o HSS C18 (2,1 mm id x 50 mm largo).

- CLEM con detección UV (matriz de fotodiodos) sobre un amplio intervalo de longitudes de onda, normalmente 200-500 nm y también se observó la detección a una longitud de onda de 260 nm y ancho de banda 80, usando un sistema Shimadzu Nexera LCMS-2020 controlado por el programa informático Lab Solution. Se registraron espectros de masas con un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple usando ionización con electropulverización. La fase móvil consistió en acetato de amonio 20 mM mezclado con agua y metanol usando la columna Waters X-bridge (C18, 5  $\mu$ m, 4,6 mm id X 150 mm).

- CLEM con detección UV (matriz de fotodiodos) sobre un amplio intervalo de longitudes de onda, normalmente 200-500 nm, usando el sistema Waters ZQ-2000 controlado por el programa informático Empower-1. Se registraron espectros de masas con un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters ZQ usando ionización con electropulverización. Las fases móviles consistieron en amoníaco al 0,1 % mezclado con agua y acetonitrilo usando la columna Waters X-bridge (C18, 5  $\mu$ m, 4,6 mm id X 150 mm).

Los compuestos se purificaron usando cromatografía en fase normal en sílice, usando cartuchos Biotage o Isolute KP-Silo o cartuchos Kinesis Telos Silica, o en sílice básica, usando cartuchos Biotage o Isolute KP-NH, o por métodos cromatográficos en fase inversa, usando cartuchos Biotage o Isolute KP-C18-HS o por cartuchos SCX-2 o Strata Catch&Release, o por HPLC preparativa.

Se realizó la HPLC preparativa usando uno o más de los siguientes:

- Sistema Agilent Technologies 1100 Series o un sistema Waters Autopurification LC/MS usando típicamente columnas C18 Waters 19 mm id x 250 mm largo tales como materiales XBridge o SunFire de 5  $\mu$ m a t.a.

- Sistema Shimadzu Preparative HPLC usando típicamente columnas C18 19 mm id x 150 mm largo, de 5  $\mu$ m o columnas C8 20 mm id x 250 mm largo, de 5  $\mu$ m, materiales a t.a.

Se controló el sistema Shimadzu Preparative HPLC por el programa informático CL-Solution. Las fases móviles consistieron típicamente en acetonitrilo o metanol mezclado con agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % o bien amoníaco al 0,1 %, a menos que se establezca de otro modo.

t.a. en los siguientes ejemplos quiere decir que la temperatura varía de 20 °C a 25 °C.

## Abreviaturas

|         |                      |
|---------|----------------------|
| Ac      | acetilo              |
| AcOH    | ácido acético        |
| ap.     | aparente (espectral) |
| ac      | acuoso               |
| Bn, Bzl | bencilo              |

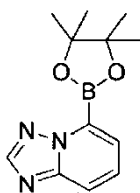
|    |                                 |                                                                            |
|----|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|    | BOC, Boc                        | <i>tert</i> -butoxicarbonilo                                               |
|    | pe                              | punto de ebullición,                                                       |
| 5  | a.                              | ancho (espectral)                                                          |
|    | Bu, <i>n</i> -Bu                | butilo normal (primario)                                                   |
| 10 | <i>t</i> -Bu                    | <i>tert</i> -butilo                                                        |
|    | Bz                              | benzoilo                                                                   |
|    | CBZ, Cbz                        | benciloxicarbonilo                                                         |
| 15 | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | diclorometano deuterado                                                    |
|    | CDCl <sub>3</sub>               | cloroformo deuterado                                                       |
| 20 | CD <sub>3</sub> CN              | acetonitrilo deuterado                                                     |
|    | <i>m</i> -CPBA                  | ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico                                     |
|    | Cy                              | ciclohexilo                                                                |
| 25 | δ                               | desplazamiento químico en ppm en campo bajo de tetrametilsilano            |
|    | d                               | día(s); doblete (espectral);                                               |
| 30 | dba                             | dibencilidenacetona                                                        |
|    | DCM                             | diclorometano                                                              |
|    | DCM- <i>d</i> <sub>2</sub>      | diclorometano deuterado                                                    |
| 35 | DIAD                            | azodicarboxilato de diisopropilo                                           |
|    | dioxano                         | 1,4-dioxano                                                                |
| 40 | DIPEA                           | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina                                           |
|    | DMA                             | dimetilacetamida                                                           |
|    | DMF                             | dimetilformamida                                                           |
| 45 | DMF-DMA                         | <i>N,N</i> -dimetilformamida-dimetilacetal                                 |
|    | DMSO                            | dimetilsulfóxido                                                           |
| 50 | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>     | dimetilsulfóxido perdeuterado                                              |
|    | DPPA                            | difenilfosforilacida                                                       |
|    | dppf                            | 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno                                         |
| 55 | reactivo de Eaton               | solución de pentóxido de fósforo al 7,7 % en peso en ácido metanosulfónico |
|    | ES                              | electropulverización                                                       |
| 60 | Et                              | etilo                                                                      |
|    | EtOAc                           | acetato de etilo                                                           |
|    | EtOH                            | etanol                                                                     |
| 65 | h                               | hora(s)                                                                    |

|    |                                |                                                                                                                  |
|----|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | HATU                           | hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i> ]piridinio |
|    | HBTU                           | hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)uronio                        |
| 5  | HPLC                           | cromatografía de líquidos de alto rendimiento                                                                    |
|    | Hz                             | hercio                                                                                                           |
|    | IPA                            | alcohol <i>iso</i> -propílico                                                                                    |
| 10 | l                              | litro(s)                                                                                                         |
|    | LDA                            | diisopropilamida de litio                                                                                        |
| 15 | μ                              | micro                                                                                                            |
|    | m                              | multiplete (espectral); metro(s); mili                                                                           |
|    | M                              | molar (moles por litro); mega                                                                                    |
| 20 | Me                             | metilo                                                                                                           |
|    | MeOH                           | metanol                                                                                                          |
| 25 | Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> | metanol deuterado                                                                                                |
|    | mg                             | miligramo                                                                                                        |
|    | min                            | minuto(s); mínimo                                                                                                |
| 30 | ml                             | mililitro                                                                                                        |
|    | mmol                           | milimoles                                                                                                        |
| 35 | mmolar                         | milimolar (milimoles por litro, mM)                                                                              |
|    | mol                            | mol(es); molecular (por ejemplo, en mol. peso)                                                                   |
|    | pf                             | punto de fusión                                                                                                  |
| 40 | Ms, mesilo                     | metilsulfonilo                                                                                                   |
|    | EM                             | espectrometría de masas                                                                                          |
| 45 | MTBE                           | éter metil- <i>terc</i> -butílico                                                                                |
|    | MW                             | peso molecular                                                                                                   |
|    | <i>m/z</i>                     | proporción masa-carga                                                                                            |
| 50 | NaHMDS                         | hexametildisilazano de sodio                                                                                     |
|    | NBS                            | <i>N</i> -bromosuccinimida                                                                                       |
| 55 | NCS                            | <i>N</i> -clorosuccinimida                                                                                       |
|    | nm                             | nanómetro(s)                                                                                                     |
|    | NMP                            | <i>N</i> -metilpirrolidona                                                                                       |
| 60 | RMN                            | resonancia magnética nuclear                                                                                     |
|    | [(Cinamil)PdCl] <sub>2</sub>   | Bis[cloruro de (cinamil)paladio(II)]                                                                             |
| 65 | osc.                           | pico oscuro (espectral)                                                                                          |

|    |                    |                                                        |
|----|--------------------|--------------------------------------------------------|
|    | gasolina           | intervalo de ebullición de éter de petróleo 40-60 °C   |
|    | Ph                 | fenilo                                                 |
| 5  | Separador de fases | Separador de fases Biotage (Part. n.º 120-1908-F)      |
|    | PMB                | <i>p</i> -metoxibencilo                                |
| 10 | ppm                | part(es) por millón                                    |
|    | ppt                | precipitado                                            |
|    | Pr, <i>n</i> -Pr   | propan-1-ilo                                           |
| 15 | <i>i</i> Pr        | isopropilo                                             |
|    | PTFE               | politetrafluoroetileno                                 |
| 20 | q                  | cuartete (espectral)                                   |
|    | t.a.               | temperatura ambiente                                   |
|    | s                  | singlete (espectral); segundo(s)                       |
| 25 | sat.               | saturado                                               |
|    | SCX                | resina de intercambio catiónico fuerte                 |
| 30 | STAB               | triacetoxiborohidruro de sodio                         |
|    | t                  | tripleto (espectral)                                   |
|    | <i>t</i>           | tiempo; temperatura en unidades de grados Celsius (°C) |
| 35 | TEA                | trietilamina                                           |
|    | Tf, trifilo        | trifluorometanosulfonilo                               |
| 40 | TFA                | ácido trifluoroacético                                 |
|    | TFAA               | anhídrido trifluoroacético                             |
|    | THF                | tetrahidrofurano                                       |
| 45 | tlc                | cromatografía en capa fina                             |
|    | TMEDA              | <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-1,2-etilendiamina         |
| 50 | TMS                | trimetilsililo                                         |
|    | Ts, tosilo         | <i>para</i> -toluensulfonilo                           |
|    | UV                 | ultravioleta                                           |
| 55 | Xantfos            | 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno             |
|    | X-Phos             | 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo    |

### **1. Intermedios**

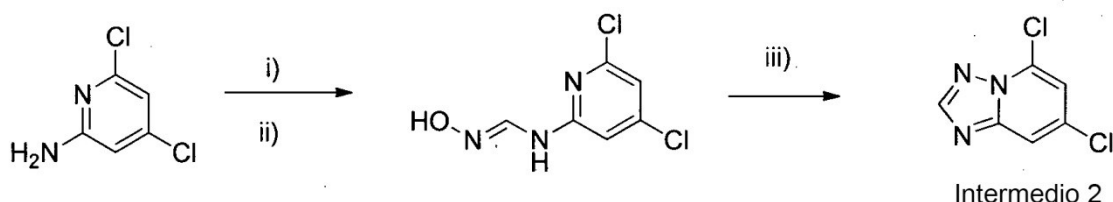
60 **Intermedio 1** 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina



Una solución agitada de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (CAS 143329-58-2, 0,25 g, 1,262 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,401 g, 1,578 mmol) y acetato de potasio (0,248 g, 2,52 mmol) en DMF seco (6,31 ml) se evacuó y se purgó con nitrógeno. A esto se le añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,052 g, 0,063 mmol). Se calentó la reacción a 100 °C en nitrógeno durante 20 h. Se diluyó la reacción con EtOAc y se filtró a través de Celite. Se lavó el Celite con EtOAc y se concentró el filtrado para dar un aceite marrón. A continuación esto se llevó a la siguiente fase sin purificación.

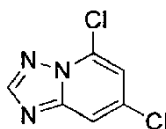
EM ES<sup>+</sup>: 246

### Esquema 1



Reactivos: i) DMF-DMA, IPA ii) NH<sub>2</sub>OH.HCl, MeOH iii) Reactivo de Eaton

### Intermedio 2 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina



#### Etapas 1:

Se añadió DMF-DMA (5,13 ml, 38,3 mmol) a una solución de 4,6-dicloropiridin-2-amina (CAS 116632-24-7, 5 g, 30,7 mmol) en EtOH (150 ml). Se calentó la reacción hasta 85 °C durante 75 min. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta t.a. a continuación se retiró el disolvente a vacío para dar (*E*)-*N'*-(4,6-dicloropiridin-2-il)-*N,N*-dimetilmetanimidamida como un aceite marrón que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

#### Etapas 2:

Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,99 g, 43,0 mmol) a una solución de (*E*)-*N'*-(4,6-dicloropiridin-2-il)-*N,N*-dimetilmetanimidamida (6,70 g, 30,7 mmol) en MeOH (133 ml) en nitrógeno. Se agitó la reacción a t.a. durante 1 h y a continuación se concentró a vacío. Se trituró el residuo con agua y se recogió el sólido por filtración, lavando con agua. Se secó el sólido a vacío durante la noche para dar (*E*)-*N*-(4,6-dicloropiridin-2-il)-*N'*-hidroximetanimidamida.

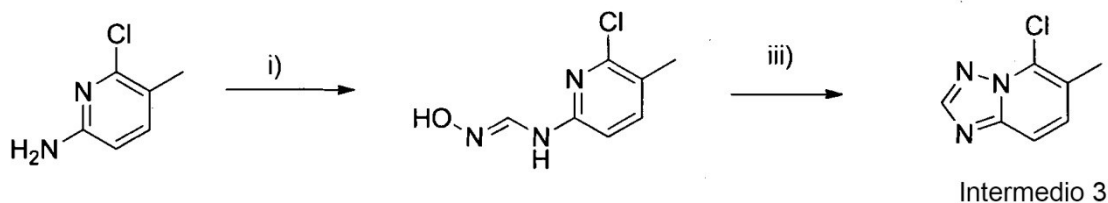
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,13 (s, 2 H) 7,68 (d, *J* = 10 Hz, 1 H) 9,89 (d, *J* = 10 Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H)

#### Etapas 3:

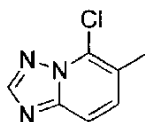
Se combinaron (*E*)-*N*-(4,6-dicloropiridin-2-il)-*N'*-hidroximetanimidamida (6,12 g, 29,7 mmol) y reactivo de Eaton (30 ml) y se calentó hasta 105 °C durante 20 min. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta t.a., se diluyó con agua helada y se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido hasta pH 8. Se extrajo la solución resultante dos veces con EtOAc, y se combinaron las capas orgánicas y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró para dar un sólido marrón. Se cristalizó el sólido a partir de MTBE para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,76 (d, *J* = 2 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J* = 2 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 188

**Esquema 2**

Reactivos: i) DMF-DMA, IPA después  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  ii) TFAA

**Intermedio 3 5-cloro-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina****Etapas 1:**

Se trató una solución de 6-cloro-5-metilpiridin-2-amina (CAS 442129-37-5, 1 g, 7,01 mmol) en IPA (10 ml) con DMF-DMA (1,315 ml, 9,82 mmol). Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 2 h. Se retiró la reacción del calor, se trató con clorhidrato de hidroxilamina (0,682 g, 9,82 mmol) y se calentó hasta 50 °C durante 2 h. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina) para dar *N'*-(6-cloro-5-metilpiridin-2-il)-*N*-hidroximetanimidamida.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,20 (s, 3 H) 6,91 - 7,03 (m, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 9,43 - 9,53 (m, 1 H) 10,17 (s, 1 H)

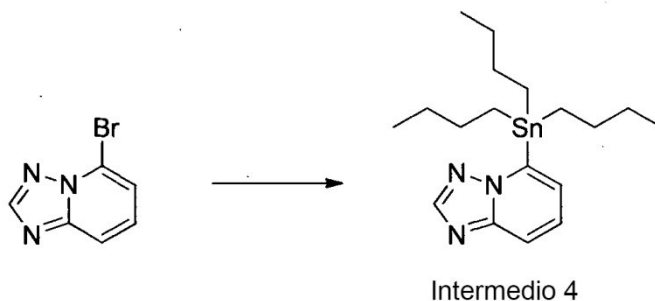
EM  $\text{ES}^+$ : 186

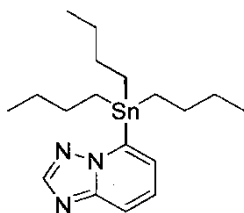
**Etapas 2:**

Se trató una suspensión de *N'*-(6-cloro-5-metilpiridin-2-il)-*N*-hidroximetanimidamida (0,5 g, 2,69 mmol) en THF (7 ml) con TFAA (0,419 ml, 2,96 mmol) y se calentó hasta 40 °C durante 2,5 h. Se enfrió la reacción hasta t.a., se desactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. y se extrajo con EtOAc (x2). Se combinaron las fases orgánicas, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40 % en gasolina en sílice) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,46 (s, 3 H) 7,65 - 7,75 (m, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 1 H) 8,55 (s, 1 H)

EM  $\text{ES}^+$ : 168

**Esquema 3****Intermedio 4 5-(tributilestannil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**

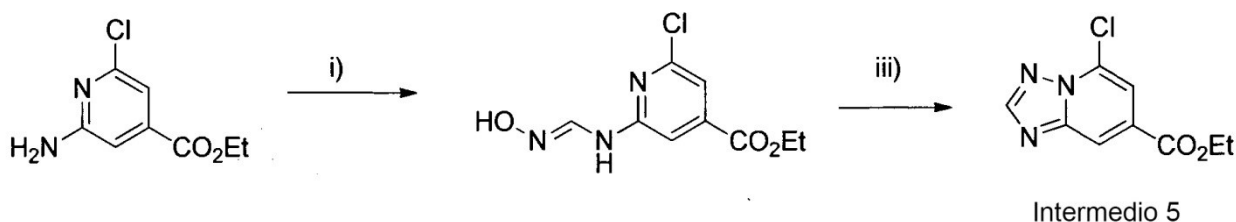


A una solución agitada de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (CAS 143329-58-2, 2 g, 10,1 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió n-BuLi [2,5 M en hexanos] (4,85 ml, 12,1 mmol) gota a gota durante 5 min. Se agitó la reacción a -78 °C durante 20 min. A la mezcla de reacción agitada se le añadió cloruro de tri-n-butilestano (3,29 ml, 12,1 mmol) durante 5 min por medio de adición por jeringuilla. Se agitó la reacción a -78 °C durante 45 min adicionales. Se desactivó la reacción a -78 °C con NaHCO<sub>3</sub> sat. (ac.). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se absorbió el producto bruto en tierra de diatomeas y se purificó por cromatografía en columna en sílice básico (EtOAc al 0-20 %/gasolina) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,75 - 0,90 (m, 9 H) 1,19 - 1,33 (m, 12 H) 1,45 - 1,63 (m, 6 H) 7,11 - 7,22 (m, 1 H) 7,50 - 7,63 (m, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 1 H) 8,46 (s, 1 H)

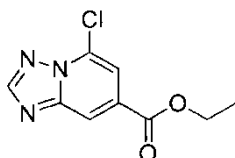
EM ES<sup>+</sup>: 410

#### Esquema 4



Reactivos: i) DMF-DMA, IPA después NH<sub>2</sub>OH.HCl ii) TFAA

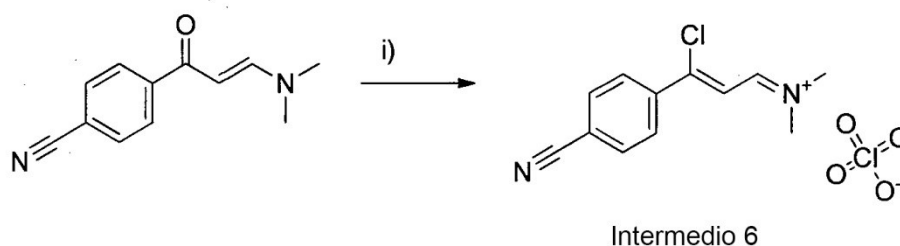
#### Intermedio 5 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de etilo



Se preparó como se describe para 5-cloro-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 3**) a partir de 2-amino-6-cloropiridin-4-carboxilato de etilo (CAS 28056-05-5) para dar el compuesto del título.

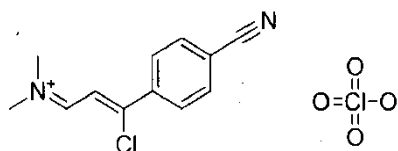
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 - 1,44 (m, 3 H) 4,34 - 4,45 (m, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 226

**Esquema 5**

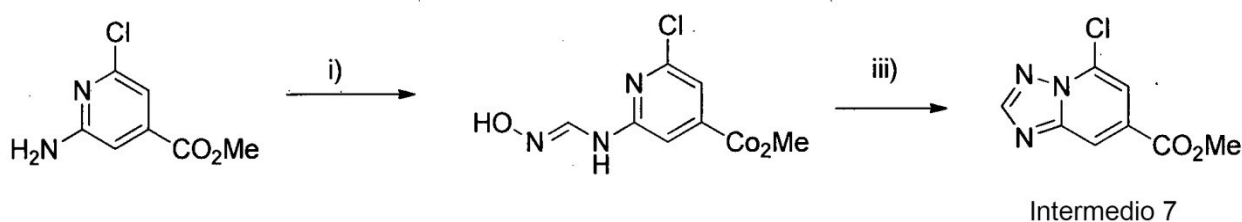
Reactivos: i)  $\text{POCl}_3$ , DCM

**Intermedio 6** perclorato de [(2Z)-3-cloro-3-(4-cianofenil)prop-2-en-1-iliden]dimetilazanio



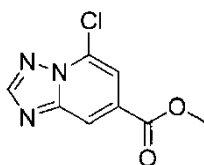
Se añadió  $\text{POCl}_3$  (0,512 ml, 5,49 mmol) lentamente a una solución de 4-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iliden]benzonitrilo (CAS 96604-38-5, 1,1 g, 5,49 mmol) en DCM (5,5 ml) a 0 °C en nitrógeno. Se agitó la reacción a t.a. durante 6 h. Se vertió la mezcla de reacción en una solución helada de perclorato de litio (1,753 g, 16,48 mmol) en agua (14 ml) y se recogió el sólido formado por filtración, después se lavó con agua y éter dietílico frío para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,70 (s, 3H) 3,81 (s, 3 H) 7,81 - 7,89 (m, 1 H) 8,07 - 8,15 (m, 2 H) 8,20 - 8,29 (m, 2 H) 9,01 - 9,09 (m, 1 H)

**Esquema 6**

Reactivos: i) DMF-DMA, IPA después  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  ii) TFAA

**Intermedio 7** 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo

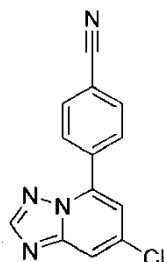


Se preparó como se describe para 5-cloro-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 3**) a partir de 2-amino-6-cloropiridin-4-carboxilato de metilo (CAS 1005508-80-4) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,95 (s, 3 H) 7,80 - 7,85 (m, 1 H) 8,37 - 8,44 (m, 1 H) 8,81 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 212

**Intermedio 8** 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo

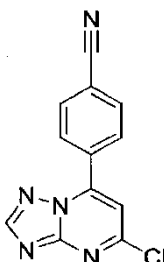


Se desgasificó una suspensión de 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 2**, 1,5 g, 7,98 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (CAS 126747-14-6, 1,231 g, 8,38 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,292 g, 0,399 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,888 g, 8,38 mmol) en dioxano (22 ml) y agua (4,4 ml) se desgasificó y se rellenó con N<sub>2</sub>. Se calentó la reacción hasta reflujo durante 2 h. Se vertió la reacción en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,61 - 7,68 (m, 1 H) 8,03 - 8,13 (m, 2 H) 8,15 - 8,20 (m, 1 H) 8,21 - 8,27 (m, 2 H) 8,57 - 8,67 (m, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 255

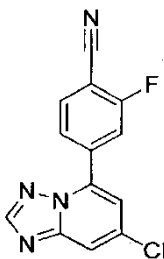
**Intermedio 9 4-{5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo**



Se añadió agua (35 ml) a una suspensión agitada de 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (CAS 78706-26-0, 2 g, 10,58 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,774 g, 1,058 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,178 g, 11,11 mmol) y ácido (4-cianofenil)borónico (CAS 126747-14-6, 1,555 g, 10,58 mmol) en dioxano (176 ml) en nitrógeno. Se calentó la reacción hasta 60 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM (3 x). Se combinaron los extractos orgánicos y se concentró. Se cargó el producto bruto en un cartucho de intercambio catiónico, se lavó con MeOH a continuación se eluyó con solución 2 M amoníaco/MeOH. La concentración a vacío proporcionó el compuesto del título.

EM ES<sup>+</sup>: 256

**Intermedio 10 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-2-fluorobenzonitrilo**

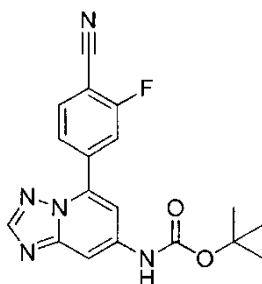


Se preparó como se describe para 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo (**intermedio 8b**) a partir de 5-cloro-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 3**) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (CAS 843663-18-3) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,74 (1 H, d, J = 2 Hz) 8,13 - 8,19 (2 H, m) 8,21 - 8,28 (2 H, m) 8,63 (1 H, s)

EM ES<sup>+</sup>: 273

**Intermedio 11 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]carbamato de *terc*-butilo**

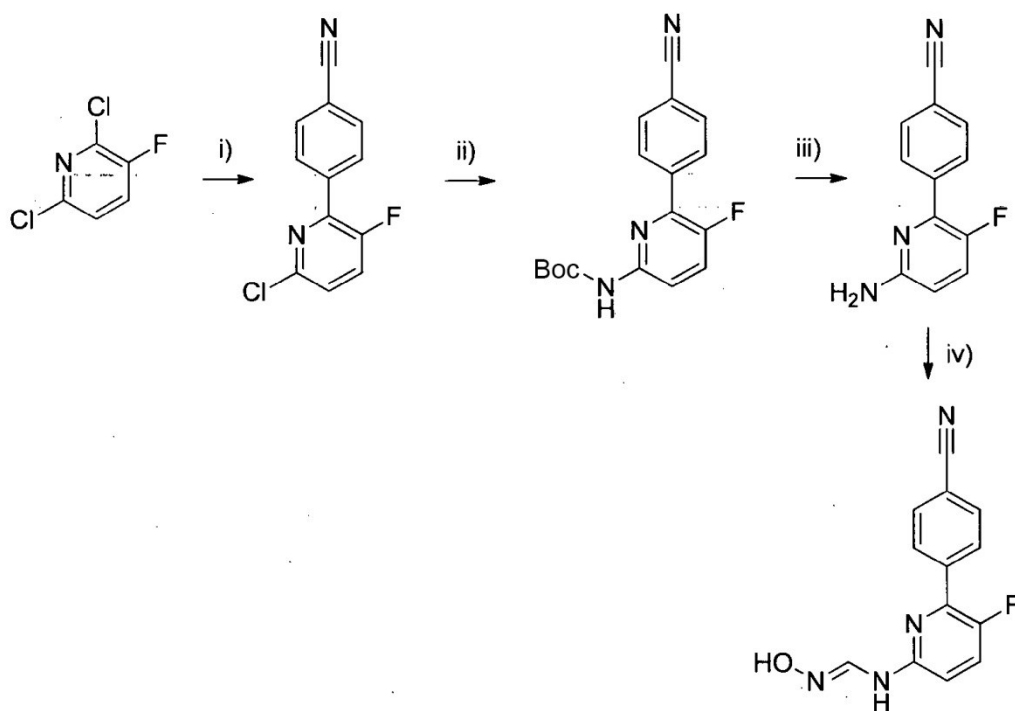


Se desgasificó una solución de 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (**intermedio 10**, 3,55 g, 9,11 mmol), carbamato de *tert*-butilo (CAS 4248-19-5, 1,281 g, 10,94 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,835 g, 0,911 mmol), díciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,230 g, 0,483 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (8,91 g, 27,3 mmol) en dioxano (30 ml) y se rellenó con  $\text{N}_2$  tres veces. Se calentó la reacción en  $\text{N}_2$  hasta 100 °C durante la noche. Se vertió la reacción en EtOAc y se lavó con salmuera, se separó la fase orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre  $\text{MgSO}_4$  y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,53 (s, 9 H) 7,51 (s, 1 H) 7,90 - 7,98 (m, 2 H) 8,10 - 8,23 (m, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H)

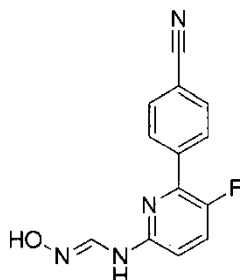
EM ES<sup>+</sup>: 354

### Esquema 7



i) Tetraquis  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ácido 4-cianoborónico, ii)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , carbamato de *tert*-butilo, díciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina, iii)  $\text{HCl}$ , dioxano, iv) DMF-DMA, IPA,  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$

**Intermedio 12** (E)-N-[6-(4-cianofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-N'-hidroximetanimidamida

**Etapla 1:**

- 5 Se lavó una suspensión de 2,6-dicloro-3-fluoropiridina (CAS 52208-50-1, 0,5 g, 3,01 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (CAS 126747-14-6, 0,487 g, 3,31 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,139 g, 0,120 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,833 g, 6,02 mmol) en THF (6 ml) y agua (3 ml) con  $N_2$  y se agitó a t.a. durante el fin de semana. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (DCM al 0-100 % en gasolina en  $SiO_2$ ) para dar 4-(6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)benzonitrilo.

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,65 - 7,75 (m, 1 H) 7,92 - 8,13 (m, 5 H)

EM  $ES^+$ : 233

**Etapla 2:**

- 20 Se evacuó un matraz que contenía una suspensión de 4-(6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)benzonitrilo (0,300 g, 1,290 mmol), carbamato de *tert*-butilo (0,181 g, 1,547 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,031 g, 0,064 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (0,118 g, 0,129 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (1,26 g, 3,87 mmol) en dioxano (5 ml) y se rellenó con  $N_2$ . Se calentó la reacción en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min. Se vertió la reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se recogió la capa orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (DCM al 0-100 % en gasolina a continuación EtOAc al 0-50 % en DCM) para dar *N*-[6-(4-cianofenil)-5-fluoropiridin-2-il] carbamato de *tert*-butilo.

25 EM  $ES^-$  = 312

**Etapla 3:**

- 30 Se agitó una solución de [6-(4-cianofenil)-5-fluoropiridin-2-il]carbamato de *tert*-butilo (0,325 g, 0,519 mmol) y HCl (4M en dioxano, 0,648 ml, 2,59 mmol) a t.a. durante 2 h. Se añadió más HCl (0,648 ml, 2,59 mmol) y se calentó la reacción hasta 50 °C durante 4 h. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo resultante por SCX-2, cargando y lavando con MeOH eluyendo a continuación con  $NH_3$  2 M en MeOH. Se recogieron las fracciones apropiadas y se concentró a vacío para dar 4-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)benzonitrilo.

35 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DCM-d_2$ )  $\delta$  ppm 4,63 (s. a., 2 H) 6,53 - 6,65 (m, 1 H) 7,33 - 7,43 (m, 1 H) 7,72 - 7,83 (m, 2 H) 8,07 - 8,20 (m, 2 H)

40 EM  $ES^+$ : 214

**Etapla 4:**

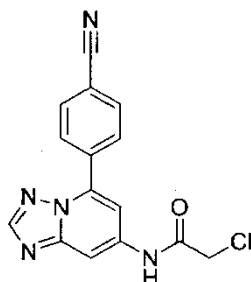
- 45 Se calentó una solución de 4-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)benzonitrilo (0,160 g, 0,750 mmol) y DMF-DMA (0,141 ml, 1,05 mmol) en IPA (2,5 ml) hasta reflujo durante 2 h. Se reflujo la temperatura hasta 50 °C y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (73,0 mg, 1,05 mmol). Se agitó la reacción a 50 °C durante 30 min, a continuación se concentró la mezcla de reacción a vacío y se trituró el residuo resultante con EtOH, se filtró y se secó para dar el compuesto del título.

50 RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,09 - 7,26 (m, 1 H) 7,66 - 7,85 (m, 1 H) 7,87 - 8,06 (m, 3 H) 8,11 - 8,23 (m, 2 H) 9,57 - 9,65 (m, 1 H) 10,18 (s, 1 H)

EM  $ES^+$  = 257

**Intermedio 13 2-cloro-*N*-(5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)acetamida**

55

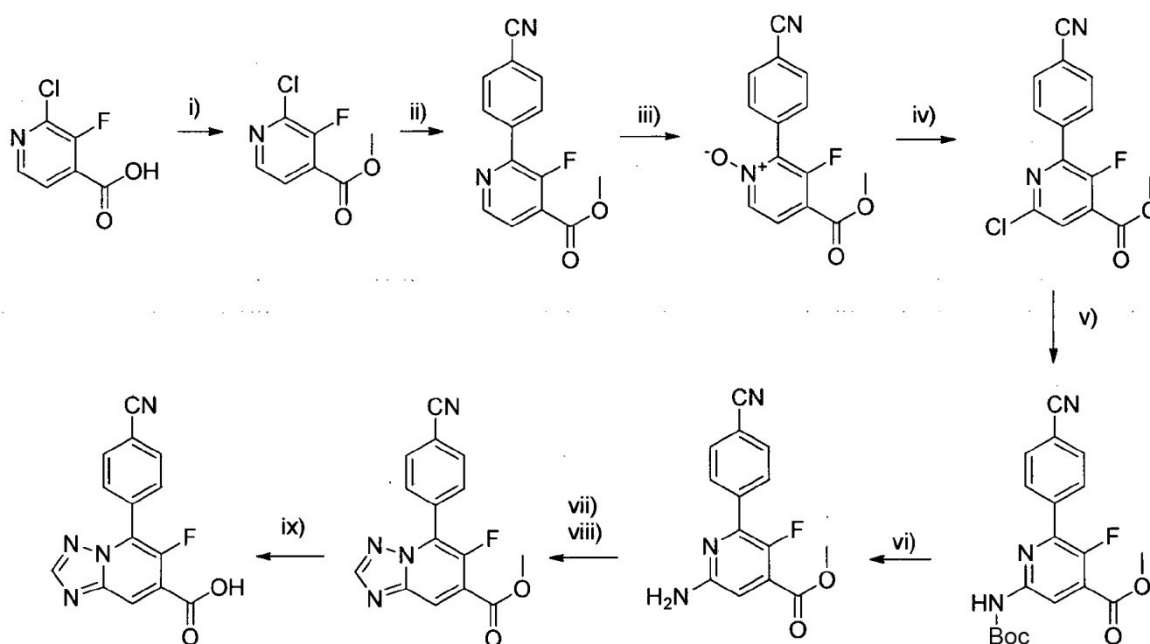


Se enfrió una solución de TEA (0,308 ml, 2,208 mmol) y la sal HCl de 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (**ejemplo 100**) (200 mg, 0,736 mmol) en DMF (2,5 ml) hasta 0 °C y se añadió cloruro de cloroacetilo (CAS 79-04-9, 0,088 ml, 1,104 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C durante 0,5 h. Se diluyó la reacción con salmuera y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en SiO<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DCM-*d*<sub>2</sub>) δ ppm 4,40 (s, 2 H) 7,92 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,02 (s. a., 1 H) 8,13 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,81 - 9,98 (m, 1 H)

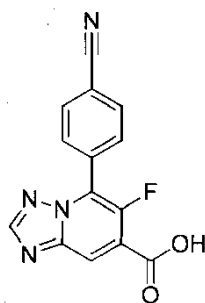
EM ES<sup>+</sup>: 312

### Esquema 8



Reactivos: i) TMS-diazometano, MeOH, DCM ii) (ácido 4-cianofenilborónico, PdCl<sub>2</sub>(dppf), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxano, agua iii) *m*-CPBA, DCM, iv) POCl<sub>3</sub>, v) carbamato de terc-butilo, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxano, vi) HCl, dioxano, vii) DMF-DMA, TEA, IPA después clorhidrato de hidroxilamina, viii) TFAA, THF, ix) LiOH, MeOH, THF

**Intermedio 14** ácido 5-(4-cianofenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxílico

**Etapla 1:**

5 Se trató una suspensión de ácido 2-cloro-3-fluoropiridin-4-carboxílico (CAS 628691-93-0, 2 g, 11,39 mmol) en MeOH (7 ml) y DCM (21 ml) a 0 °C con TMS-diazometano (5,70 ml, 11,39 mmol) en una forma de gota a gota. Se agitó la reacción a 0 °C durante 0,5 h. Se desactivó la reacción con AcOH (0,5 ml) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en SiO<sub>2</sub>) para dar 2-cloro-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo.

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 3,97 (s, 3 H) 7,76 - 7,86 (m, 1 H) 8,29 - 8,40 (m, 1 H)

**Etapla 2:**

15 Se lavó una suspensión de 2-cloro-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo (1,7 g, 8,97 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (CAS 126747-14-6, 1,384 g, 9,42 mmol), aducto PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,366 g, 0,448 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,998 g, 9,42 mmol) en dioxano (25 ml) y agua (5 ml) con N<sub>2</sub> y se calentó hasta 100 °C durante 1 h. Se enfrió la reacción hasta t.a. y se dividió entre EtOAc y agua. Se recogió la capa orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (DCM al 0-100 % en gasolina en SiO<sub>2</sub>) para dar 2-(4-cianofenil)-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo.

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 7,83 - 7,99 (m, 3 H) 8,08 - 8,20 (m, 2 H) 8,64 - 8,72 (m, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 257

25

**Etapla 3:**

Se trató una solución de 2-(4-cianofenil)-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo (1,27 g, 4,96 mmol) en DCM (20 ml) con *m*-CPBA (1,326 g, 7,68 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 4 días. Se diluyó la reacción con DCM, se lavó con solución bicarb. sat., se secó (separador de fases) y se concentró a vacío para dar 1-óxido de 2-(4-cianofenil)-3-fluoro-4-(metoxicarbonil)piridina, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 3,98 (s, 3 H) 7,50 - 7,57 (m, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 2 H) 7,86 - 7,93 (m, 2 H)

35 EM ES<sup>+</sup>: 273

**Etapla 4:**

40 Se calentó una solución de 1-óxido de 2-(4-cianofenil)-3-fluoro-4-(metoxicarbonil)piridina (1,35 g, 4,96 mmol) en POCl<sub>3</sub> (9,24 ml, 99 mmol) hasta 60 °C durante 24 h. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 % en gasolina en SiO<sub>2</sub>) para dar 6-cloro-2-(4-cianofenil)-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo.

45 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 7,85 - 7,96 (m, 3 H) 8,10 - 8,19 (m, 2 H)

EM ES<sup>+</sup>: 291

**Etapla 5:**

50 Se cargó un matraz con 6-cloro-2-(4-cianofenil)-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo (1,03 g, 3,54 mmol), carbamato de *tert*-butilo (0,830 g, 7,09 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,068 g, 0,142 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,309 g, 7,09 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,065 g, 0,071 mmol). Se evacuó el matraz y se rellenó con N<sub>2</sub> tres veces. Se añadió dioxano (12 ml) y se calentó la mezcla hasta 90 °C durante 1 h. Se enfrió la reacción hasta t.a. y se dividió entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró

55

a vacío para dar 6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-cianofenil)-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,55 (s, 9 H) 3,98 (s, 3 H) 7,78 - 7,91 (m, 2 H) 8,13 (s, 2 H) 8,29 - 8,42 (m, 1 H)

EM ES $^+$ : 316 (M $^+$ -Bu)

#### Etapa 6:

Se calentó una solución de 6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-cianofenil)-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo (1,37 g, 3,69 mmol) y HCl (4M en dioxano, 4,61 ml, 18,45 mmol) en dioxano (15 ml) hasta 50 °C durante la noche. Se añadió más HCl (4M en dioxano, 4,61 ml, 18,45 mmol) y se calentó la reacción hasta 60 °C durante 2 h adicionales. Se concentró la mezcla a vacío para dar clorhidrato de 6-amino-2-(4-cianofenil)-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

EM ES $^+$ : 272

#### Etapa 7:

Se calentó una solución de clorhidrato de 6-amino-2-(4-cianofenil)-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo (1,1 g, 3,57 mmol), TEA (0,498 ml, 3,57 mmol) y DMF-DMA (0,766 ml, 5,72 mmol) en IPA (10 ml) hasta 80 °C durante 1 h. Se añadió más TEA (0,498 ml, 3,57 mmol) y DMF-DMA (0,766 ml, 5,72 mmol) y se calentó la reacción durante la noche a 80 °C. Se añadió más TEA (0,498 ml, 3,57 mmol) y DMF-DMA (0,766 ml, 5,72 mmol) y se calentó la reacción durante 3 h adicionales. Se enfrió la reacción hasta 50 °C y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,397 g, 5,72 mmol). Se agitó la reacción a 50 °C durante 30 min adicionales. Se añadió más clorhidrato de hidroxilamina (0,397 g, 5,72 mmol) y se calentó la reacción durante 30 min adicionales. Se concentró la reacción a vacío y se absorbió el residuo resultante sobre  $\text{MgSO}_4$  y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina a continuación MeOH al 0-20 % en EtOAc en sílice básica) para dar 2-(4-cianofenil)-3-fluoro-6-[(*E*)-*N'*-hidroxiimidamido]piridin-4-carboxilato de metilo.

EM ES $^+$ : 315

#### Etapa 8:

Se trató una solución de 2-(4-cianofenil)-3-fluoro-6-[(*E*)-*N'*-hidroxiimidamido]piridin-4-carboxilato de metilo (1,1 g, 3,50 mmol) en THF (15 ml) con TFAA (1,978 ml, 14,00 mmol) y se calentó hasta 40 °C durante 1 h. Se basificó la reacción con  $\text{NaHCO}_3$  sat. y se dividió entre DCM y agua. Se recogió la capa orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se trituró el residuo resultante con EtOH, se filtró y se secó para dar 5-(4-cianofenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxilato de metilo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,93 - 4,03 (m, 3 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 8,08 - 8,15 (m, 2 H) 8,44 - 8,53 (m, 1 H) 8,67 - 8,71 (m, 1 H)

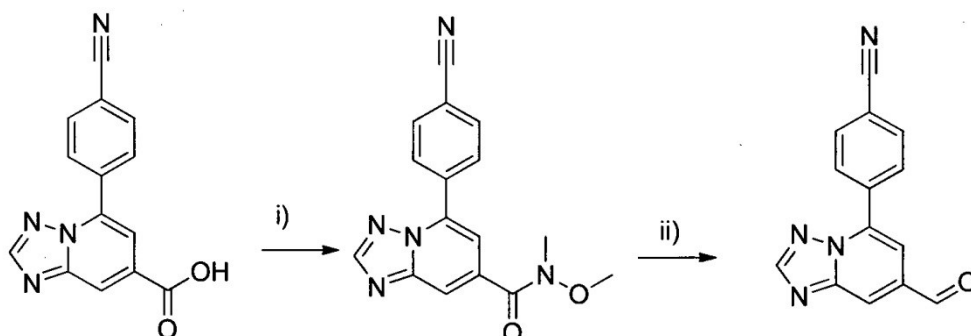
EM ES $^+$ : 297

#### Etapa 9:

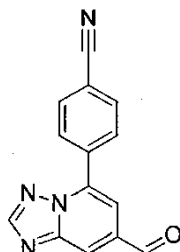
Se agitó una solución de 5-(4-cianofenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxilato de metilo (220 mg, 0,743 mmol) y LiOH (2M en agua, 3,71 ml, 7,43 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) a t.a. durante 1 h. Se añadió HCl 2 N (3,71 ml) y se dividió la mezcla entre EtOAc y agua. Se recogió la fase orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío para dar ácido 5-(4-cianofenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxílico (**intermedio 14**)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,95 - 8,03 (m, 2 H) 8,07 - 8,17 (m, 2 H) 8,35 - 8,47 (m, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 14,01 - 14,19 (m, 1 H)

EM ES $^+$  237 (M-CO $_2$ H)

**Esquema 9**

Reactivos: i) HBTU, clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, TEA, DMF ii) LiAlH<sub>4</sub>, THF

**Intermedio 15 4-(7-formil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo****Etapas 1:**

Se añadió HBTU (19,6 g, 50 mmol) en DMF (50 ml) a una suspensión agitada de ácido 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxílico (**ejemplo 41**, 12,40 g, 47 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (6,9 g, 70 mmol) y TEA (16,3 ml, 117 mmol) en DMF seco (150 ml) y se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en EtOAc y se lavó con agua (x 3). Se concentró la fase orgánica y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 % en EtOAc en SiO<sub>2</sub>) para dar 5-(4-cianofenil)-N-metoxi-N-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,40 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 7,53 (m, 1H) 7,85 (m, 2H) 8,12 (m, 2H) 8,24 (m, 1H) 8,46 (s, 1H).

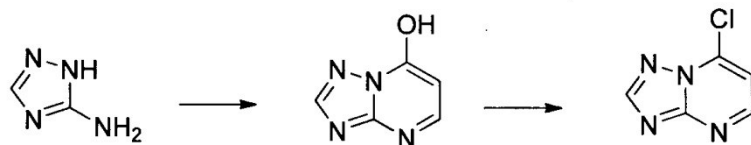
EM ES<sup>+</sup>: 308.

**Etapas 2:**

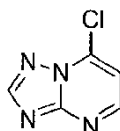
Se añadió gota a gota LiAlH<sub>4</sub> 1 M en THF (0,72 ml, 0,72 mmol) a una solución agitada de 5-(4-cianofenil)-N-metoxi-N-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida (300 mg, 0,98 mmol) en THF seco (10 ml) a -10 °C. Después de 30 min, se añadió HCl 1 M (ac) (5 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 15 min. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc, a continuación se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar 4-(7-formil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,67 (m, 1H) 7,88 - 7,90 (m, 2H) 8,13 - 8,15 (m, 2H) 8,31 - 8,33 (m, 1H) 8,55 (s, 1H) 10,18 (s, 1H),

EM ES<sup>+</sup>: 249

**Esquema 10**

Reactivos: i) ácido 2-hidroxisuccínico,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , ii)  $\text{POCl}_3$ , cloruro de tetraetilamonio

**Intermedio 16 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina****Etapas 1:**

Se añadió ácido 2-hidroxisuccínico (CAS 97-67-6, 33,5 g, 250 mmol, 1,05 eq.) como un polvo a ácido sulfúrico concentrado agitado helado (95 ml). Se añadió 1H-1,2,4-triazol-5-amina (CAS 61-82-5, 20 g, 238 mmol) a una tasa de modo que la temperatura se mantuvo totalmente por debajo de 10 °C. A continuación se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h, y a continuación se calentó a 100 °C durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción enfriada en una mezcla de agua y hielo picado. Se ajustó el pH hasta 10 usando NaOH 10 N, y se concentró la solución a vacío. Se filtró la suspensión resultante, se lavó una vez con agua fría y se secó a vacío a 50 °C para dar [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol.

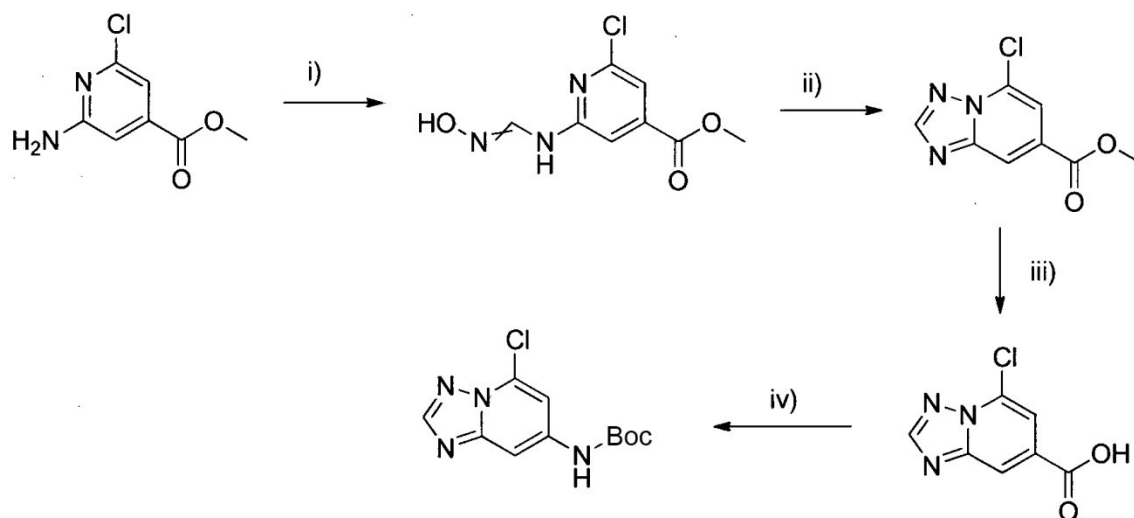
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 5,82 - 5,84 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,91 - 7,93 (d,  $J = 7$  Hz, 1H) y 8,13 (s, 1H).

EM  $\text{ES}^+$ : 155

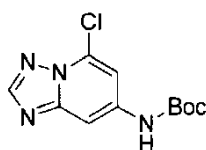
**Etapas 2:**

Se calentó una mezcla agitada de tricloruro de fosforilo (85 ml, 917 mmol, 13 eq.), [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol (9,6 g, 70,53 mmol, 1 eq.) y cloruro de tetraetilamonio (584 mg, 3,53 mmol, 0,05 eq.) a reflujo durante 16 h. Se retiró el tricloruro de fosforilo en exceso a vacío y se trató el residuo con EtOAc y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  2 N (ac). Una vez cesó la efervescencia enérgica, se filtró la mezcla a vacío. Se lavó la torta de filtro con agua y a continuación se secó azeotropando con MeCN para dar 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina. Se obtuvo un segundo cultivo de 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina por extracción de los filtrados con EtOAc. Ambos cultivos de material fueron de calidad suficiente para usarse sin purificación adicional.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,69 - 7,7 (m, 1H) 8,76 (s, 1H) 8,82 - 8,84 (m, 1H). EM  $\text{ES}^+$ : 155

**Esquema 11**

Reactivos: i) DMF-DMA, IPA después  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , ii) TFAA, iii)  $\text{LiOH}$ , THF, MeOH, iv) fosforacido de difenilo, TEA, *tert*-butanol, tolueno

**Intermedio 17** *N*-(5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)carbamato de *tert*-butilo**Etapas 1:**

Se calentó una solución de 2-amino-6-cloropiridin-4-carboxilato de metilo (CAS 1005508-80-4, 10 g, 53,6 mmol) y DMF-DMA (7,18 ml, 53,6 mmol) hasta 70 °C durante 2 h. Se añadió más DMF-DMA (7,18 ml, 53,6 mmol) y se calentó la reacción durante 4 h adicionales. Se enfrió la reacción hasta 50 °C y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (3,72 g, 53,6 mmol). Se agitó la reacción a 50 °C durante 2 h. Se concentró la reacción a vacío y se trituró el residuo resultante con EtOH. Se filtró el sólido y se secó a vacío para dar 2-cloro-6-(*N*'-hidroxiimidamido)piridin-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,32 (s, 3 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 7,57 - 7,61 (m, 1 H), 7,69 - 7,74 (m, 1 H), 10,00 - 10,04 (m, 1 H), 10,40 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 230

**Etapas 2:**

Se trató una solución de 2-cloro-6-(*N*'-hidroxiimidamido)piridin-4-carboxilato de metilo (12 g, 52,3 mmol) en THF (100 ml) con TFAA (14,76 ml, 105 mmol). Se calentó la reacción hasta 40 °C durante 7 h a continuación se mantuvo a t.a. durante la noche. Se desactivó la reacción y se basificó con  $\text{NaHCO}_3$  (ac) y se dividió entre EtOAc y agua. Se recogió la fase orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en  $\text{SiO}_2$ ) para dar 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxilato de metilo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 4,03 (s, 3 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 8,40 - 8,49 (m, 1 H), 8,66 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 212

**Etapas 3:**

Se trató una solución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo (6,44 g, 30,4 mmol) en MeOH (50 ml) y THF (50 ml) con LiOH (2 M ac, 30,4 ml, 60,9 mmol). Se agitó la reacción a t.a. durante 1 h. Se acidificó la reacción con HCl 2 N (30 ml) y se filtró el precipitado resultante, se lavó con MeOH y se secó para dar ácido 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxílico.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 8,29 - 8,40 (m, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 13,98 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 198

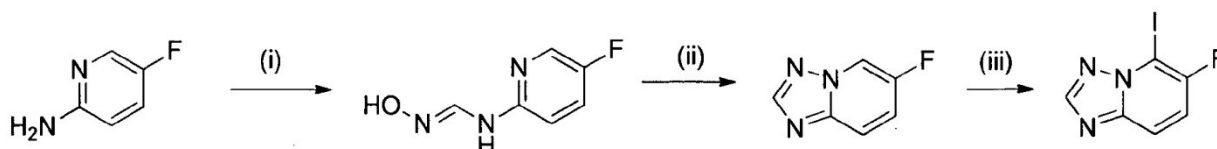
#### Etapa 4:

Se trató una suspensión de ácido 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxílico (4 g, 20,25 mmol) en tolueno (100 ml) secuencialmente con TEA (4,23 ml, 30,4 mmol), *tert*-butanol (2,90 ml, 30,4 mmol) y fosforadato de difenilo (4,36 ml, 20,25 mmol). Se calentó la reacción hasta 90 °C en N $_2$  durante 30 min. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en SiO $_2$ ) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DCM- $d_2$ )  $\delta$  ppm 1,53 (s, 9 H) 7,18 (s, 1 H) 7,36 - 7,47 (m, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 1 H) 8,26 (s, 1 H)

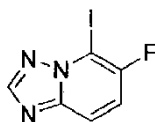
EM ES $^+$ : 213 (M- $^t\text{Bu}$ )

### Esquema 12



Reactivos: i) DMF-DMA, IPA después NH $_2$ OH.HCl, ii) TFAA, THF iii) dicloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ida de litio y magnesio, yodo, THF

#### Intermedio 18 6-fluoro-5-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



#### Etapa 1:

Se calentó una solución de 5-fluoropiridin-2-amina (CAS 21717-96-4, 10 g, 89 mmol) y DMF-DMA (19,11 ml, 143 mmol) en IPA (100 ml) hasta 70 °C durante la noche. Se enfrió la reacción hasta ~50 °C y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (9,92 g, 143 mmol). Se calentó la reacción a 50 °C durante 30 min adicionales. Se enfrió la reacción y se concentró a vacío. Se trituró el residuo resultante con una cantidad mínima de IPA con unas pocas gotas de agua. Se filtró el precipitado y se secó para dar N-(5-fluoropiridin-2-il)-N'-hidroxiformimidamida.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,00 - 7,15 (m, 1 H) 7,51 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 10 Hz, 1 H) 8,04 - 8,16 (m, 1 H) 9,41 (d, J = 10 Hz, 1 H) 10,07 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 156

#### Etapa 2:

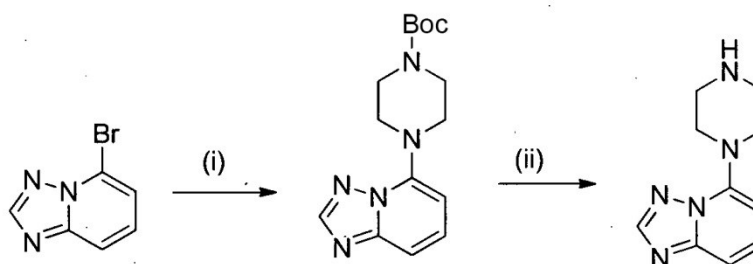
Se trató una solución de N-(5-fluoropiridin-2-il)-N'-hidroximetanimidamida (13,8 g, 89 mmol) en THF (148 ml) con TFAA (25,1 ml, 178 mmol). Se calentó la reacción hasta 40 °C durante 1 h. Se diluyó la reacción con agua, se basificó con NaHCO $_3$  sólido y se extrajo con EtOAc. Se recogió la fase orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-60 % en gasolina en SiO $_2$ ) para dar 6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7,65 - 7,77 (m, 1 H) 7,81 - 7,89 (m, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,90 - 9,04 (m, 1 H)

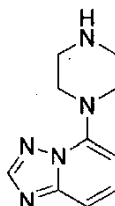
EM ES<sup>+</sup>: 138**Etapas 3:**

Se añadió gota a gota dicloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ida de litio y magnesio (1M THF/tolueno) (8,75 ml, 8,75 mmol) a una solución de 6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1 g, 7,29 mmol) en THF (25 ml) a -20 °C en argón. Se agitó la reacción a -20 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota solución de yodo (2,221 g, 8,75 mmol) en THF (20 ml) durante 30 min a -20 °C y se dejó que la reacción se calentara hasta t.a. durante 1 h. Se desactivó la reacción y se diluyó con agua. Se filtró el precipitado resultante y se secó para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,71 - 7,83 (m, 1 H) 7,84 - 7,97 (m, 1 H) 8,60 (s, 1 H) EM ES<sup>+</sup>: 264

**Esquema 13**

Reactivos: i) N-Boc piperacina, NMP ii) HCl, NMP

**Intermedio 19 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperacina****Etapas 1:**

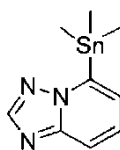
Se desgasificó una mezcla de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,2 g, 1,010 mmol) y piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS 57260-71-6, 0,752 g, 4,04 mmol) en NMP (2 ml) con nitrógeno antes de irradiarse en un reactor de microondas a 120 °C durante 40 min. Se diluyó la reacción con HCl (acuoso al 3 %) y se extrajo con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se absorbió el producto bruto sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en SiO<sub>2</sub>) para dar 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM ES<sup>+</sup>: 304

**Etapas 2:**

A una solución agitada de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,306 mg, 1,01 mmol) en NMP (0,5 ml) se le añadió HCl [4,0 M en dioxano] (2,53 ml, 10,10 mmol) y se agitó la reacción a t.a. durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para retirar el HCl en exceso y se trató el residuo con amoníaco metanólico 7 N (5-10 ml) y se concentró de nuevo a vacío para retirar amoníaco en exceso. Se purificó la muestra por SCX-2, cargando y lavando con MeOH y eluyendo con NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,20 - 3,35 (m, 4 H) 3,56 - 3,71 (m, 4 H) 6,67 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 9 Hz, 1 H) 7,58 - 7,71 (m, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,60 - 9,06 (m, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 204**Intermedio 20 5-(trimetilestannil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**

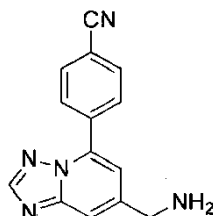


A una solución agitada de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2 g, 10,10 mmol) en THF (40 ml) a -60 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió n-BuLi [2,5 M en hexanos] (4,85 ml, 12,12 mmol) gota a gota durante 5 min. Se redujo la temperatura hasta -78 °C y se agitó la reacción a -78 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción agitada se le añadió clorotrimetilestanano [1,0 M en THF] (12,12 ml, 12,12 mmol) durante 5 min. Se agitó la reacción a -78 °C durante 1 h adicional. Se desactivó la reacción a -78 °C con NaHCO<sub>3</sub> sat. (ac.) y se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente. Se dividió la reacción entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, a continuación se concentró a vacío. Se absorbió el producto bruto en tierra de diatomeas y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40 % en gasolina en sílice básica) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,40 - 0,50 (m, 9 H) 7,12 - 7,19 (m, 1 H) 7,49 - 7,60 (m, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 8,45 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 284

#### **Intermedio 21 4-(7-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo**



#### **Etapas 1:**

Se trató una solución de 4-(7-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (**ejemplo 39**, 0,180 g, 0,719 mmol), ftalimida (0,138 g, 0,935 mmol) y trifetilfosfina (0,245 g, 0,935 mmol) en THF seco (3 ml) con DIAD (0,182 ml, 0,935 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 3 h. Se dividió la mezcla entre EtOAc, 2-metil-THF, y salmuera, se separó, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el sólido resultante por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar 4-(7-((1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo

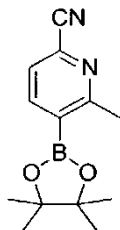
EM ES<sup>+</sup>: 380

#### **Etapas 2:**

A una suspensión de 4-(7-((1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (0,100 g, 0,264 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió metanamina, 40 % ac. (600 µl, 6,93 mmol). Se agitó la reacción a t.a. durante 20 h. Se diluyó la reacción con salmuera y se extrajo dos veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título.

EM ES<sup>+</sup>: 250

#### **Intermedio 22 6-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo**

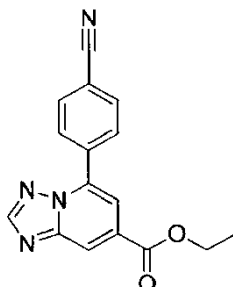


Se desgasificó una suspensión de 5-bromo-6-metilpiridin-2-carbonitrilo (CAS 1173897-86-3, 0,195 g, 0,990 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,072 g, 0,099 mmol), *bis*(pinocolato)diboro (0,352 g, 1,386 mmol) y acetato de potasio (0,194 g, 1,979 mmol) en DMSO seco (1,979 ml) (ciclos de vacío/nitrógeno) y se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante 4 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó (separador de fases) y se

concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-30 % en gasolina en SiO<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título.

EM ES<sup>+</sup>: 245

**Intermedio 22** 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-, carboxilato de etilo

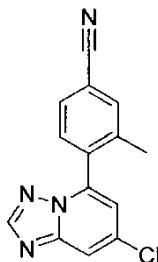


Se preparó como se describe para 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo (**intermedio 8**) a partir de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de etilo (**intermedio 5**, 1,23 g, 5,45 mmol) y ácido (4-cianofenil)borónico (CAS 126747-14-6, 0,961 g, 6,54 mmol) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 - 1,45 (m, 3 H) 4,36 - 4,49 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 8,04 - 8,13 (m, 2 H) 8,20 - 8,28 (m, 2 H) 8,43 - 8,50 (m, 1 H) 8,75 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 293

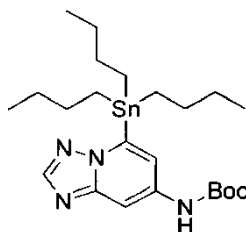
**Intermedio 24** 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo



Se preparó como se describe para 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo (**intermedio 8**) a partir de 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 2**) y ácido (4-ciano-2-metilfenil)borónico (CAS 313546-18-8) para dar el compuesto del título.

EM ES<sup>+</sup>: 269

**Intermedio 25** N-[5-(tributylestannil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]carbamato de *tert*-butilo



A una solución de N-(5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (**intermedio 17**, 9,0 g, 33,58 mmol) en dioxano (220 ml) se le añadió bis(tributylestano) (23,37 g, 40,29 mmol), LiCl (11,88 g, 198,0 mmol) y se desgasificó durante 10 min usando atmósfera de N<sub>2</sub> y se añadieron triclorohexilfosfina (0,92 g, 3,3 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,51 g, 1,65 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante 15 h. Después de la finalización, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente a continuación se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró el disolvente a vacío. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-10 % en hexanos en SiO<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,80-0,84 (m, 10H), 1,17-1,32 (m, 15H), 1,48-1,57 (m, 11H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,83-7,83 (m, 1H), 8,22-8,28(s, 1H), 9,87 (s, 1H)

EM ES $^+$ : 525

## 2. Ejemplos

Se prepararon los siguientes ejemplos 1 a 20 por uno de los procedimientos 1, 2 o 3 como se describe. Se pueden sustituir los ésteres de boronato con ácidos borónicos en cada caso.

### Procedimiento 1

Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,018 g, 0,025 mmol) a una suspensión desgasificada de un haluro de arilo (0,252 mmol), un ácido borónico apropiado (0,379 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,174 g, 1,262 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) en nitrógeno. Se desgasificó la reacción, se selló y a continuación se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 0,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y agua, y a continuación se filtró a través de un cartucho de tior. Se pasó el filtrado a través de un separador de fases y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

### Procedimiento 2

Se purgó una mezcla de un haluro de arilo (0,505 mmol), un ácido borónico (0,757 mmol), fosfato de potasio (0,536 g, 2,52 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,037 g, 0,050 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (1 ml) con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción en un reactor de microondas a 120 °C durante 45 min. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

Por ejemplo, se preparó el compuesto del ejemplo 8 (3-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo) de acuerdo con el procedimiento 2 como sigue:

Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (5,53 g, 7,574 mmol) a una suspensión desgasificada de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (CAS 143329-58-2, 30 g, 151,4 mmol), ácido (4-ciano-2-metilfenil)borónico (CAS 313546-18-8), 26,82 g, 166 mmol) y fosfato de potasio (96,35 g, 454,4 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) y agua (6,00 ml) en nitrógeno. Se desgasificó la reacción, se selló y a continuación se calentó hasta 90 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se retiró el disolvente a vacío para dar el compuesto bruto del título. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 % en hexano en  $\text{SiO}_2$ ). Se disolvió el residuo resultante en etanol caliente mínimo (70 °C) se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente con agitación. Se filtraron los cristales y se secó a vacío para dar el compuesto del título.

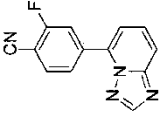
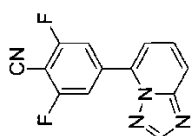
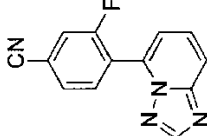
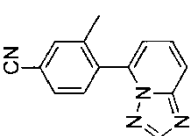
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,09 (s, 3 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,62 - 7,71 (m, 1 H) 7,76 - 7,89 (m, 2 H) 7,91 - 8,02 (m, 2 H) 8,49 (s, 1 H)

### Procedimiento 3

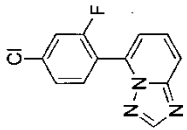
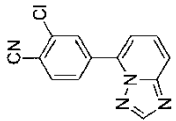
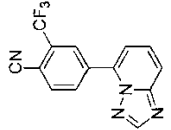
Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,073 g, 0,063 mmol) a una suspensión desgasificada de un haluro de arilo (1,262 mmol), un ácido borónico (1,515 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,823 g, 2,52 mmol) en dioxano (2,8 ml) y agua (1,4 ml) en nitrógeno. Se desgasificó la reacción, se selló y a continuación se calentó térmicamente hasta 100 °C durante 6 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                       | Estructura | Haluro de arilo de partida                                        | Ácido borónico de partida                         | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                               |
|---------|------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | 5-(2,4-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina        |            | 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin a (CAS 143329-58-2)         | ácido (2,4-diclorofenil)borónico (CAS 68716-47-2) | 1      | 264                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm 7,20 - 7,24 (m, 1 H) 7,52 (app. s, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,77 - 7,83 (m, 1 H) 7,98 - 8,04 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H)           |
| 2       | 5-(4-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina            |            | 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin a (CAS 143329-58-2)         | ácido (4-clorofenil)borónico (CAS 1679-18-1)      | 1      | 230                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,40 - 7,45 (m, 1 H) 7,64 - 7,69 (m, 2 H) 7,75 - 7,82 (m, 1 H) 7,87 - 7,93 (m, 1 H) 8,03 - 8,09 (m, 2 H) 8,55 (s, 1 H) |
| 3       | 4-{{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo        |            | 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin a (CAS 143329-58-2)         | ácido (4-cianofenil)borónico (CAS 126747-14-6)    | 1      | 221                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,49 - 7,53 (m, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 1 H) 8,05 - 8,09 (m, 2 H) 8,21 - 8,26 (m, 2 H) 8,57 (s, 1 H) |
| 4       | 4-{7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo |            | 5-cloro-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin a (CAS 878259-99-5) | ácido (4-cianofenil)borónico (CAS 126747-14-6)    | 1      | 235                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,41 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 2 H) 8,19 - 8,27 (m, 2 H) 8,48 (s, 1 H) 2,50 (obsc., 3H)                   |

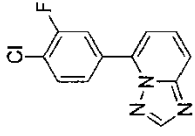
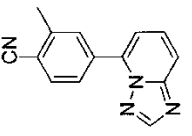
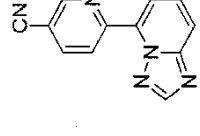
(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                        | Estructura                                                                           | Haluro de arilo de partida                                              | Ácido borónico de partida                                                                                         | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                   |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5       | 2-fluoro-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,<br>5-a]piridin-5-<br>il}benzonitrilo     |   | 5-bromo-<br>[1,2,4]triazolo[1,<br>5-a]piridina<br>(CAS 143329-<br>58-2) | ácido (4-ciano-3-<br>fluorofenil)borónico<br>(CAS 843663-<br>18-3)                                                | 3      | 239                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ ppm 7,56 - 7,62 (m, 1 H) 7,79 -<br>7,86 (m, 1 H) 7,97 - 8,03 (m, 1 H)<br>8,08 - 8,13 (m, 1 H) 8,14 - 8,20 (m,<br>1 H) 8,24 - 8,30 (m, 1 H) 8,60 (s, 1<br>H) |
| 6       | 2,6-difluoro-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,<br>5-a]piridin-5-<br>il}benzonitrilo |   | 5-bromo-<br>[1,2,4]triazolo[1,<br>5-a]piridina<br>(CAS 143329-<br>58-2) | 2,6-difluoro-4-<br>(4,4,5,5-tetrametil-<br>1,3,2-<br>dioxaborolan-2-<br>il)benzonitrilo<br>(CAS 1003298-<br>73-4) | 2      | 257                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ ppm 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,81 -<br>7,88 (m, 1 H) 8,00 - 8,06 (m, 1 H)<br>8,18 - 8,24 (m, 2 H) 8,63 (s, 1 H)                                                 |
| 7       | 3-fluoro-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,<br>5-a]piridin-5-<br>il}benzonitrilo     |   | 5-bromo-<br>[1,2,4]triazolo[1,<br>5-a]piridina<br>(CAS 143329-<br>58-2) | ácido (4-ciano-2-<br>fluorofenil)borónico<br>(CAS 1150114-<br>77-4)                                               | 2      | 239                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ ppm 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,79 -<br>7,86 (m, 1 H) 7,92 - 8,05 (m, 3 H)<br>8,12 - 8,18 (m, 1 H) 8,53 (s, 1 H)                                                 |
| 8       | 3-metil-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,<br>5-a]piridin-5-<br>il}benzonitrilo      |  | 5-bromo-<br>[1,2,4]triazolo[1,<br>5-a]piridina<br>(CAS 143329-<br>58-2) | ácido (4-ciano-2-<br>metilfenil)borónico<br>(CAS 313546-18-<br>8)                                                 | 2      | 235                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ ppm 2,09 (s, 3 H) 7,22 - 7,30 (m,<br>1 H) 7,62 - 7,71 (m, 1 H) 7,76 -<br>7,89 (m, 2 H) 7,91 - 8,02 (m, 2 H)<br>8,49 (s, 1 H)                                |

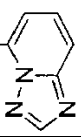
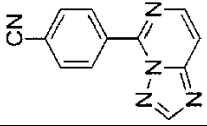
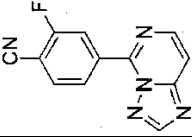
(continuación)

| Ej. n.º   | Nombre del compuesto                                                  | Estructura                                                                           | Haluro de arilo de partida                               | Ácido borónico de partida                                         | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                  |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>9</b>  | 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina              |   | 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (CAS 143329-58-2) | ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (CAS 160591-91-3)           | 2      | 248                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,36 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,49 - 7,58 (m, 1 H) 7,66 - 7,74 (m, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 2 H) 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H) |
| <b>10</b> | 2-cloro-4-{{1,2,4}triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo            |   | 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (CAS 143329-58-2) | ácido (3-cloro-4-cianofenil)borónico (CAS 1008415-02-8)           | 2      | 255                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,59 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 7,99 (d, J = 9 Hz, 1 H) 8,20 (app. s, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H)       |
| <b>11</b> | 4-{{1,2,4}triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-2-(trifluorometil)benzonitrilo |  | 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (CAS 143329-58-2) | ácido (4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)borónico (CAS 915299-32-0) | 2      | 289                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,59 - 7,71 (m, 1 H) 7,77 - 7,91 (m, 1 H) 7,96 - 8,07 (m, 1 H) 8,32 - 8,47 (m, 1 H) 8,49 - 8,65 (m, 2 H) 8,70 (s, 1 H)    |

(continuación)

| Ej. n.º   | Nombre del compuesto                                         | Estructura                                                                           | Haluro de arilo de partida                               | Ácido borónico de partida                                                                     | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H<br>δ ppm                                                                                                                                            |
|-----------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>12</b> | 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina     |   | 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (CAS 143329-58-2) | ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (CAS 137504-86-0)                                       | 2      | 248                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,51 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,73 - 7,85 (m, 2 H) 7,87 - 7,98 (m, 2 H) 8,10 - 8,21 (m, 1 H) 8,58 (s, 1 H)                   |
| <b>13</b> | 2-metil-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo   |   | 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (CAS 143329-58-2) | ácido (4-ciano-3-metilfenil)borónico (CAS 856255-58-8)                                        | 2      | 235                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 7,48 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,72 - 7,86 (m, 1 H) 7,87 - 8,05 (m, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H)            |
| <b>14</b> | 6-{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-3-carbonitrilo |  | 6-bromonitronitrilo (CAS 139585-70-9)                    | 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina ( <b>intermedio 1</b> ) | 2      | 222                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,86 - 7,92 (m, 1 H) 8,04 - 8,11 (m, 2 H) 8,58 - 8,63 (m, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 9,04 - 9,10 (m, 1 H) 9,23 - 9,28 (m, 1 H) |

(continuación)

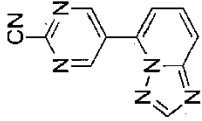
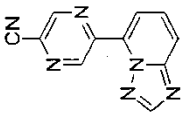
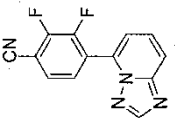
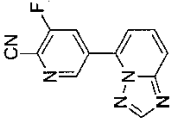
| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                      | Estructura                                                                           | Haluro de arilo de partida                                             | Ácido borónico de partida                                                                         | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                |
|---------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15      | 5-<br>{{1,2,4}triazolo[1,5-a]<br>piridin-5-il}piridin-2-<br>carbonitrilo  |   | 5-bromopicolonitrilo<br>(CAS 97483-77-7)                               | 5-(tetrametil-1,3,2-<br>dioxaborolan-2-il)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirid-<br>ina (intermedio 1) | 2      | 222                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 7,58 (d, J = 6 Hz, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, 1 H) 7,91 - 7,97 (m, 1 H) 8,10 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,68 - 8,76 (m, 1 H) 9,37 (d, J = 2 Hz, 1 H) |
| 16      | 4-<br>{{1,2,4}triazolo[1,5-c]<br>pirimidin-5-<br>il}benzonitrilo          |   | 5-cloro-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-c]pir-<br>imidina (CAS 76044-<br>36-5) | ácido (4-<br>cianofenil)borónico<br>(CAS 126747-14-6)                                             | 1      | 222                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,96 - 8,05 (m, 1 H) 8,10 - 8,18 (m, 2 H) 8,48 - 8,56 (m, 1 H) 8,64 - 8,74 (m, 2 H) 8,79 (s, 1 H)                                                       |
| 17      | 2-fluoro-4-<br>{{1,2,4}triazolo[1,5-c]<br>pirimidin-5-<br>il}benzonitrilo |  | 5-cloro-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-c]pir-<br>imidina (CAS 76044-<br>36-5) | ácido (4-ciano-3-<br>fluorofenil)borónico<br>(CAS 843663-18-3)                                    | 1      | 240                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,02 - 8,11 (m, 1 H) 8,18 - 8,27 (m, 1 H) 8,49 - 8,57 (m, 2 H) 8,59 - 8,64 (m, 1 H) 8,82 (s, 1 H)                                                       |

(continuación)

| Ej. n.º   | Nombre del compuesto                                                         | Estructura | Haluro de arilo de partida                                             | Ácido borónico de partida                                                                     | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                       |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18</b> | 4-{6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo                   |            | 5-cloro-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina ( <b>intermedio 3</b> ) | ácido (4-cianofenil)borónico (CAS 126747-14-6)                                                | 1      | 235                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 7,54 - 7,68 (m, 3 H) 7,74 - 7,81 (m, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H)                      |
| <b>19</b> | 2-fluoro-4-{6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo          |            | 5-cloro-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina ( <b>intermedio 3</b> ) | ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (CAS 843663-18-3)                                       | 1      | 253                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 7,38 - 7,49 (m, 2 H) 7,53 - 7,62 (m, 1 H) 7,76 - 7,81 (m, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H) |
| <b>20</b> | 5-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo |            | 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina ( <b>intermedio 2</b> )     | 6-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo ( <b>intermedio 22</b> ) | 1      | 270                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> CN-d <sub>3</sub> ) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 7,24 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,94 - 8,04 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) |

Se prepararon los siguientes ejemplos 21 a 36 por el siguiente procedimiento:

- 5 A un vial que contenía 5-(tributylestannil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (**intermedio 4**, 0,080 g, 0,196 mmol), yoduro de cobre (I) (1,866 mg, 9,80  $\mu$ mol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 9,80  $\mu$ mol) en THF (1 ml) se le añadió un haluro de arilo o heteroarilo (0,216 mmol). Se desgasificó el vial y se purgó con nitrógeno, se selló y se irradió en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 min. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

| Ej. n.º   | Nombre del compuesto                                                          | Estructura                                                                            | Aril-estannano de partida                                                 | Haluro de partida                                              | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                              |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>21</b> | 5-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-<br>5-il}pirimidin-2-carbonitrilo        |    | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina<br>(intermedio 4) | 5-bromopirimidin-<br>2-carbonitrilo<br>(CAS 38275-57-<br>9)    | 223                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 7,76 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,84 - 7,93<br>(m, 1 H) 8,04 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,64 (s,<br>1 H) 9,70 (s, 2 H)                             |
| <b>22</b> | 5-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-<br>5-il}piracin-2-carbonitrilo          |    | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina<br>(intermedio 4) | 5-bromopiracin-2-<br>carbonitrilo (CAS<br>221295-04-1)         | 223                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 7,86 - 8,00 (m, 1 H) 8,07 (d, J = 7<br>Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,74<br>(s, 1 H) 9,45 (s, 1 H) 10,15 (s, 1 H)              |
| <b>23</b> | 2,3-difluoro-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-<br>5-il}benzonitrilo       |    | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina<br>(intermedio 4) | 4-bromo-2,3-<br>difluorobenzonitril<br>o (CAS 126163-<br>58-4) | 257                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 7,38 - 7,56 (m, 1 H) 7,73 - 7,94<br>(m, 2 H) 7,96 - 8,14 (m, 2 H) 8,56 (s, 1<br>H)                                                 |
| <b>24</b> | 3-fluoro-5-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-<br>5-il}piridin-2-carbonitrilo |  | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina<br>(intermedio 4) | 5-bromo-3-<br>fluoropiridinonitril<br>o (CAS 886373-<br>28-0)  | 240                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 7,72 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,81 - 7,90<br>(m, 1 H) 8,04 (d, J = 9 Hz, 1 H) 8,63 (s,<br>1 H) 8,85 (d, J = 10 Hz, 1 H) 9,29 (s, 1<br>H) |

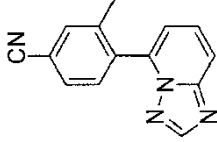
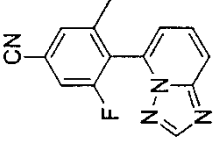
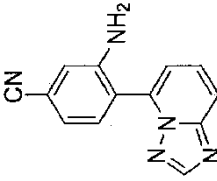
(continuación)

| Ej. n.º   | Nombre del compuesto                                                              | Estructura | Aril-estannano de partida                                                            | Haluro de partida                                        | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                               |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>25</b> | 4-metil-5-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]pi-<br>ridin-5-il}piridin-2-<br>carbonitrilo |            | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]pi-<br>ridina ( <b>intermedio 4</b> ) | 5-bromo-4-<br>metilpicolinonitrilo (CAS<br>886364-86-9)  | 236                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 7,39 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,79 - 7,87<br>(m, 1 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,21 (s, 1<br>H) 8,52 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H)                   |
| <b>26</b> | 3,5-dimetil-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]pi-<br>ridin-5-il}benzonitrilo           |            | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]pi-<br>ridina ( <b>intermedio 4</b> ) | 4-bromo-3,5-<br>dimetilbenzonitrilo (CAS<br>75344-77-3)  | 249                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ<br>ppm 2,05 (s, 6 H) 7,20 (d, J = 7 Hz, 1<br>H) 7,63 (s, 2 H) 7,81 - 7,98 (m, 2 H)<br>8,41 (s, 1 H)                                     |
| <b>27</b> | 6-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]pi-<br>ridin-5-il}piridacin-3-<br>carbonitrilo       |            | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]pi-<br>ridina ( <b>intermedio 4</b> ) | 6-cloropiridacin-3-<br>carbonitrilo (CAS 35857-89-<br>7) | 223                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 7,89 - 7,98 (m, 1 H) 8,10 - 8,19<br>(m, 2 H) 8,57 - 8,66 (m, 1 H) 8,70 (s, 1<br>H) 9,13 - 9,23 (m, 1 H)                             |
| <b>28</b> | 6-metil-5-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]pi-<br>ridin-5-il}piridin-2-<br>carbonitrilo |            | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]pi-<br>ridina ( <b>intermedio 4</b> ) | 5-bromo-6-<br>metilpicolinonitrilo (CAS<br>1173897-86-3) | 236                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN-d <sub>3</sub> ) δ<br>ppm 2,37 (s, 3 H) 7,12 - 7,22 (m, 1 H)<br>7,71 - 7,80 (m, 1 H) 7,83 - 7,94 (m, 2<br>H) 7,97 - 8,04 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) |

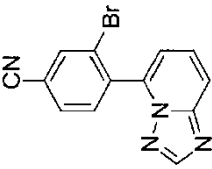
(continuación)

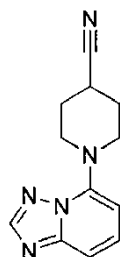
| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                     | Estructura | Aril-estannano de partida                                                       | Haluro de partida                                       | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                         |
|---------|--------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29      | 2-fluoro-5-metil-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo  |            | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina ( <b>intermedio 4</b> ) | 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (CAS 916792-13-7)  | 253                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN-d <sub>3</sub> ) δ ppm<br>2,11 (s, 3 H) 7,08 - 7,17 (m, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,70 - 7,84 (m, 2 H) 7,86 - 7,92 (m, 1 H) 8,33 (s, 1 H) |
| 30      | 3-cloro-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo           |            | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina ( <b>intermedio 4</b> ) | 4-bromo-3-clorobenzonitrilo (CAS 57418-97-0)            | 255                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>7,29 - 7,41 (m, 1 H) 7,77 - 7,85 (m, 1 H) 7,87 - 7,93 (m, 1 H) 7,97 - 8,10 (m, 2 H) 8,30 - 8,36 (m, 1 H) 8,50 (s, 1 H)        |
| 31      | 3-metoxi-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo          |            | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina ( <b>intermedio 4</b> ) | 4-bromo-3-metoxibenzonitrilo (CAS 120315-65-3)          | 251                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>3,78 (s, 3 H) 7,26 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,67 - 7,81 (m, 3 H) 7,93 (d, J = 9 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H)      |
| 32      | 5-metil-6-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-3-carbonitrilo |            | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina ( <b>intermedio 4</b> ) | (6-cloro-5-metilpiridin-3-carbonitrilo (CAS 66909-33-9) | 236                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>2,12 (s, 3 H) 7,38 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,81-7,92 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 9 Hz, 1 H) 8,44 - 8,56 (m, 2 H) 9,05 (s, 1 H)           |

(continuación)

| Ej. n.º   | Nombre del compuesto                                                            | Estructura                                                                           | Aril-estannano de partida                                                 | Haluro de partida                                                     | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>33</b> | 3-etil-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]<br>piridin-5-<br>il}benzonitrilo           |   | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina<br>(intermedio 4) | 4-bromo-3-<br>etilbenzonitrilo<br>(CAS 170230-<br>29-2)               | 249                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm<br>1,08 (t, J = 8 Hz, 3 H) 2,39 - 2,57 (m, 2 H)<br>7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,55 - 7,60 (m, 1 H)<br>7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H)<br>7,89 - 7,95 (m, 1 H) 8,40 (s, 1 H) |
| <b>34</b> | 3-fluoro-5-metil-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]<br>piridin-5-<br>il}benzonitrilo |   | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina<br>(intermedio 4) | 3-fluoro-4-yodo-<br>5-<br>metilbenzonitrilo<br>(CAS 1465326-<br>81-1) | 253                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN-d <sub>3</sub> ) δ ppm<br>2,12 (s, 3 H) 7,09 - 7,21 (m, 1 H) 7,48 - 7,57<br>(m, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,68 - 7,78 (m, 1 H)<br>7,83 - 7,92 (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H)                               |
| <b>35</b> | 3-amino-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]<br>piridin-5-<br>il}benzonitrilo          |  | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina<br>(intermedio 4) | 3-amino-4-<br>yodobenzonitril<br>o (CAS 665033-<br>21-6)              | 236                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>5,53 (s, 2 H) 7,00 - 7,06 (m, 1 H) 7,10 - 7,16<br>(m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,34 - 7,40 (m,<br>1 H) 7,70 - 7,76 (m, 1 H) 7,86 - 7,96 (m, 1<br>H) 8,45 (s, 1 H)              |

(continuación)

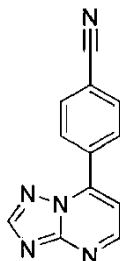
| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                   | Estructura                                                                          | Aril-estannano de partida                                                          | Haluro de partida                                        | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H<br>δ ppm                                                                                                                                                                           |
|---------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36      | 3-bromo-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-<br>a]piridin-5-<br>il}benzonitrilo |  | 5-(tributylestannil)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]pi-<br>rina ( <b>intermedio 4</b> ) | 3-bromo-4-<br>yodobenzonitrilo<br>(CAS 1000577-<br>94-5) | 299                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz,<br>metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,29 (d,<br>J = 6 Hz, 1 H) 7,72 -<br>7,80 (m, 1 H) 7,82 -<br>7,90 (m, 1 H) 7,92 -<br>7,98 (m, 2 H) 8,23 -<br>8,29 (m, 1 H) 8,42 (s, 1<br>H) |

**Ejemplo 37: 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-4-carbonitrilo**

Se añadió piperidin-4-carbonitrilo (44,5 mg, 0,404 mmol) a una solución de 5-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (CAS 143329-58-2, 0,080 g, 0,404 mmol) y DIPEA (0,353 ml, 2,020 mmol) en DMSO (1,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción en un reactor de microondas a 150 °C durante 20 min. Se purificó la mezcla de reacción bruta directamente por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DCM}-d_2$ )  $\delta$  ppm 2,07 - 2,31 (m, 4 H) 2,92 - 3,09 (m, 1 H) 3,36 - 3,52 (m, 2 H) 3,60 - 3,76 (m, 2 H) 6,39 - 6,50 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 7,49 - 7,61 (m, 1 H) 8,31 (s, 1 H)

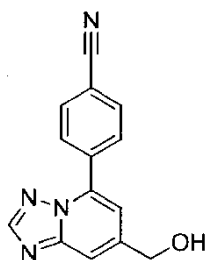
EM ES $^+$ : 228

**Ejemplo 38: 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo**

Se añadió 1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (CAS 61-82-5, 0,848 g, 10,09 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (0,242 g, 10,09 mmol) en DMF (16 ml) en nitrógeno. Se agitó la mezcla a t.a. durante 10 min. Se añadió una solución de perclorato de (*E*)-*N*-(3-cloro-3-(4-cianofenil)aliliden)-*N*-metilmetanaminio (**intermedio 6**, 1,61 g, 5,04 mmol) en DMF (16 ml) y se calentó la mezcla a 100 °C durante 12 h. A continuación se dejó que enfriara hasta t.a. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua, EtOH y Et $_2$ O y se secó a vacío para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,70 - 7,75 (m, 1 H) 8,10 - 8,18 (m, 2 H) 8,33 - 8,40 (m, 2 H) 8,77 (s, 1 H) 8,99 - 9,04 (m, 1 H)

EM ES $^+$ : 222

**Ejemplo 39: 4-[7-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo****Etapas 1:**

Se preparó 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de etilo como se describe para 4-[7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo (**intermedio 8**) a partir de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de etilo (**intermedio 5**) y ácido (4-cianofenil)borónico.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 - 1,45 (m, 3 H) 4,36 - 4,49 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 8,04 - 8,13 (m, 2 H) 8,20 - 8,28 (m, 2 H) 8,43 - 8,50 (m, 1 H) 8,75 (s, 1 H)

5 EM ES $^+$ : 293

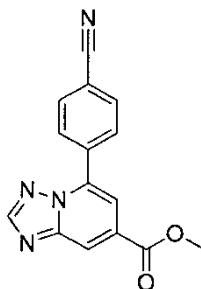
## Etapa 2:

10 A una suspensión de 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de etilo (0,063 g, 0,216 mmol) en THF seco (2 ml) enfriada hasta 0 °C en nitrógeno se le añadió gota a gota solución de borohidruro de litio (2 M en THF, 0,1 ml, 0,200 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h. A continuación a t.a. durante 2 h. Se añadió solución de borohidruro de litio adicional (2 M en THF, 0,1 ml, 0,200 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h. Se desactivó la reacción con agua, se extrajo dos veces con EtOAc, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 4,73 (s, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,69 - 7,74 (m, 1 H) 7,80 - 7,87 (m, 2 H) 8,06 - 8,15 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H)

20 EM ES $^+$ : 251

## Ejemplo 40: 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo

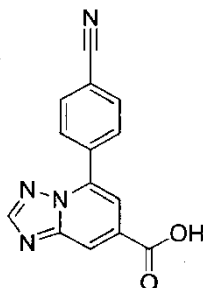


25 Se preparó como se describe para 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo (**intermedio 8**) a partir de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo (**intermedio 7**, 8,48 g, 40,1 mmol) y ácido (4-cianofenil)borónico (CAS 126747-14-6, 7,07 g, 48,1 mmol para dar el compuesto del título.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,97 (s, 3 H) 7,76 - 7,82 (m, 1 H) 8,05 - 8,12 (m, 2 H) 8,20 - 8,28 (m, 2 H) 8,44 - 8,50 (m, 1 H) 8,75 (s, 1 H)

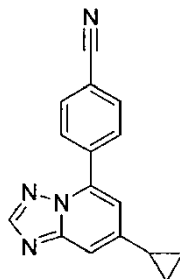
EM ES $^+$ : 279

## 35 Ejemplo 41: ácido 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxílico



40 Se agitó una mezcla de 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo (**Ejemplo 40**, 3,8 g, 13,66 mmol), LiOH acuoso 2 M (50 ml, 100 mmol), THF (75 ml) y MeOH (75 ml) a t.a. durante 20 h. Se retiraron los disolventes orgánicos a vacío y se diluyó la suspensión acuosa resultante con agua y EtOAc. Se filtró la suspensión y se separaron las fases. Se lavó la fase acuosa con EtOAc a continuación se acidificó hasta pH ~ 2 con HCl 2 M. A continuación se extrajo la fase acuosa con EtOAc (x2), y se secaron estos extractos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se combinaron y se concentró a vacío para dar el compuesto del título.

45 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,65 - 4,05 (obsc., 1H) 7,78 (s, 1H) 8,01 (d, J = 8 Hz, 2H) 8,18 (d, J = 8 Hz, 2H) 8,22 (s, 1H) 8,57 (s, 1H).

EM ES<sup>+</sup>: 265**Ejemplo 42:** 4-{7-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo

Se cargó un vial de microondas con 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (**intermedio 8**, 75 mg, 0,294 mmol), ácido ciclopropilborónico (CAS 411235-57-9, 76 mg, 0,883 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (21,55 mg, 0,029 mmol) y carbonato de potasio (122 mg, 0,883 mmol). Se selló el vial, se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub> dos veces. Se añadió dioxano (0,8 ml) y agua (0,15 ml) y se calentó la reacción térmicamente hasta 100 °C durante la noche. Se vertió la reacción en agua y se extrajo con DCM. Se recogió la fase orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica). Se purificó además el residuo por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DCM-*d*<sub>2</sub>) δ ppm 0,88 - 1,02 (m, 2 H) 1,15 - 1,29 (m, 2 H) 2,05 - 2,19 (m, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H) 8,02 - 8,13 (m, 2 H) 8,34 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 261

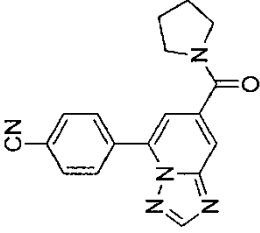
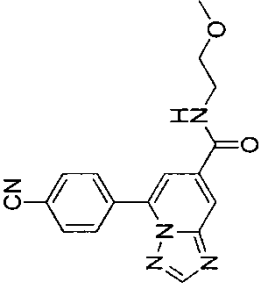
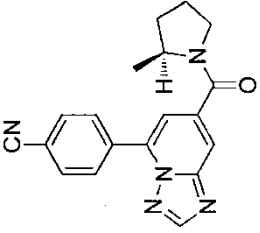
Se prepararon los siguientes ejemplos 43 a 71 por uno de los procedimientos descritos a continuación.

**Procedimiento 1:**

Se agitó una mezcla de ácido 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxílico (**ejemplo 41**, 0,0488 g, 0,184 mmol), HATU (0,105 g, 0,277 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,03 ml, 0,277 mmol) en NMP (1,25 ml) a t.a. durante 15 min. Se añadió una amina (0,369 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 3 h. Se diluyó la reacción con DMSO (0,4 ml) y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

**Procedimiento 2:**

Se añadió una mezcla de ácido 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxílico (**ejemplo 41**, 0,1 g, 0,38 mmol), HATU (173 mg, 0,45 mmol) y DIPEA (0,117 g, 0,90 mmol) en DMF seco (3 ml) a la amina (0,42 mmol) en DMF (0,8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La dilución con agua (4 ml) y filtración del precipitado resultante proporcionó el compuesto del título.

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                     | Estructura                                                                           | Amina de partida                                                       | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 43      | 4-[7-(pirrolidin-1-carbonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo             |   | Pirrolidina (CAS 123-75-1)                                             | 1      | 318                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,79 - 1,97 (m, 4 H) 3,17 (s, 2 H) 3,46 - 3,55 (m, 2 H) 7,54 - 7,60 (m, 1 H) 8,02 - 8,12 (m, 3 H) 8,20 - 8,31 (m, 2 H) 8,65 (s, 1 H)                                                                                     |
| 44      | 5-(4-cianofenil)-N-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida            |   | 2-metoxi-etanamina (CAS 109-85-3)                                      | 1      | 322                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3,26 - 3,36 (m, 7 H) 7,82 - 7,87 (m, 1 H) 8,06 - 8,13 (m, 2 H) 8,24 - 8,31 (m, 2 H) 8,37 - 8,42 (m, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H)                                                                                     |
| 45      | 4-{7-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo |  | 4-metil-bencenosulfonato de (S)-2-metil-pirrolidina (CAS 1212353-38-2) | 1      | 332                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,27 - 1,35 (m, 3 H) 1,54 - 1,65 (m, 1 H) 1,68 - 1,80 (m, 1 H) 1,86 - 1,97 (m, 1 H) 2,05 - 2,17 (m, 1 H) 3,40 - 3,65 (m, 2 H) 4,05 - 4,26 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 8,02 - 8,11 (m, 3 H) 8,21 - 8,31 (m, 2 H) 8,64 (s, 1 H) |

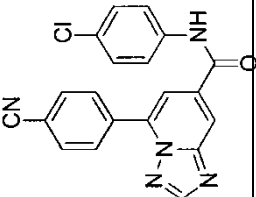
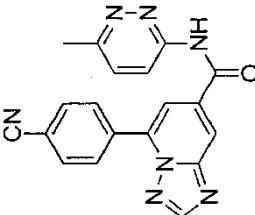
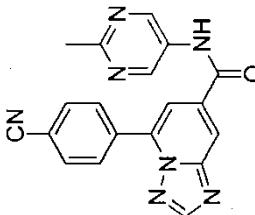
(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                                   | Estructura | Amina de partida                              | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------|--------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 46      | 4-[7-(3-metilpirrolidin-1-carbonil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il]benzonitrilo           |            | 3-metil-pirrolidina (CAS 34375-89-8)          | 1      | 332                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm<br>0,93 - 1,13 (m, 3 H) 1,44 - 1,61 (m, 1 H)<br>1,94 - 2,12 (m, 1 H) 2,18 - 2,38 (m, 1 H)<br>3,01 - 3,20 (m, 1 H) 3,44 - 3,76 (m, 3 H)<br>7,53 - 7,59 (m, 1 H) 8,03 - 8,13 (m, 3 H)<br>8,22 - 8,30 (m, 2 H) 8,65 (s, 1 H)                  |
| 47      | 5-(4-(4-cianofenil)- <i>N</i> -(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-carboxamida    |            | 3-metoxianilina (CAS 536-90-3)                | 2      | 370                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm<br>3,74 (s, 3 H) 6,72 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H) 7,25-<br>7,30 (m, 1 H) 7,37 - 7,39 (m, 1 H) 7,46 (s, 1 H)<br>7,89 (s, 1 H) 8,08 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2 H)<br>8,27 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2 H) 8,54 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 10,57 (s. a., 1 H) |
| 48      | <i>N</i> -[2-(3-clorofenil)etil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-carboxamida |            | 2-(3-clorofenil)etan-1-amina (CAS 13078-79-0) | 2      | 402                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm<br>2,85-2,90 (m, 2 H) 3,52-3,58 (m, 2 H) 7,30 -<br>7,19 (m, 3 H) 7,33 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H)<br>8,06 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H) 8,22 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H)<br>8,30 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 9,00 (s. a., 1 H)                             |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                            | Estructura | Amina de partida                              | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------|--------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 49      | N-[2-(4-clorofenil)etil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-carboxamida  |            | 2-(4-clorofenil)etan-1-amina (CAS 156-41-2)   | 2      | 402                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,84-2,88 (m, 2 H), 3,50-3,56 (m, 2 H), 7,25-7,35 (m, 4 H), 7,75 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,22 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H) 9,00 (s. a., 1 H)                                       |
| 50      | 5-(4-cianofenil)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-carboxamida |            | 2-(3-metoxifenil)etan-1-amina (CAS 2039-67-0) | 2      | 398                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,77-2,89 (m, 2 H) 3,45-3,58 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 6,68-6,88 (m, 3 H) 7,12-7,26 (m, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8,26 Hz, 2 H) 8,22 (d, J = 8,26 Hz, 2 H) 8,31 (s, 1 H) 8,61-8,69 (m, 1 H) 9,01 (s. a., 1 H) |
| 51      | N-(3-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-carboxamida          |            | 3-cloroanilina (CAS 108-42-9)                 | 2      | 374                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7,19-7,22 (m, 1 H) 7,39-7,44 (m, 1 H) 7,72 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,26 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,54 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H) 10,74 (s. a., 1 H)                               |

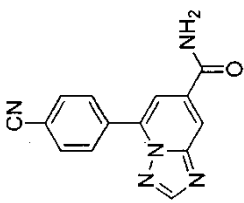
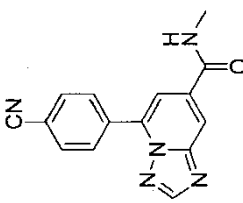
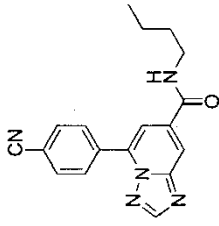
(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                   | Estructura                                                                           | Amina de partida                           | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                       |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 52      | N-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida          |   | 4-cloroanilina<br>(CAS 106-47-8)           | 2      | 374                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7,42-7,45 (m, 2 H) 7,82 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,26 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,52 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 10,71 (s. a., 1 H)          |
| 53      | 5-(4-cianofenil)-N-(6-metilpiridacin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida |   | 6-metil-piridacin-3-amina (CAS 18591-82-7) | 2      | 356                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 7,64 - 7,67 (m, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,32 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,58 - 8,59 (m, 2 H) 8,71 (s, 1 H) 11,87 (s. a., 1 H) |
| 54      | 5-(4-cianofenil)-N-(2-metilpirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida |  | 2-metil-pirimidin-5-amina (CAS 39889-94-6) | 2      | 356                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 7,90 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8,26 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8,56 - 8,57 (m, 2 H) 8,72 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H)           |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                  | Estructura | Amina de partida                           | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------|--------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55      | N-[(3-clorofenil)metil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida  |            | (3-clorofenil)metana mina (CAS 4152-90-3)  | 2      | 388                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4,53 (d, J = 5,97 Hz, 2 H) 7,23 - 7,45 (m, 4 H) 7,85 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8,26 Hz, 2 H), 8,24 (d, J = 8,26 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 9,46 - 9,59 (m, 1 H)                                                 |
| 56      | N-[(4-clorofenil)metil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida  |            | (4-clorofenil)metana mina (CAS 104-86-9)   | 2      | 388                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4,51 (d, J = 6 Hz, 2 H) 7,37 (app. s, 4 H) 7,83 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,50 (s. a., 1 H)                                                                |
| 57      | 5-(4-cianofenil)-N-[(3-metoxifenil)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida |            | (3-metoxifenil)metan amina (CAS 5071-96-5) | 2      | 384                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,71 (s, 3 H) 4,50 (d, J = 6 Hz, 2 H) 6,81 (d, J = 9 Hz, 1 H) 6,91 (d, J = 7 Hz, 2 H) 7,23 (t, J = 8 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,24 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H) |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                 | Estructura                                                                           | Amina de partida                      | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 58      | 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida         |   | cloruro de amonio<br>(CAS 12125-02-9) | 2      | 264                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,74 - 7,92 (m, 2 H), 8,06 (d, J = 8,26 Hz, 2 H), 8,23 (d, J = 8,26 Hz, 2 H), 8,38 (s. a., 2 H), 8,65 (s, 1 H)                                                                            |
| 59      | 5-(4-cianofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida |   | metilamina (CAS 74-89-5)              | 2      | 278                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,83 (d, J = 4 Hz, 3 H) 7,79 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,31 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,90 (s. a., 1 H)                                                       |
| 60      | N-butil-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida |  | butan-1-amina<br>(CAS 109-73-9)       | 2      | 320                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,88 (m, 3 H) 1,29 - 1,39 (m, 2 H) 1,48 - 1,55 (m, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,87 (s. a., 1 H) |

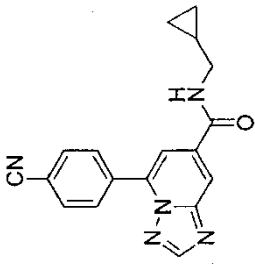
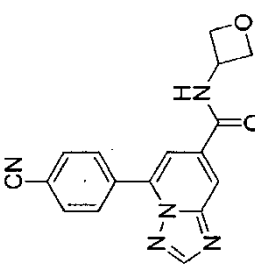
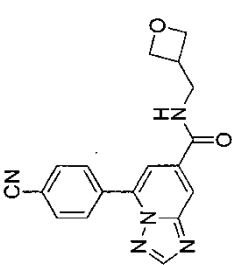
(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                                          | Estructura | Amina de partida                                                      | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------|--------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 61      | 5-(4-cianofenil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida              |            | (1-metil-1H-imidazol-4-il)metanamina (CAS 486414-83-9)                | 2      | 358                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4,36 (d, J = 6 Hz, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 7,01 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8,24 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8,36 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 9,30 (s. a., 1 H)                           |
| 62      | 5-(4-cianofenil)-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida               |            | (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina (CAS 400877-05-6)                 | 2      | 358                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,76 (s, 3 H) 4,34 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 9,25 (s. a., 1 H)                                      |
| 63      | 3-([5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]formamido)metil)acetidin-1-carboxilato de terc-butilo |            | 3-(aminometil)acetidin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS 325775-44-8) | 2      | 433                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 2,75 (s. a., 1 H) 3,48-3,52 (m, 2 H) 3,58 - 3,65 (m, 2 H) 3,84 - 3,92 (m, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,03 (s. a., 1 H) |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                           | Estructura | Amina de partida                                     | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------|--------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 64      | 5-(4-cianofenil)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida         |            | 2-(morfolin-4-il)etan-1-amina (CAS 2038-03-1)        | 2      | 377                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,47 - 2,48 (m, 2 H) 3,25 - 3,35 (m, 6 H) 3,50 - 3,56 (m, 2 H) 4,78 - 4,82 (m, 2 H) 7,78 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,22 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,34 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,86 - 8,90 (m, 1 H)                |
| 65      | 5-(4-cianofenil)-N-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida |            | 2-(4-metilpiperacin-1-il)etan-1-amina (CAS 934-98-5) | 2      | 390                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,07 - 1,25 (m, 4 H) 1,43 - 1,50 (m, 2 H) 1,62 - 1,66 (m, 2 H) 1,73 - 1,81 (m, 2 H) 2,08 (s, 3 H) 2,68 - 2,71 (m, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,85 - 8,87 (m, 1 H) |
| 66      | 5-(4-cianofenil)-N-(propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida                   |            | propan-2-amina (CAS 75-31-0)                         | 2      | 306                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,19 (m, 6 H) 4,06 - 4,18 (m, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,64 - 8,68 (m, 1 H)                                                                                     |

(continuación)

| Ej. n.º   | Nombre del compuesto                                                              | Estructura                                                                           | Amina de partida                               | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>67</b> | 5-(4-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida |   | ciclopropilmetan-<br>amina (CAS 2516-<br>47-4) | 2      | 318                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 0,11 - 0,28 (m, 2 H) 0,36 -<br>0,50 (m, 2 H) 0,96 - 1,13 (m, 1 H)<br>3,11 - 3,25 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m,<br>1 H) 8,06 (d, J = 8,72 Hz, 2 H) 8,18<br>- 8,29 (m, 2 H) 8,31 - 8,42 (m, 1 H)<br>8,65 (s, 1 H) 8,98 - 9,11 (m, 1 H) |
| <b>68</b> | 5-(4-cianofenil)-N-(oxetan-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida      |   | oxetan-3-amina<br>(CAS 21635-88-1)             | 2      | 320                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 4,58 - 4,62 (m, 2 H) 4,77 -<br>4,82 (m, 2 H) 5,01 - 5,08 (m, 1 H)<br>7,82 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8 Hz, 2 H)<br>8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,40 (s, 1 H)<br>8,67 (s, 1 H) 9,53 (d, J = 6 Hz, 1 H)                                    |
| <b>69</b> | 5-(4-cianofenil)-N-(oxetan-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida |  | oxetan-3-ilmetan-<br>amina (CAS 6246-<br>05-5) | 2      | 334                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 3,13 - 3,22 (m, 1 H) 3,59 (m, 2<br>H) 4,32 - 4,36 (m, 2 H) 4,60 - 4,65<br>(m, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8<br>Hz, 2 H), 8,22 (d, J = 8 Hz, 2 H)<br>8,35 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 9,00 -<br>9,06 (m, 1 H)                     |

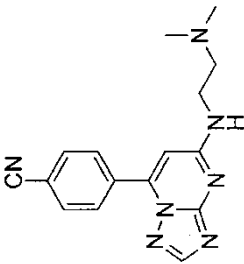
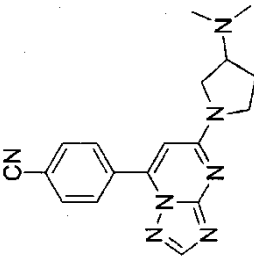
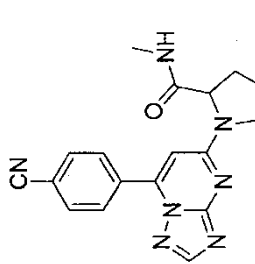
(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                  | Estructura | Amina de partida                           | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------|--------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 70      | 5-(4-cianofenil)-N-(1-metilacetidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida |            | 1-metil-acetidin-3-amina (CAS 959957-92-7) | 2      | 333                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,98 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3,57 (t, J = 7 Hz, 2 H) 4,42-4,49 (m, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,20 - 9,22 (m, 1 H) |
| 71      | 5-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida        |            | 2-amino-etan-1-ol (CAS 141-43-5)           | 2      | 308                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,33 - 3,40 (m, 2 H) 3,50 - 3,56 (m, 2 H) 4,79 (m, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,24 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,92 - 8,95 (m, 1 H)                          |

Se prepararon los siguientes ejemplos 72 a 99 por el procedimiento descrito a continuación.

5 Se añadió una amina (0,548 mmol) a una suspensión agitada de 4-(5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo (**intermedio 9**, 0,1 g, 0,274 mmol) en EtOH (1 ml) en nitrógeno. Se calentó la reacción hasta 150 °C durante 30 min. Se concentró la mezcla de reacción, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (x 3). Se combinaron las fases orgánicas y se concentró. Se cargó el producto bruto sobre un cartucho de intercambio catiónico que se lavó con MeOH a continuación se eluyó el producto con amoníaco metanólico 2 M. La concentración a vacío seguido de purificación por cromatografía en sílice básica (eluyendo con MeOH al 0-10 % en EtOAc) proporcionó el compuesto del título.

10

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                                                 | Estructura                                                                           | Amina de partida                                          | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                              |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 72      | 4-{5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-7- <i>il</i> ]benzonitrilo               |   | <i>N,N</i> -dimetiletano-1,2-diamina (CAS 108-00-9)       | 308                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,21 (s, 6 H) 2,43 - 2,50 (m, 2 H) 3,45 - 3,55 (m, 2 H) 6,76 (s, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 2 H) 8,11 - 8,19 (m, 3 H)                                                          |
| 73      | 4-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1- <i>il</i> ]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-7- <i>il</i> ]benzonitrilo  |   | <i>N,N</i> -dimetilpirrolidin-3-amina (CAS 69478-75-7)    | 334                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,74 - (m, 1 H) 2,23 (s, 6 H) 2,49 - 2,55 (m, 2H) 2,75 - 2,90 (m, 1 H) 3,45 - 3,62 (m, 1 H) 3,77 - 3,95 (m, 2 H) 6,78 - 6,93 (m, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 8,24 - 8,32 (m, 2 H) |
| 74      | 1-[7-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-5- <i>il</i> ]- <i>N</i> -metilpirrolidin-2-carboxamida |  | <i>N</i> -metilpirrolidin-2-carboxamida (CAS 137693-34-6) | 348                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,91 - 2,08 (m, 4 H) 2,57 - 2,63 (m, 3 H) 3,56 - 3,71 (m, 1 H) 3,74 - 3,87 (m, 1 H) 4,58 - 4,66 (m, 1 H) 6,91 (s. a., 1 H) 7,86 - 7,98 (m, 1 H) 8,05 - 8,14 (m, 2 H) 8,20 - 8,31 (m, 3 H)     |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                                  | Estructura | Amina de partida                                          | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 75      | 4-{5-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo |            | (2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina (CAS 51207-66-0) | 374                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>1,60 - 1,75 (m, 4 H) 1,91 - 2,15 (m, 4 H)<br>2,53 - 2,69 (m, 6 H) 3,45 - 3,73 (m, 2 H)<br>4,27 - 4,55 (m, 1 H) 6,74 - 6,91 (m, 1 H)<br>8,06 - 8,12 (m, 2 H) 8,17 - 8,30 (m, 3 H)                                                            |
| 76      | 4-{5-[3-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo            |            | 3-(pirrolidin-1-il)piperidina (CAS 144243-28-7)           | 374                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>1,41 - 1,60 (m, 2 H) 1,62 - 1,72 (m, 4 H)<br>1,74 - 1,82 (m, 1 H) 1,92 - 2,05 (m, 1 H)<br>2,13 - 2,23 (m, 1 H) 2,56 - 2,70 (m, 4 H)<br>3,12 - 3,26 (m, 2 H) 4,16 - 4,60 (m, 2 H)<br>7,17 (s, 1 H) 8,03 - 8,13 (m, 2 H) 8,18 - 8,29 (m, 3 H) |
| 77      | 4-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo                 |            | 1-metilpiperidin-4-amina (CAS 41838-46-4)                 | 334                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>1,44 - 1,59 (m, 2 H) 1,94 (d, J = 11 Hz, 2 H)<br>1,99 - 2,13 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,70 - 2,81 (m, 2 H) 3,81 - 3,96 (m, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 7,86 - 7,96 (m, 1 H) 8,01 - 8,20 (m, 5 H)                                                       |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                       | Estructura | Amina de partida                                       | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 78      | 4-{5-[(1-metilpiperidin-3-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo      |            | 1-metilpiperidin-3-amina (CAS 42389-57-1)              | 334                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,30 - 1,45 (m, 1 H) 1,50 - 1,64 (m, 1 H) 1,68 - 1,86 (m, 2 H) 1,94 - 2,15 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,40 - 2,50 (m, 1 H) 2,71 - 2,84 (m, 1 H) 4,06 - 4,20 (m, 1 H) 6,73 (s, 1 H) 7,84 - 7,93 (m, 1 H) 8,03 - 8,19 (m, 5 H) |
| 79      | 4-{5-[(1-acetilpiperidin-3-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo     |            | 1-(3-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (CAS 1018680-22-2) | 362                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,41 - 1,86 (m, 3 H) 1,92 - 2,09 (m, 4 H) 2,83 - 3,00 (m, 1 H) 3,56 - 3,89 (m, 2 H) 3,94 - 4,23 (m, 2 H) 6,63 - 6,80 (m, 1 H) 7,87 - 8,25 (m, 6 H)                                                                       |
| 80      | 4-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)metilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo |            | (1-metilpiperidin-4-il)metanamina (CAS 7149-42-0)      | 348                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,12 - 1,35 (m, 3 H) 1,50 - 1,91 (m, 5 H) 2,15 (s, 3 H) 2,69 - 2,83 (m, 3 H) 6,66 (s, 1 H) 7,95 - 8,20 (m, 6 H)                                                                                                          |

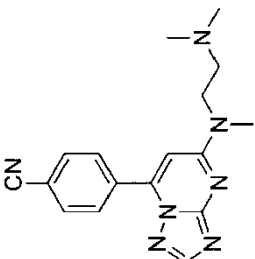
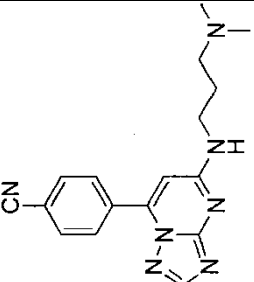
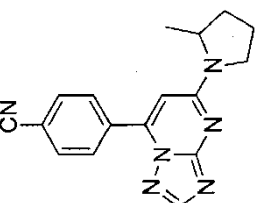
(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                         | Estructura | Amina de partida                                 | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                   |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 81      | 4-[5-[[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzonitrilo |            | 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona (CAS 24935-08-8) | 348                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,84 - 1,99 (m, 2 H) 2,12 - 2,25 (m, 2 H) 3,39 - 3,50 (m, 4 H) 3,52 - 3,64 (m, 2 H) 6,64 (s. a., 1 H) 7,95 - 8,25 (m, 6 H) |
| 82      | 4-[5-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzonitrilo                        |            | dimetilamina (CAS 124-40-3)                      | 265                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,31 (s, 6 H) 7,00 (s, 1 H) 8,04 - 8,13 (m, 2 H) 8,18 - 8,31 (m, 3 H)                                                      |
| 83      | 4-[5-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzonitrilo                     |            | pirrolidina (CAS 123-75-1)                       | 291                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,89 - 2,11 (m, 4 H) 3,54 - 3,68 (m, 4 H) 6,82 (s, 1 H) 8,04 - 8,13 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,23 - 8,31 (m, 2 H)            |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                    | Estructura | Amina de partida                                | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                      |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 84      | 4-{5-[(ciclopropilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo        |            | ciclopropilmetanamina (CAS 2516-47-4)           | 291                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,23 - 0,32 (m, 2 H) 0,46 - 0,55 (m, 2 H) 1,04 - 1,17 (m, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 6,67 (s, 1 H) 8,00 - 8,19 (m, 6 H)                                        |
| 85      | 4-{5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo |            | (ciclopropilmetil)(metil)amina (CAS 18977-45-2) | 305                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,29 - 0,39 (m, 2 H) 0,44 - 0,54 (m, 2 H) 1,04 - 1,21 (m, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 3,54 - 3,64 (m, 2 H) 7,01 (s. a., 1 H) 8,03 - 8,11 (m, 2 H) 8,17 - 8,30 (m, 3 H) |
| 86      | 4-{5-[2-(pirrolidin-1-il)etilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo   |            | 2-(pirrolidin-1-il)etan-1-amina (CAS 7154-73-6) | 334                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,66 - 1,79 (m, 4 H) 2,55 - 2,62 (m, 4 H) 2,67 - 2,77 (m, 2 H) 3,51 - 3,64 (m, 2 H) 6,74 (s, 1 H) 7,90 - 8,20 (m, 6 H)                                        |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                        | Estructura                                                                           | Amina de partida                                   | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 87      | 4-(5-([2-(dimetilamino)etil](metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo |   | [2-(dimetilamino)etil](metil)amina (CAS 4543-96-8) | 322                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 6 H) 2,51 - 2,56 (obsc., 2 H) 3,21 (s, 3 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 6,91 - 7,06 (m, 1 H) 8,03 - 8,14 (m, 2 H) 8,15 - 8,33 (m, 3 H)                                                                |
| 88      | 4-(5-([3-(dimetilamino)propil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo      |   | (3-aminopropil)dimetilamina (CAS 109-55-7)         | 322                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,69 - 1,81 (m, 2 H) 2,20 (s, 6 H) 2,32 - 2,41 (m, 2 H) 3,38 - 3,48 (m, 2 H) 6,64 (s, 1 H) 7,95 - 8,23 (m, 6 H)                                                                                         |
| 89      | 4-[5-(2-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzonitrilo             |  | 2-metilpirrolidina (CAS 765-38-8)                  | 305                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,15 - 1,33 (m, 3 H) 1,68 - 1,81 (m, 1 H) 1,95 - 2,17 (m, 3 H) 3,47 - 3,57 (m, 1 H) 3,66 - 3,76 (m, 1 H) 4,33 - 4,46 (m, 1 H) 6,80 (s. a., 1 H) 8,05 - 8,12 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,23 - 8,31 (m, 2 H) |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                | Estructura | Amina de partida                       | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 90      | 4-[5-(3-metilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzonitrilo     |            | 3-metilpirrolidina (CAS 34375-89-8)    | 305                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>1,06 - 1,14 (m, 3 H) 1,55 - 1,74 (m, 1 H)<br>2,07 - 2,22 (m, 1 H) 2,30 - 2,46 (m, 1 H)<br>3,07 - 3,20 (m, 1 H) 3,48 - 3,62 (m, 1 H)<br>3,70 - 3,88 (m, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,24 - 8,32 (m, 2 H) |
| 91      | 4-[5-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzonitrilo |            | 2,5-dimetilpirrolidina (CAS 3378-71-0) | 319                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>1,28 - 1,41 (m, 6 H) 1,72 - 1,86 (m, 2 H)<br>2,04 - 2,19 (m, 2 H) 4,24 - 4,37 (m, 2 H)<br>6,77 (s, 1 H) 8,03 - 8,11 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 8,22 - 8,28 (m, 2 H)                                                                   |
| 92      | 4-[5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzonitrilo |            | 3,3-dimetilpirrolidina (CAS 3437-30-7) | 319                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>1,13 (s, 6 H) 1,75 - 1,90 (m, 2 H) 3,40 (s, 2 H)<br>3,65 - 3,74 (m, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 8,04 - 8,13 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,24 - 8,33 (m, 2 H)                                                                                    |

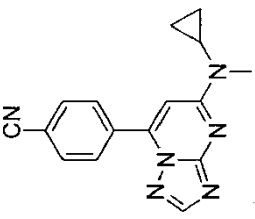
(continuación)

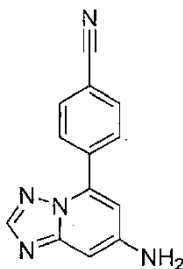
| Ej. n.º   | Nombre del compuesto                                                                      | Estructura | Amina de partida                               | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>93</b> | 4-[5-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzonitrilo     |            | 2-ciclopropilpirrolidina (CAS 383127-81-2)     | 331                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>0,17 - 0,90 (m, 4 H) 0,99 - 1,17 (m, 1 H)<br>1,76 - 2,24 (m, 4 H) 3,44 - 3,80 (m, 2 H)<br>4,03 - 4,21 (m, 1 H) 6,74 - 7,01 (m, 1 H)<br>8,05 - 8,13 (m, 2 H) 8,17 - 8,29 (m, 3 H) |
| <b>94</b> | 4-[5-[2-(2-metilpropil)pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzonitrilo |            | 2-(2-metilpropil)pirrolidina (CAS 124602-03-5) | 347                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>0,87 - 1,08 (m, 6 H) 1,18 - 1,51 (m, 1 H)<br>1,61 - 2,15 (m, 6 H) 3,44 - 3,73 (m, 2 H)<br>4,15 - 4,47 (m, 1 H) 6,52 - 6,82 (m, 1 H)<br>8,03 - 8,13 (m, 2 H) 8,15 - 8,30 (m, 3 H) |
| <b>95</b> | 4-[5-[(3-metilbutil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzonitrilo              |            | 3-metilbutan-1-amina (CAS 107-85-7)            | 307                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>0,86 - 0,99 (m, 6 H) 1,44 - 1,56 (m, 2 H)<br>1,62 - 1,78 (m, 1 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H)<br>6,62 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,02 - 8,20 (m, 5 H)                                       |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                                  | Estructura | Amina de partida                                      | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 96      | 4-[5-(ciclopropilamino)-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-<br>7-il]benzonitrilo                     |            | ciclopropanamina (CAS<br>765-30-0)                    | 277                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>0,47 - 0,61 (m, 2 H) 0,77 - 0,87 (m, 2 H)<br>2,77 - 2,94 (m, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 8,02 - 8,25<br>(m, 6 H)                                                                                                                                                             |
| 97      | 4-{5-[3-(2-metilpropil)pirrolidin-<br>1-il]-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-<br>7-il]benzonitrilo |            | 3-(2-<br>metilpropil)pirrolidina<br>(CAS 959238-03-0) | 347                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>0,87 - 0,99 (m, 6 H) 1,28 - 1,39 (m, 2 H)<br>1,52 - 1,74 (m, 2 H) 2,07 - 2,23 (m, 1 H)<br>2,26 - 2,45 (m, 1 H) 3,03 - 3,16 (m, 1 H)<br>3,42 - 3,58 (m, 1 H) 3,69 - 3,91 (m, 2 H)<br>6,77 - 6,87 (m, 1 H) 8,04 - 8,11 (m, 2 H)<br>8,19 (s, 1 H) 8,22 - 8,31 (m, 2 H) |
| 98      | 4-(5-[7-azaespiro[3.5]nonan-<br>7-il]-<br>[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-<br>7-il]benzonitrilo       |            | 7-azaespiro[3.5]nonano<br>(CAS 766-34-7)              | 345                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>1,57 - 1,66 (m, 4 H) 1,76 - 1,85 (m, 4 H)<br>1,85 - 1,97 (m, 2 H) 3,66 - 3,80 (m, 4 H)<br>7,17 (s, 1 H) 8,03 - 8,11 (m, 2 H) 8,17 - 8,29<br>(m, 3 H)                                                                                                                |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                             | Estructura                                                                          | Amina de partida                        | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                             |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 99      | 4-{5-[ciclopropil(metil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo |  | N-metilciclopropanamina (CAS 5163-20-2) | 291                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,76 - 0,89 (m, 2 H) 0,97 - 1,06 (m, 2 H) 2,87 - 2,98 (m, 1 H) 3,19 (s, 3 H) 7,17 (s, 1 H) 8,02 - 8,15 (m, 2 H) 8,18 - 8,32 (m, 3 H) |

**Ejemplo 100: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo**

Se trató una suspensión de ácido 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxílico (**ejemplo 41**, 0,40 g, 1,514 mmol) y TEA (0,422 ml, 3,03 mmol) en THF seco (10 ml) con DPPA (0,391 ml, 1,817 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. en nitrógeno durante 4 días. Se añadió agua (0,082 ml, 4,54 mmol) y se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado a 80 °C durante 2 h y a continuación a 100 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, se secó (separador de fases) y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,23 (s, 2 H) 6,59 - 6,65 (m, 1 H) 6,77 - 6,83 (m, 1 H) 7,98 - 8,06 (m, 2 H) 8,07 - 8,15 (m, 3 H)

EM ES<sup>+</sup>: 236

Se prepararon los siguientes ejemplos 101 a 145 por uno de los procedimientos descritos a continuación.

**Procedimiento 1:**

Se añadió una amina primaria (2,65 mmol) y TEA (0,369 ml, 2,65 mmol) a una suspensión agitada de un haluro de arilo (0,530 mmol) en NMP (2 ml) en nitrógeno. Se calentó la reacción hasta 180 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción en agua, se extrajo en DCM, se separó y se secó usando un separador de fases y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40 % en gasolina en sílice básica) para dar el compuesto del título.

**Procedimiento 2:**

Se calentó una suspensión de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,01 g, 9,82 μmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,128 g, 0,393 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,010 g, 0,020 mmol), un haluro de arilo (0,196 mmol) y una amina (0,393 mmol) en dioxano (1 ml) en un microondas a 110° C durante 1 h y a continuación se calentó a reflujo durante 16 h. Se vertió la reacción en agua y se extrajo con DCM. Se recogió la fase orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar el compuesto del título.

**Procedimiento 3:**

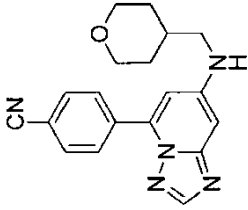
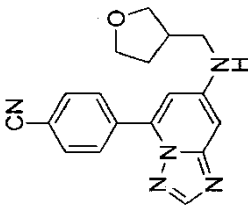
Se desgasificó una suspensión de un haluro de arilo (0,294 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,005 g, 0,024 mmol), [1,1'-binaftalen]-2-ildi-*tert*-butilfosfina (0,011 g, 0,029 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,192 g, 0,589 mmol) y un alcohol (0,441 mmol) en tolueno (1,5 ml) y se rellenó con N<sub>2</sub> dos veces. Se calentó la reacción hasta 80 °C durante 4 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con DCM. Se recogió la fase orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina). Se purificó además el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

**Procedimiento 4:**

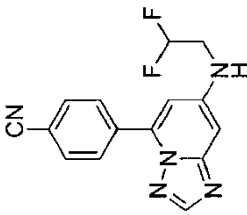
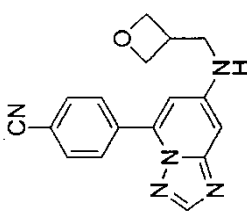
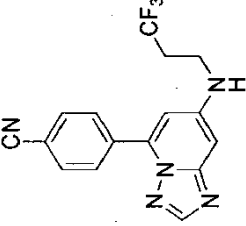
Se cargó un vial de microondas con un haluro de arilo (0,393 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,009 g, 0,020 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,036 g, 0,039 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,384 g, 1,178 mmol) y una carboxamida (0,471 mmol). Se selló el vial a continuación se desgasificó y se rellenó con N<sub>2</sub> tres veces. Se añadió dioxano (2 ml) y se calentó la reacción en un microondas a 120 °C durante 30 min. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó dos veces con agua. Se recogió la fase orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en SiO<sub>2</sub>). Se purificó adicionalmente el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica).

| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                           | Estructura | Haluro de arilo de partida                                                   | Amina/alcohol o amida de partida      | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                     |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>101</b> | 4-{7-[(ciclopropilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | ciclopropilmetanamina (CAS 2516-47-4) | 1      | 290                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,26 (s, 2 H) 0,49 - 0,56 (m, 2 H) 1,04 - 1,15 (m, 1 H) 2,96 - 3,07 (m, 2 H) 6,48 - 6,58 (m, 1 H) 6,78 - 6,90 (m, 2 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 8,07 - 8,14 (m, 3 H)             |
| <b>102</b> | 4-{7-[(2-metoxietil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo     |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | 2-metoxietan-1-amina (CAS 109-85-3)   | 2      | 294                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm 3,37 - 3,52 (m, 5 H) 3,65 - 3,75 (m, 2 H) 4,92 (s, 1 H) 6,58 - 6,78 (m, 2 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H) 8,02 - 8,09 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H)                                          |
| <b>103</b> | 4-{7-(etilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo               |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | etanamina (CAS 75-04-7)               | 2      | 264                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) δ ppm 1,31 - 1,39 (m, 3 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 5,12 - 5,21 (m, 1 H) 6,69 - 6,74 (m, 1 H) 6,93 - 6,98 (m, 1 H) 7,80 - 7,88 (m, 2 H) 7,89 - 7,97 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H) |

(continuación)

| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                           | Estructura                                                                          | Haluro de arilo de partida                                                   | Amina/alcohol o amida de partida           | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H<br>δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>104</b> | 4-{7-[(oxan-4-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo   |  | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | oxan-4-ilmetanamina<br>(CAS 130290-79-8)   | 2      | 334                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,17 - 1,38 (m, 2 H) 1,65 - 1,75 (m, 2 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 3,03 - 3,10 (m, 2 H) 3,26 - 3,31 (m, 2 H) 3,82 - 3,95 (m, 2 H) 6,54 - 6,62 (m, 1 H) 6,78 - 6,89 (m, 2 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 8,08 - 8,15 (m, 3 H)                      |
| <b>105</b> | 4-{7-[(oxolan-3-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo |  | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | oxolan-3-ilmetanamina<br>(CAS 165253-31-6) | 2      | 320                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,57 - 1,70 (m, 1 H) 1,97 - 2,07 (m, 1 H) 2,53 - 2,59 (m, 1 H) 3,05 - 3,21 (m, 2 H) 3,43 - 3,54 (m, 1 H) 3,61 - 3,70 (m, 1 H) 3,73 - 3,85 (m, 2 H) 6,57 - 6,62 (m, 1 H) 6,80 - 6,90 (m, 2 H) 7,99 - 8,07 (m, 2 H) 8,09 - 8,17 (m, 3 H) |

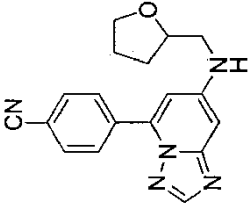
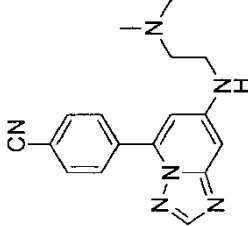
(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                | Estructura                                                                           | Haluro de arilo de partida                                                   | Amina/alcohol o amida de partida             | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H<br>δ ppm                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 106     | 4-{7-[(2,2-difluoroetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo      |   | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | 2,2-difluoroetan-1-amina (CAS 430-67-1)      | 2      | 300                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,65 - 3,79 (m, 2 H) 6,06 - 6,37 (m, 1 H) 6,78 - 6,85 (m, 1 H) 6,91 - 6,97 (m, 1 H) 6,99 - 7,08 (m, 1 H) 8,01 - 8,06 (m, 2 H) 8,10 - 8,15 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H)                             |
| 107     | 4-{7-[(oxetan-3-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo      |   | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | oxetan-3-ilmetanamina (CAS 6246-05-5)        | 2      | 306                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,22 - 3,29 (m, 1 H) 3,44 - 3,50 (m, 2 H) 4,31 - 4,39 (m, 2 H) 4,66 - 4,76 (m, 2 H) 6,59 - 6,64 (m, 1 H) 6,79 - 6,81 (m, 1 H) 6,85 - 6,90 (m, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 2 H) 8,08 - 8,18 (m, 3 H) |
| 108     | 4-{7-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo |  | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (CAS 460-39-9) | 2      | 332                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,55 - 2,69 (m, 2 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 6,61 - 6,68 (m, 1 H) 6,82 - 6,86 (m, 1 H) 6,87 - 6,95 (m, 1 H) 7,99 - 8,07 (m, 2 H) 8,08 - 8,14 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H)                             |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                  | Estructura | Haluro de arilo de partida                                                   | Amina/alcohol o amida de partida                  | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H<br>δ ppm                                                                                                                                                                                    |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 109     | 4-{7-[[3-(morfolin-4-il)propil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | 3-(morfolin-4-il)propan-1-amina<br>(CAS 123-00-2) | 2      | 363                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm 1,87 - 2,16 (m, 2 H) 2,77 (s, a., 6 H) 3,38 (s, a., 2 H) 3,87 (s, a., 4 H) 6,04 - 6,40 (m, 1 H) 6,56 (s, 2 H) 7,81 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,98 - 8,09 (m, 3 H)   |
| 110     | 4-{7-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | 1-amino-2-metilpropan-2-ol (CAS 2854-16-2)        | 2      | 308                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1,26 - 1,38 (m, 6 H) 3,21 - 3,25 (m, 2 H) 6,61 - 6,68 (m, 1 H) 6,91 - 6,95 (m, 1 H) 7,87 - 7,97 (m, 2 H) 8,08 - 8,14 (m, 3 H)                               |
| 111     | 4-{7-[(3-metoxipropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo          |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | 3-metoxipropan-1-amina (CAS 5332-73-0)            | 2      | 308                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1,88 - 2,04 (m, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 3,51 - 3,59 (m, 2 H) 3,3 (obsc., 2H) 6,53 - 6,58 (m, 1 H) 6,76 - 6,84 (m, 1 H) 7,86 - 7,96 (m, 2 H) 8,05 - 8,16 (m, 3 H) |

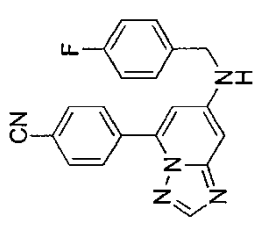
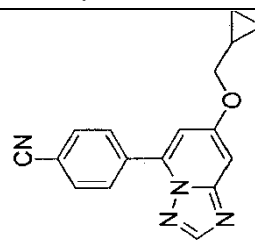
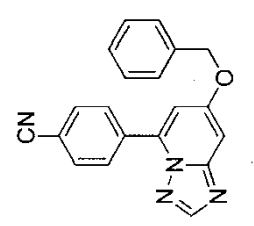
(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                               | Estructura                                                                           | Haluro de arilo de partida                                                   | Amina/alcohol o amida de partida            | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 112     | 4-{7-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo     |   | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | oxolan-2-ilmetanamina<br>(CAS 4795-29-3)    | 2      | 320                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm 1,62 - 1,78 (m, 1 H) 1,92 - 2,01 (m, 2 H) 2,08 - 2,20 (m, 1 H) 3,17 - 3,27 (m, 1 H) 3,36 - 3,49 (m, 1 H) 3,76 - 3,86 (m, 1 H) 3,88 - 3,98 (m, 1 H) 4,14 - 4,26 (m, 1 H) 4,97 - 5,11 (m, 1 H) 6,64 - 6,71 (m, 1 H) 6,74 - 6,80 (m, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, 2 H) 8,00 - 8,09 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H) |
| 113     | 4-{7-[(2-(dimetilamino)etil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo |  | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | (2-aminoetil)dimetilamina<br>(CAS 108-00-9) | 2      | 307                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm 2,55 (s. a., 5 H) 2,97 (s. a., 2 H) 3,41 (s. a., 2 H) 5,75 - 6,25 (s. a., 1 H) 5,96 - 6,28 (m, 1 H) 6,61 (s. a., 1 H) 6,74 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,03 - 8,17 (m, 3 H)                                                                                                            |

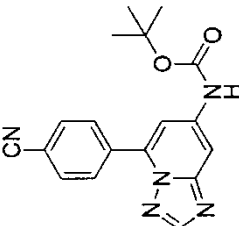
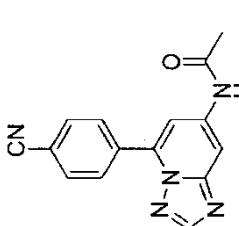
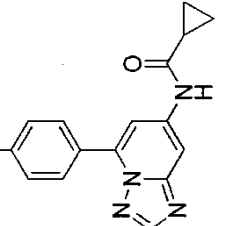
(continuación)

| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                              | Estructura | Haluro de arilo de partida                                                   | Amina/alcohol o amida de partida            | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>114</b> | 4-[7-(bencilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo                |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | bencilamina (CAS 100-46-9)                  | 2      | 326                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm<br>4,49 (s, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H)<br>7,27 - 7,47 (m, 6 H)<br>7,79 - 7,88 (m, 2 H)<br>7,94 - 8,02 (m, 2 H)<br>8,16 (s, 1 H)                                                                                             |
| <b>115</b> | 4-(7-[(2-fluorofenil)metil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | (2-fluorofenil)metanamina<br>(CAS 88-99-6)  | 2      | 344                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm<br>4,44 - 4,64 (m, 2 H)<br>4,84 - 5,01 (m, 1 H)<br>6,53 - 6,65 (m, 1 H)<br>6,67 - 6,76 (m, 1 H)<br>7,11 - 7,27 (m, 2 H)<br>7,31 - 7,50 (m, 2 H)<br>7,75 - 7,91 (m, 2 H)<br>7,99 - 8,17 (m, 3 H)                                   |
| <b>116</b> | 4-(7-[(3-fluorofenil)metil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | (3-fluorofenil)metanamina<br>(CAS 100-82-3) | 2      | 344                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm<br>4,49 - 4,57 (m, 2 H)<br>5,64 - 5,86 (m, 1 H)<br>6,71 (s, 1 H) 6,83 - 6,92 (m, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,33 - 7,41 (m, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 2 H) 7,94 - 7,99 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                              | Estructura                                                                           | Haluro de arilo de partida                                                   | Amina/alcohol o amida de partida            | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H<br>δ ppm                                                                                                                                                                                                          |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 117     | 4-{7-[(4-fluorofenil)metil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo |   | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | (4-fluorofenil)metanamina<br>(CAS 140-75-0) | 2      | 344                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm 4,40 - 4,50 (m, 2 H) 4,75 - 4,89 (m, 1 H) 6,52 - 6,65 (m, 2 H) 7,02 - 7,13 (m, 2 H) 7,33 - 7,43 (m, 2 H) 7,75 - 7,86 (m, 2 H) 7,95 - 8,08 (m, 3 H)                                    |
| 118     | 4-[7-(ciclopropilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo          |   | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | ciclopropilmetanol (CAS 2516-33-8)          | 3      | 291                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm 0,38 - 0,51 (m, 2 H) 0,67 - 0,80 (m, 2 H) 1,32 - 1,44 (m, 1 H) 3,96 - 4,08 (m, 2 H) 6,90 - 7,00 (m, 1 H) 7,04 - 7,16 (m, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 2 H) 8,06 - 8,17 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H) |
| 119     | 4-[7-(benciloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo                  |  | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8) | fenilmetanol (CAS 100-51-6)                 | 3      | 291                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm 0,38 - 0,51 (m, 2 H) 0,67 - 0,80 (m, 2 H) 1,32 - 1,44 (m, 1 H) 3,96 - 4,08 (m, 2 H) 6,90 - 7,00 (m, 1 H) 7,04 - 7,16 (m, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 2 H) 8,06 - 8,17 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H) |

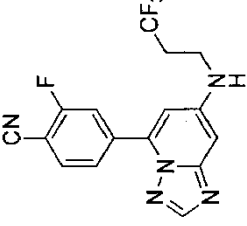
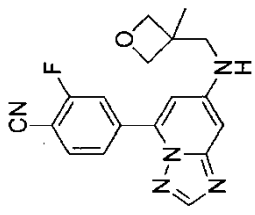
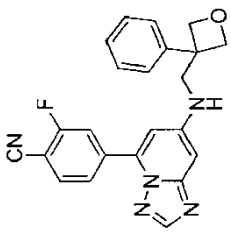
(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                    | Estructura                                                                           | Haluro de arilo de partida                                                | Amina/alcohol o amida de partida                 | Método | EM ES <sup>+</sup>      | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                               |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 120     | N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]carbamato de <i>terc</i> -butilo |   | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (intermedio 8) | carbamato de <i>terc</i> -butilo (CAS 4248-19-5) | 4      | 280 (M <sup>+</sup> Bu) | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,53 (s, 9 H) 7,41 - 7,53 (m, 1 H) 7,88 - 8,00 (m, 1 H) 8,02 - 8,17 (m, 4 H) 8,39 (s, 1 H) 10,08 (s, 1 H)                      |
| 121     | N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]acetamida                        |   | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (intermedio 8) | acetamida (CAS 30-35-5)                          | 4      | 278                     | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 7,44 (s, 1 H) 8,02 - 8,27 (m, 5 H) 8,43 (s, 1 H) 10,57 (s, 1 H)                                                  |
| 122     | N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]ciclopropanocarb oxamida         |  | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (intermedio 8) | ciclopropilcarboxamida (CAS 6228-73-5)           | 4      | 304                     | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0,81 - 0,98 (m, 4 H) 1,78 - 1,94 (m, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 8,03 - 8,12 (m, 2 H) 8,14 - 8,25 (m, 3 H) 8,42 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H) |

(continuación)

| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                                             | Estructura | Haluro de arilo de partida                                                    | Amina/alcohol o amida de partida                 | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H<br>δ ppm                                                                                                                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>123</b> | N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]benzamida                                 |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8)  | benzamida (CAS 55-21-0)                          | 4      | 340                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,56 - 7,69 (m, 3 H) 7,82 (s, 1 H) 7,99 - 8,05 (m, 2 H) 8,07 - 8,15 (m, 2 H) 8,18 - 8,26 (m, 2 H) 8,42 - 8,51 (m, 2 H) 10,80 (s, 1 H)                            |
| <b>124</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]carbamato de <i>terc</i> -butilo |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 10) | carbamato de <i>terc</i> -butilo (CAS 4248-19-5) | 4      | 354                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 7,02 (s, a., 1 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H) 7,70 - 7,76 (m, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H)                                  |
| <b>125</b> | 2-fluoro-4-{7-[(oxetan-3-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo          |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 10) | oxetan-3-ilmetanamina (CAS 6246-05-5)            | 2      | 324                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,21 - 3,30 (m, 1 H) 3,43 - 3,54 (m, 2 H) 4,30 - 4,40 (m, 2 H) 4,64 - 4,74 (m, 2 H) 6,65 (s, 1 H) 6,81 - 6,94 (m, 2 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 8,08 - 8,21 (m, 3 H) |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                            | Estructura                                                                            | Haluro de arilo de partida                                                 | Amina/alcohol o amida de partida                 | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 126     | 2-fluoro-4-{7-(trifluoropropil)-amino}[1,2,4]triazolo-5-o-[1,5-alpiridin-5-il]benzonitrilo      |    | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (intermedio 10) | 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (CAS 460-39-9)     | 2      | 350                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 3,47 - 3,59 (m, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 7,85 - 7,97 (m, 2 H) 8,00 - 8,08 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H)                                                              |
| 127     | 2-fluoro-4-{7-[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo |    | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (intermedio 10) | 3-metiloxetan-3-il)metanamina (CAS 153209-97-3)  | 2      | 338                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,37 (s, 3 H) 3,39 (d, J = 6 Hz, 2 H) 4,29 (d, J = 6 Hz, 2 H) 4,45 (d, J = 6 Hz, 2 H) 6,70 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6,80 (m, 1 H) 7,00 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,89 - 8,02 (m, 1 H) 8,06 - 8,22 (m, 3 H) |
| 128     | 2-fluoro-4-{7-[(3-feniloxetan-3-il)metil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo |  | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (intermedio 10) | (3-feniloxetan-3-il)metanamina (CAS 497239-45-9) | 2      | 400                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,78 (d, J = 6 Hz, 2 H) 4,71 - 4,87 (m, 4 H) 6,55 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6,75 - 6,84 (m, 1 H) 6,88 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,15 - 7,39 (m, 5 H) 7,84 - 7,95 (m, 1 H) 8,01 - 8,15 (m, 3 H)              |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                     | Estructura | Haluro de arilo de partida                                                 | Amina/alcohol o amida de partida               | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 129     | 4-{7-[2-(dimetilamino)etoxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-2-fluorobenzonitrilo    |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (intermedio 10) | 2-(dimetilamino)etanol (CAS 108-01-0)          | 3      | 326                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,14 - 2,31 (m, 6 H) 2,62 - 2,77 (m, 2 H) 4,21 - 4,36 (m, 2 H) 7,21 - 7,36 (m, 1 H) 7,38 - 7,49 (m, 1 H) 8,05 - 8,18 (m, 2 H) 8,21 - 8,34 (m, 1 H) 8,36 - 8,49 (m, 1 H) |
| 130     | 2-fluoro-4-{7-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (intermedio 10) | 2-(pirrolidin-1-il)etanol-1-ol (CAS 2955-88-6) | 3      | 352                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,58 - 1,79 (m, 4 H) 2,53 - 2,60 (m, 4 H) 2,81 - 2,95 (m, 2 H) 4,23 - 4,35 (m, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 8,08 - 8,17 (m, 2 H) 8,21-8,29 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H)   |
| 131     | 2-fluoro-4-{7-(oxolan-2-ilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo        |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (intermedio 10) | oxolan-2-ilmetanol (CAS 97-99-4)               | 3      | 339                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,63 - 2,17 (m, 4 H) 3,65 - 3,89 (m, 2 H) 4,07 - 4,34 (m, 3 H) 7,23 - 7,34 (m, 1 H) 7,36 - 7,45 (m, 1 H) 8,08 - 8,19 (m, 2 H) 8,23 - 8,31 (m, 1 H) 8,38 - 8,48 (m, 1 H) |

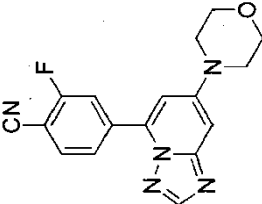
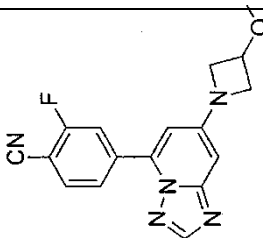
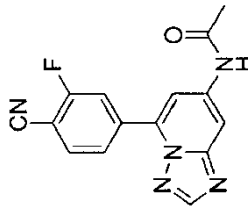
(continuación)

| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                                          | Estructura | Haluro de arilo de partida                                                    | Amina/alcohol o amida de partida                     | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H<br>δ ppm                                                                                                                                                                                                                                |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>132</b> | 2-fluoro-4-{7-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 10) | 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona<br>(CAS 3445-11-2) | 3      | 366                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,86 - 2,02 (m, 2 H) 2,17 - 2,30 (m, 2 H) 3,45 - 3,56 (m, 2 H) 3,59 - 3,69 (m, 2 H) 4,26 - 4,38 (m, 2 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 8,09 - 8,19 (m, 2 H) 8,23 - 8,33 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) |
| <b>133</b> | 2-fluoro-4-[7-(oxolan-3-ilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo             |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 10) | oxolan-3-ilmetanol (CAS 15833-61-1)                  | 3      | 339                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,60 - 1,82 (m, 1 H) 1,97 - 2,16 (m, 1 H) 2,66 - 2,82 (m, 1 H) 3,52 - 3,90 (m, 4 H) 4,05 - 4,25 (m, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 8,07 - 8,18 (m, 2 H) 8,25 (m, 1 H) 8,36 - 8,47 (m, 1 H)               |

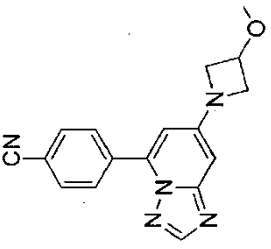
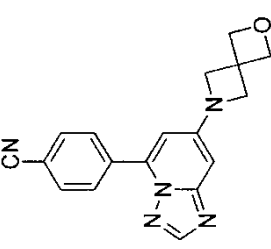
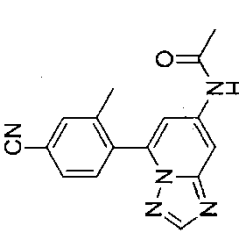
(continuación)

| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                                      | Estructura | Haluro de arilo de partida                                                    | Amina/alcohol o amida de partida    | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                         |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>134</b> | 2-fluoro-4-[7-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo      |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 10) | pirrolidin-2-ona (CAS 616-45-5)     | 4      | 322                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm 2,05 - 2,24 (m, 2 H) 2,63 (t, J = 8 Hz, 2 H) 4,03 (t, J = 7 Hz, 2 H) 8,00 - 8,11 (m, 3 H) 8,14 - 8,31 (m, 2 H) 8,52 (s, 1 H)                       |
| <b>135</b> | 2-fluoro-4-[7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 10) | 1,3-oxazolidin-2-ona (CAS 497-25-6) | 4      | 324                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4,20 - 4,31 (m, 2 H) 4,50 - 4,62 (m, 2 H) 7,89 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,99 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,04 - 8,07 (m, 1 H) 8,14 - 8,28 (m, 2 H) 8,52 (s, 1 H) |
| <b>136</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-N-metilacetamida         |            | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 10) | N-metilacetamida (CAS 76-16-3)      | 4      | 310                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 7,43 (s, 1 H) 7,74 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 2 H) 7,97 - 8,00 (m, 1 H) 8,45 (s, 1 H)                          |

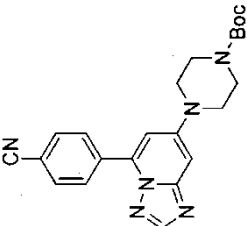
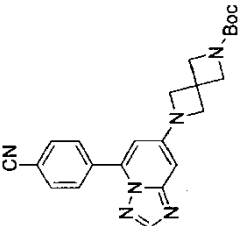
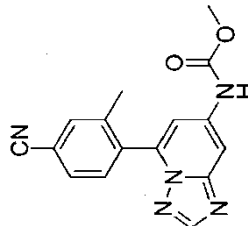
(continuación)

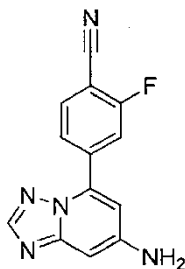
| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                                  | Estructura                                                                           | Haluro de arilo de partida                                                    | Amina/alcohol o amida de partida    | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                           |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>137</b> | 2-fluoro-4-[7-(morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo         |   | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 10) | morfolina (CAS 110-91-8)            | 2      | 324                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,37 - 3,50 (m, 4 H) 3,69 - 3,88 (m, 4 H) 7,06 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 8,08 - 8,37 (m, 4 H)                                                         |
| <b>138</b> | 2-fluoro-4-[7-(3-metoxiacetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo |   | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 10) | 3-metoxiacetidina (CAS 110925-17-2) | 2      | 324                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,25 - 3,30 (m, 3 H) 3,81 - 3,93 (m, 2 H) 4,19 - 4,31 (m, 2 H) 4,34 - 4,43 (m, 1 H) 6,51 - 6,59 (m, 1 H) 6,79 - 6,86 (m, 1 H) 8,03 - 8,30 (m, 4 H) |
| <b>139</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]acetamida             |  | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 10) | acetamida (CAS 30-35-5)             | 4      | 296                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 7,41 - 7,52 (m, 1 H) 7,92 - 8,04 (m, 1 H) 8,11 - 8,28 (m, 3 H) 8,46 (s, 1 H) 10,59 (s, 1 H)                                          |

(continuación)

| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                                     | Estructura                                                                            | Haluro de arilo de partida                                                            | Amina/alcohol o amida de partida             | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                               |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>140</b> | 4-[7-(3-metoxiacetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo             |    | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8)          | 3-metoxiacetidina (CAS 110925-17-2)          | 2      | 306                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,28 (s, 3 H) 3,82 - 3,94 (m, 2 H) 4,21 - 4,31 (m, 2 H) 4,33 - 4,45 (m, 1 H) 6,48 - 6,55 (m, 1 H) 6,68 - 6,76 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,15 - 8,25 (m, 3 H)    |
| <b>141</b> | 4-(7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo |    | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo<br>(intermedio 8)          | 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (CAS 174-78-7) | 2      | 318                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4,22 (s, 4 H) 4,75 (s, 4 H) 6,49 - 6,57 (m, 1 H) 6,68 - 6,77 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8,13 - 8,24 (m, 3 H)                                                     |
| <b>142</b> | N-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]acetamida                 |  | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-metilbenzonitrilo<br>(intermedio 24) | acetamida (CAS 30-35-5)                      | 4      | 292                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 7,20 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 10,56 (s, 1 H) |

(continuación)

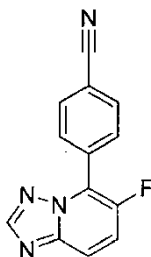
| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                                                     | Estructura                                                                           | Haluro de arilo de partida                                                         | Amina/alcohol o amida de partida                                                    | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                       |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 143     | 4-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]piperacina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo                   |   | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (intermedio 8)          | piperacina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (CAS 57260-71-6)                    | 2      | 405                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 3,46 (m, 8 H) 7,03 (d, J = 3 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 3 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,27 (s, 1 H)                              |
| 144     | 6-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo |   | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (intermedio 8)          | 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (CAS 1041026-70-3) | 2      | 417                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 4,01 - 4,08 (m, 4 H) 4,17 (s, 4 H), 6,52 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8,12 - 8,24 (m, 3 H)                         |
| 145     | N-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]carbamato de metilo                                       |  | 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-metilbenzonitrilo (intermedio 24) | carbamato de metilo (CAS 598-55-0)                                                  | 2      | 308                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 7,14 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H) |

**Ejemplo 146: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-2-fluorobenzonitrilo**

A una suspensión agitada de (5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *terc-butilo* (**intermedio 11**, 0,318 g, 0,900 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (1 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se calentó la reacción hasta reflujo durante la noche. Se retiró la mezcla de reacción del calor y se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se diluyó la reacción en DCM y se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. Se retiró la capa de DCM y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x). Se combinaron las fases orgánicas y se concentró hasta sequedad a vacío para proporcionar el compuesto del título.

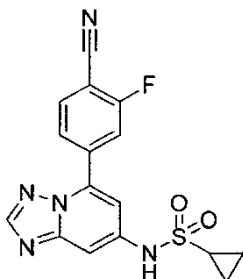
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,27 (s. a., 2 H) 6,64 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,90 - 7,98 (m, 1 H) 8,06 - 8,21 (m, 3 H)

EM ES<sup>+</sup>: 254

**Ejemplo 147: 4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo**

Se trató una solución de (*E*)-*N*-(6-(4-cianofenil)-5-fluoropiridin-2-il)-*N'*-hidroxiformimidamida (**intermedio 12**, 0,085 g, 0,332 mmol) en THF (2 ml) con TFAA (0,094 ml, 0,663 mmol). Se calentó la reacción hasta 40 °C durante 1 h. Se basificó la reacción con NaHCO<sub>3</sub> (sat. ac) y se extrajo con DCM. Se recogió la fase orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 8,01 - 8,13 (m, 5 H) 8,55 (s, 1 H) EM ES<sup>+</sup>: 239

**Ejemplo 148: *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]ciclopropanosulfonamida**

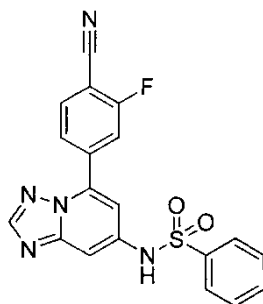
Se calentó una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,456 g, 3,30 mmol), 5-(di-*terc*-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'*H*-1,4'-bipirazol (0,223 g, 0,440 mmol), [(cinnamil)PdCl]<sub>2</sub> (0,064 g, 0,110 mmol), ciclopropanosulfonamida (CAS 154350-29-5, 0,400 g, 3,30 mmol) y 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (**intermedio 10**, 0,300 g, 1,100 mmol) en dioxano (4 ml) hasta 95 °C durante 0,5 h en una atmósfera inerte. Se diluyó la reacción con salmuera, se extrajo en EtOAc, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna en sílice, se eluyó con EtOAc al 0-100 %/gasolina seguido de MeOH al 0-20 %/EtOAc. Se purificó además

el producto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,04 (m, 4 H) 2,99 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,53 (s., 1 H) 7,98 (m, 1 H) 8,15 - 8,23 (m, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 10,72 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 358

**Ejemplo 149:** *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]bencenosulfonamida

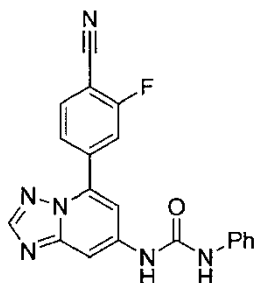


Se preparó como se describe para *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanosulfonamida (**ejemplo 148**) a partir de 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (**intermedio 10**) y bencenosulfonamida para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,07 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,57 (m, 3 H) 7,91 (m, 3 H) 8,08 - 8,17 (m, 2 H) 8,31 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 394

**Ejemplo 150:** 3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-1-fenilurea



A una solución de 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (**intermedio 10**, 0,100 g, 0,395 mmol) y DIPEA (0,345 ml, 1,974 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió isocianatobenceno (CAS 103-71-9, 0,129 ml, 1,185 mmol). Se agitó la reacción a t.a. durante 2,5 h. Se diluyó la reacción con salmuera, se extrajo en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,04 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,50 (m, 3 H) 8,03 (m, 2H) 8,11 - 8,31 (m, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 9,38 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 373

Se prepararon los siguientes ejemplos 151 a 175 por uno de los procedimientos descritos a continuación.

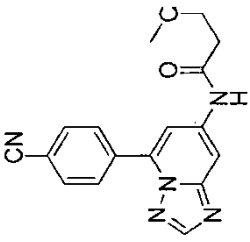
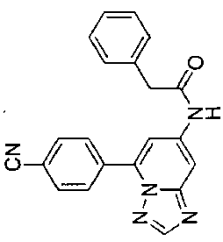
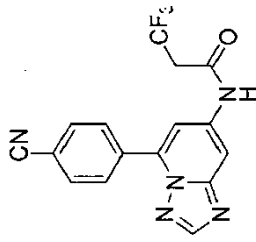
**Procedimiento 1:**

Se agitaron una solución de una amina primaria (0,227 mmol), TEA (0,158 ml, 1,136 mmol) y el cloruro de ácido apropiado (0,227 mmol) en DMF (2 ml) a t.a. durante la noche, se añadió más TEA (0,158 ml, 1,136 mmol) y cloruro de ácido (0,454 mmol) y se agitó la reacción durante 2 h adicionales. Se vertió la reacción en agua y se extrajo con DCM. Se recogió la capa orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo

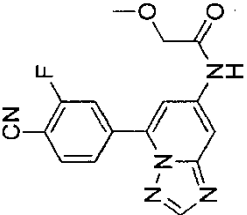
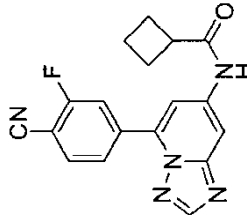
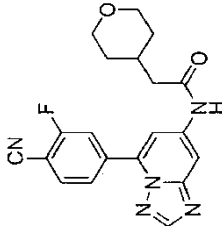
resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

**Procedimiento 2:**

- 5 Se trataron una solución de una amina primaria (0,345 mmol), TEA (0,144 ml, 1,036 mmol) y un ácido carboxílico en DMF (2 ml) con anhídrido de ácido *N*-propilfosfónico, trímero cíclico (50 % en DMF) (0,407 ml, 0,690 mmol) y se calentó hasta 40 °C durante la noche. Se enfrió la reacción hasta t.a., se vertió en agua se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificaron los residuos resultantes por
- 10 HPLC preparativa (acetonitrilo/ácido fórmico al 0,05 % en agua) para dar el compuesto del título.

| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                                                 | Estructura                                                                           | Amina de partida                                                                  | Cloruro de ácido/ácido carboxílico de partida         | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                            |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>151</b> | N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]-3-metoxipropanamida                 |   | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)benzonitrilo (ejemplo 100) | ácido 3-metoxipropanoico (CAS 2544-06-1)              | 2      | 322                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 2,62 - 2,72 (m, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,62 - 3,73 (m, 2 H) 7,42 - 7,50 (m, 1 H) 8,03 - 8,09 (m, 2 H) 8,12 - 8,20 (m, 2 H) 8,22 - 8,26 (m, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,59 (s, 1 H) |
| <b>152</b> | N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]-2-fenilacetamida                    |   | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)benzonitrilo (ejemplo 100) | cloruro de 2-fenilacetilo (CAS 103-80-0)              | 1      | 354                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 3,76 (s, 2 H) 7,23 - 7,41 (m, 5 H) 7,45 - 7,54 (m, 1 H) 8,02 - 8,11 (m, 2 H) 8,14 - 8,18 (m, 2 H) 8,20-8,26 (m, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H)                        |
| <b>153</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]-3,3,3-trifluoropropanamida |  | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)benzonitrilo (ejemplo 100) | cloruro de 3,3,3-trifluoropropanoilo (CAS 41463-83-6) | 2      | 364                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 3,56 - 3,77 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,95 - 8,05 (m, 1 H) 8,12-8,30 (m, 3 H) 8,50 (s, 1 H) 10,97 (s, 1 H)                                                                  |

(continuación)

| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                                    | Estructura                                                                           | Amina de partida                                                                   | Cloruro de ácido/ácido carboxílico de partida   | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H<br>δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>154</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-2-metoxiacetamida      |   | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo 146) | cloruro de 2-metoxiacetilo (CAS 38870-89-2)     | 1      | 326                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3,43 (s, 3 H) 4,12 (s, 2 H) 7,69 - 7,87 (m, 1 H) 8,97 - 8,07 (m, 1 H) 8,13 - 8,28 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H)                                                                              |
| <b>155</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]ciclobutanocarboxamida  |   | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo 146) | cloruro de ciclobutanocarboxilo (CAS 5006-22-4) | 1      | 336                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,73 - 2,08 (m, 2 H) 2,12 - 2,37 (m, 4 H) 3,11 - 3,22 (m, 1 H) 7,44 - 7,62 (m, 1 H) 7,95 - 8,02 (m, 1 H) 8,12 - 8,35 (m, 3 H) 8,45 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H)                                                         |
| <b>156</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-2-(oxan-4-il)acetamida |  | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo 146) | ácido 2-(oxan-4-il)acético (CAS 85064-61-5)     | 1      | 380                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,15 - 1,41 (m, 2 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 1,95 - 2,10 (m, 1 H) 2,29 - 2,39 (m, 2 H) 3,31 - 3,40 (m, 2 H) 3,74 - 3,93 (m, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,93 - 8,05 (m, 1 H) 8,12 - 8,28 (m, 3 H) 8,45 (s, 1 H) 10,56 (s, 1 H) |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                                         | Estructura | Amina de partida                                                                            | Cloruro de ácido/ácido carboxílico de partida              | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 157     | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]-2-metilciclopropano-1-carboxamida  |            | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo 146) | ácido 2-metilciclopropano-1-carboxílico (CAS 29555-02-0)   | 2      | 336                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0,68 - 0,87 (m, 1 H) 1,05 - 1,21 (m, 4 H) 1,25 - 1,48 (m, 1 H) 1,50 - 1,67 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,93 - 8,07 (m, 1 H) 8,08 - 8,28 (m, 3 H) 8,39 - 8,55 (m, 1 H) 10,79 (s, 1 H)                                                         |
| 158     | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]-2-(piperidin-1-il)acetamida        |            | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo 146) | ácido 2-(piperidin-1-il)acético (CAS 3235-67-4)            | 2      | 379                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,36 - 1,50 (m, 2 H) 1,54 - 1,70 (m, 4 H) 2,40 - 2,50 (obsc., 4H) 3,18 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 7,93 - 8,06 (m, 1 H) 8,15 - 8,28 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H)                                                      |
| 159     | (2 <i>S</i> )-N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]oxolano-2-carboxamida |            | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo 146) | ácido (2 <i>S</i> )-oxolano-2-carboxílico (CAS 87392-07-2) | 2      | 352                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,98 - 2,16 (m, 1 H) 2,19 - 2,36 (m, 1 H) 3,83 - 3,95 (m, 1 H) 3,97 - 4,14 (m, 1 H) 4,44 - 4,57 (m, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,00 - 8,10 (m, 1 H) 8,14 - 8,30 (m, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 8,46 - 8,53 (m, 1 H) 10,27 (s, 1 H) |

(continuación)

| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                                                                  | Estructura | Amina de partida                                                                                    | Cloruro de ácido/ácido carboxílico de partida              | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>160</b> | (2 <i>R</i> )- <i>N</i> -[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]oxolano-2-carboxamida |            | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo <b>146</b> ) | ácido (2 <i>R</i> )-oxolano-2-carboxílico (CAS 87392-05-0) | 2      | 352                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,98 - 2,13 (m, 1 H) 2,20 - 2,35 (m, 1 H) 3,82 - 3,95 (m, 1 H) 3,96 - 4,10 (m, 1 H) 4,42 - 4,59 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,98 - 8,06 (m, 1 H) 8,11 - 8,32 (m, 2 H) 8,35 - 8,54 (m, 2 H) 10,27 (s, 1 H) |
| <b>161</b> | <i>N</i> -[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]-2-(dimetilamino)acetamida           |            | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo <b>146</b> ) | ácido 2-(dimetilamino)acético (CAS 1118-68-9)              | 2      | 339                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,25 - 2,35 (m, 6 H) 3,13 - 3,22 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,99 - 8,09 (m, 1 H) 8,13 - 8,27 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,43 - 8,50 (m, 1 H) 10,35 (s, 1 H)                                                                       |
| <b>162</b> | <i>N</i> -[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]oxolano-3-carboxamida                |            | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo <b>146</b> ) | ácido oxolano-3-carboxílico (CAS 89364-31-8)               | 2      | 352                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,01 - 2,23 (m, 2 H) 3,14 - 3,28 (m, 1 H) 3,66 - 3,87 (m, 3 H) 3,90 - 4,02 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,93 - 8,06 (m, 1 H) 8,10 - 8,32 (m, 3 H) 8,39 - 8,53 (m, 1 H) 10,66 (s, 1 H)                                           |

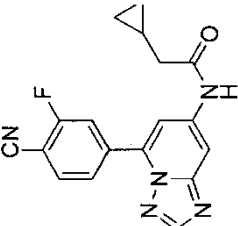
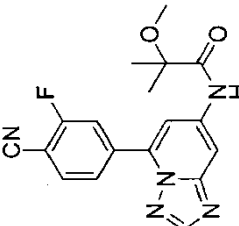
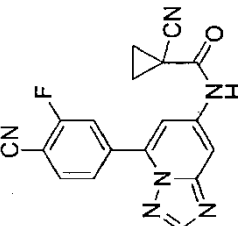
(continuación)

| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                                                 | Estructura | Amina de partida                                                                                    | Cloruro de ácido/ácido carboxílico de partida           | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>163</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]-1-metilciclopropano-       |            | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo <b>146</b> ) | ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (CAS 6914-76-7) | 2      | 336                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0,70 - 0,80 (m, 2 H) 1,14 - 1,25 (m, 2 H) 1,46 (s, 3 H) 7,82 (s, 1 H) 8,03 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,10 - 8,28 (m, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,43 - 8,50 (m, 1 H) 9,68 (s, 1 H)                                                       |
| <b>164</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]oxano-3-carboxamida         |            | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo <b>146</b> ) | ácido oxano-3-carboxílico (CAS 873397-34-3)             | 2      | 366                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,40 - 1,88 (m, 4 H) 1,95 - 2,12 (m, 1 H) 2,64 - 2,77 (m, 1 H) 3,40 - 3,53 (m, 1 H) 3,76 - 3,92 (m, 1 H) 3,97 - 4,08 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,92 - 8,02 (m, 1 H) 8,10 - 8,25 (m, 3 H) 8,42 - 8,50 (m, 1 H) 10,59 (s, 1 H) |
| <b>165</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]-4-metiloxano-4-carboxamida |            | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo <b>146</b> ) | ácido 4-metiloxano-4-carboxílico (CAS 233276-38-5)      | 2      | 380                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 - 1,54 (m, 7 H) 1,67 (s, 1 H) 2,10 - 2,24 (m, 1 H) 3,47 - 3,59 (m, 1 H) 3,86 (m, 1 H) 7,97 (m, 1 H) 8,04 (m, 1 H) 8,13 - 8,27 (m, 2 H) 8,43 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H)                                    |

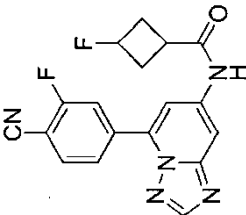
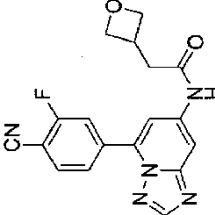
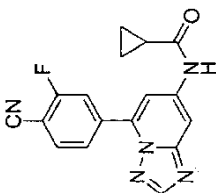
(continuación)

| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                                                                  | Estructura | Amina de partida                                                                                     | Cloruro de ácido/ácido carboxílico de partida                  | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H<br>δ ppm                                                                                                                                                                     |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>166</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolol[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]-3-metiloxetano-3-carboxamida               |            | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolol[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo <b>146</b> ) | ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (CAS 28562-86-7)            | 2      | 352                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 4,41 (m, 2 H) 4,88 (m, 2 H) 7,58 (m, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,12 - 8,25 (m, 2 H) 8,32 (m, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H)   |
| <b>167</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolol[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]oxetano-3-carboxamida                       |            | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolol[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo <b>146</b> ) | ácido oxetano-3-carboxílico (CAS 114012-41-8)                  | 2      | 338                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ ppm 4,16 (s, 1 H) 4,94 (m, 4 H) 7,85 - 7,96 (m, 2 H) 8,02 (m, 1 H) 8,22 - 8,32 (m, 2 H) 8,49 (s, 1 H) 9,32 - 9,50 (m, 1 H)                   |
| <b>168</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolol[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]-2,2-difluorociclopropano-1-o-1-carboxamida |            | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolol[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitril o (ejemplo <b>146</b> ) | ácido 2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico (CAS 107873-03-0) | 2      | 358                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 2,14 - 2,24 (m, 1 H) 2,79 (m, 1 H) 7,58 (m, 1 H) 7,97 - 8,02 (m, 2 H) 8,15 (m, 1 H) 8,29 (m, 1 H) 8,40 (s, 1 H) |

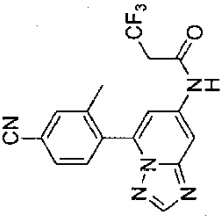
(continuación)

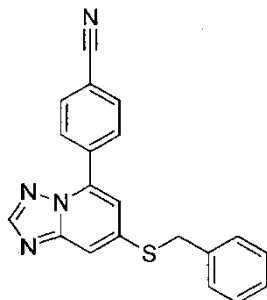
| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                                               | Estructura                                                                           | Amina de partida                                                                  | Cloruro de ácido/ácido carboxílico de partida           | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>169</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-2-ciclopropilacetamida            |   | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (ejemplo 146) | ácido 2-ciclopropilacético (CAS 5239-82-7)              | 2      | 336                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm<br>0,37 (m, 2 H) 0,66 - 0,78 (m, 2 H) 1,11 - 1,25 (m, 1 H) 2,49 (m, 2 H) 7,83 - 7,91 (m, 1 H) 7,91 - 7,97 (m, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,25 (m, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,10 (m, 1 H) |
| <b>170</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-2-metoxi-2-metilpropanamida       |   | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (ejemplo 146) | ácido 2-metoxi-2-metilpropanoico (CAS 13836-62-9)       | 2      | 354                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DCM-d <sub>2</sub> ) δ ppm<br>1,52 (s, 6 H) 3,43 (s, 3 H) 7,64 (m, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 1 H) 7,95 (m, 1 H) 8,05 (m, 1 H) 8,16 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,00 (m, 1 H)                                                  |
| <b>171</b> | 1-ciano-N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]ciclopropano-1-carboxamida |  | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (ejemplo 146) | ácido 1-cianociclopropano-1-carboxílico (CAS 6914-79-0) | 2      | 347                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>1,72 - 1,85 (m, 4 H) 7,72-7,83 (m, 1 H) 7,95-8,09 (m, 1 H) 8,14 - 8,29 (m, 3 H) 8,51 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H)                                                                         |

(continuación)

| Ej. n.º    | Nombre del compuesto                                                                               | Estructura                                                                           | Amina de partida                                                                     | Cloruro de ácido/ácido carboxílico de partida             | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H<br>δ ppm                                                                                                                                                                                                        |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>172</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-3-fluorociclobutano-1-carboxamida |   | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo<br>(ejemplo 146) | ácido 3-fluorociclobutano-1-carboxílico (CAS 122665-96-7) | 2      | 354                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,52 - 2,72 (obsc., m, 4 H) 3,25 - 3,35 (obsc., m, 1 H) 5,12 - 5,38 (m, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 1 H) 7,94 - 8,05 (m, 1 H) 8,11 - 8,31 (m, 3 H) 8,47 (s, 1 H) 10,62 (s, 1 H)           |
| <b>173</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-2-(oxetan-3-il)acetamida          |   | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo<br>(Ejemplo 146) | ácido 2-(oxetan-3-il)acético (CAS 1310381-54-4)           | 2      | 352                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,87 (d, J = 8 Hz, 2 H) 3,32 - 3,40 (m, 1 H) 4,29 - 4,47 (m, 2 H) 4,67 - 4,77 (m, 2 H) 7,45 - 7,56 (m, 1 H) 7,94 - 8,02 (m, 1 H) 8,13 - 8,26 (m, 3 H) 8,46 (s, 1 H) 10,64 (s, 1 H) |
| <b>174</b> | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida            |  | 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo<br>(ejemplo 146) | ácido ciclopropanocarboxílico (CAS 1759-53-1)             | 2      | 322                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,81 - 0,99 (m, 4 H) 1,77 - 1,93 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,92 - 8,04 (m, 1 H) 8,13 - 8,24 (m, 3 H) 8,45 (s, 1 H) 10,85 (s, 1 H)                                                     |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                       | Estructura                                                                          | Amina de partida                                                                 | Cloruro de ácido/ácido carboxílico de partida         | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H<br>δ ppm                                                                                                                                                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 175     | N-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-3,3,3-trifluoropropanamida |  | 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo (ejemplo 209) | cloruro de 3,3,3-trifluoropropanoilo (CAS 41463-83-6) | 1      | 360                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 3,58 - 3,74 (m, 2 H) 7,20 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,21 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 10,94 (s, 1 H) |

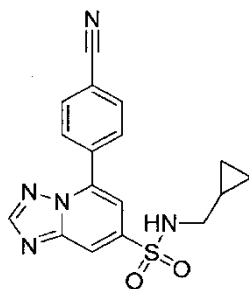
**Ejemplo 176: 4-[7-(bencilulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo**

5 Se trató una solución de fenilmetanotiol (CAS 100-53-8, 0,232 ml, 1,963 mmol) en DMF (5 ml) con NaH (60 % en peso dispersado en aceite mineral, 0,079 g, 1,963 mmol). Se agitó la reacción a t.a. durante 15 min. A continuación se añadió una solución de 4-[7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo (**intermedio 8**) (0,5 g, 1,963 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó la reacción a t.a. durante 1,5 h. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por

10 cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 4,52 (s, 2 H) 7,14 - 7,44 (m, 4 H) 7,46 - 7,54 (m, 2 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,99 - 8,10 (m, 2 H) 8,16 - 8,28 (m, 2 H) 8,46 (s, 1 H)

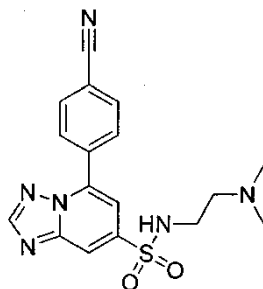
15 EM ES<sup>+</sup>: 343

**Ejemplo 177: 5-(4-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-sulfonamida**

20 A una suspensión de 4-[7-(bencilulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo (**ejemplo 176**) (100 mg, 0,292 mmol) en AcOH (3 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió NCS (156 mg, 1,168 mmol). Se agitó la reacción a t.a. durante la noche. Se concentró la reacción a vacío. Se tomó el intermedio de cloruro de sulfonilo bruto en DCM (5 ml) y se añadió ciclopropilmetanamina (CAS 2516-47-4, 0,101 ml, 1,168 mmol) y se agitó la reacción a t.a. durante 30 min.

25 Se diluyó la reacción con DCM, se lavó con agua, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,05 - 0,19 (m, 2 H) 0,28 - 0,47 (m, 2 H) 0,77 - 0,98 (m, 1 H) 2,76 - 2,89 (m, 2 H) 7,68 - 7,83 (m, 1 H) 8,07 - 8,32 (m, 5 H) 8,72 - 8,85 (m, 1 H) EM ES<sup>+</sup>: 354

**Ejemplo 178: 5-(4-cianofenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-sulfonamida**

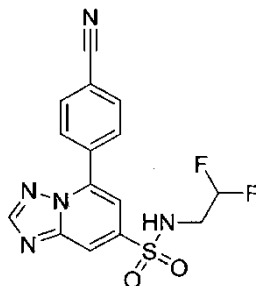
35

Se preparó como se describe para 5-(4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-sulfonamida (**ejemplo 177**) a partir de 4-[7-(bencilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo (**ejemplo 176**) y *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (CAS 108-00-9) para dar el compuesto del título.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,02 (s, 6 H) 2,21 - 2,37 (m, 2 H) 2,83 - 3,06 (m, 2 H) 7,67 - 7,82 (m, 1 H) 7,88 - 8,46 (m, 6 H) 8,70 - 8,92 (m, 1 H)

EM ES $^+$ : 371

10 **Ejemplo 179:** 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-sulfonamida

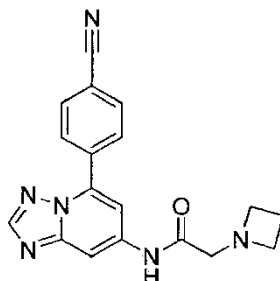


15 Se preparó como se describe para 5-(4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-sulfonamida (**ejemplo 177**) a partir de 4-[7-(bencilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo (**ejemplo 176**) y 2,2-difluoroetan-1-amina (CAS 430-67-1) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,23 - 3,42 (m, 2 H) 5,83 - 6,33 (m, 1 H) 7,65 - 7,81 (m, 1 H) 8,03 - 8,42 (m, 5 H) 8,55 (s, 1 H) 8,72 - 8,87 (m, 1 H)

EM ES $^+$ : 364

**Ejemplo 180:** 2-(acetidin-1-il)-*N*-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida

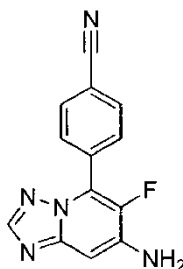


25 A una solución de 2-cloro-*N*-(5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)acetamida (**intermedio 13**) (70mg, 0,225 mmol) y TEA (0,047 ml, 0,337 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió acetidina (CAS 503-29-7, 0,018 ml, 0,269 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . Se recogió la fase orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se cargó el producto bruto sobre un cartucho de intercambio catiónico fuerte (SCX-2), se lavó con MeOH y se eluyó con solución 2 M amoníaco/MeOH. Se concentró el eluyente a vacío para dar el compuesto del título.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DCM}-d_2$ )  $\delta$  ppm 2,10 - 2,27 (m, 2 H) 3,28 (s, 2 H) 3,38 - 3,53 (m, 4 H) 7,41 - 7,53 (m, 1 H) 7,85 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H) 8,07 - 8,19 (m, 3 H) 8,26 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 333

40 **Ejemplo 181:** 4-{7-amino-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo

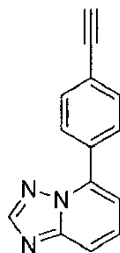


Se calentó una solución de ácido 5-(4-cianofenil)-6-fluoro-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxílico (**intermedio 14**, 0,080 g, 0,283 mmol), DPPA (0,061 ml, 0,283 mmol), TEA (0,059 ml, 0,425 mmol) y agua (5,11 µl, 0,283 mmol) en tolueno (1 ml) hasta 90 °C durante 30 min. Se concentró la reacción a vacío y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 6,46 (s, 2 H) 6,77 - 6,84 (m, 1 H) 7,94 - 8,02 (m, 2 H) 8,04 - 8,09 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 254

#### **Ejemplo 182: 5-(4-etinilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**



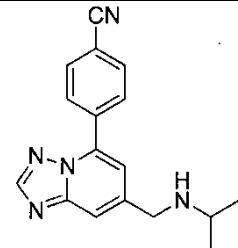
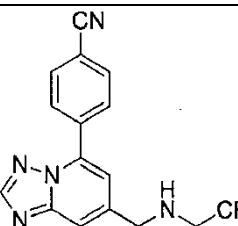
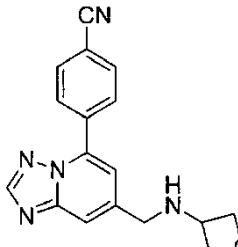
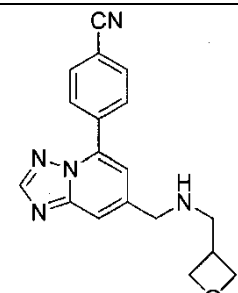
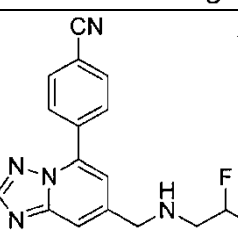
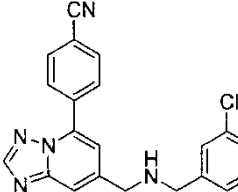
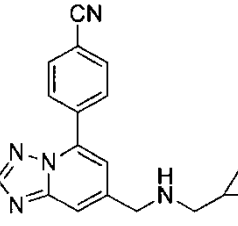
A un vial que contenía 5-(tributylestannil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 4**, 0,1 g, 0,245 mmol), yoduro de cobre (I) (2,333 mg, 0,012 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,014 g, 0,012 mmol) en THF (1 ml) se le añadió [2-(4-yodofenil)etnil]trimetilsilano (0,081 g, 0,269 mmol). Se desgasificó el vial y se purgó con nitrógeno, se selló y se irradió en un microondas a 120 °C durante 20 min. A la mezcla de reacción agitada se le añadió hidróxido de sodio (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Se diluyó la mezcla de reacción en agua y se extrajo en DCM usando un cartucho separador de fases. Se extrajo además la fase sólida precipitada/ac. con DCM/EtOH (9:1). Se retiró la capa acuosa de la capa sólida sedimentada por pipeta y se añadió el sólido a la fase orgánica y se concentraron las capas orgánicas a vacío en DMSO para purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,40 (s, 1 H) 7,40 - 7,48 (m, 1 H) 7,69 (d, J = 8 Hz, 2 H) 7,76 - 7,84 (m, 1 H) 7,88 - 7,92 (m, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,56 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 220

Se prepararon los siguientes ejemplos 183 a 194 usando el procedimiento general a continuación.

Se agitó una mezcla de una amina (0,6 mmol) y 4-(7-formil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (**intermedio 15**, 0,1 g, 0,4 mmol) y ácido acético (0,8 ml) en dimetilacetamida (3 ml) a t.a. hasta que se formó la correspondiente imina por TLC. Se añadió STAB (0,171 g, 0,8 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Una vez formada la amina, se añadió agua y se continuó la agitación durante 15 min. Se concentró la mezcla de reacción se retiró DMA usando destilación azeotrópica a partir de agua. Se extrajo el residuo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y a continuación se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa en fase inversa.

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                     | Estructura                                                                          | Amina de partida                           | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 183     | 4-(7-(((propan-2-il)amino)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo         |    | isopropilamina (CAS 75-31-0)               | 292                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1,37 (d, J = 6 Hz, 6 H) 2,86 - 2,89 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 7,47 (d, J = 1 Hz, 1 H) 7,80 - 7,81 (m, 1 H) 7,90 - 7,93 (m, 2 H) 8,20 - 8,22 (m, 2 H) 8,41 (s, 1 H)                                |
| 184     | 4-(7-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo |    | 2,2,2-trifluoroetan-1-amina (CAS 753-90-2) | 332                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3,31 (d, J = 10 Hz, 2 H) 3,44 (s, 1 H) 4,00 (s, 2 H) 7,49 (s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,04 - 8,06 (m, 2 H) 8,19 - 8,22 (m, 2 H) 8,51 (s, 1 H)                                                          |
| 185     | 4-(7-(((oxetan-3-il)amino)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo         |   | oxetan-3-amina (CAS 21635-88-1)            | 306                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 3,91 (s, 2 H) 4,05 - 4,11 (m, 1 H) 4,51 - 4,53 (m, 2 H) 4,76 - 4,78 (m, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H)                         |
| 186     | 4-(7-(((oxetan-3-ilmetil)amino)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo    |  | oxetan-3-ilmetanamina (CAS 6246-05-5)      | 320                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 3,00 - 3,02 (m, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,49 - 4,51 (m, 2 H) 4,77 - 4,79 (m, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H)    |
| 187     | 4-(7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo    |  | 2,2-difluoroetan-1-amina (CAS 430-67-1)    | 314                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 3,00 (m, 2 H) 3,4 - 3,7 (s. a., 1 H) 4,04 (s, 2 H) 5,75 - 6,13 (m, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,92 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H)                              |
| 188     | 4-(7-(((3-clorofenil)metil)amino)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo  |  | (3-clorofenil)metanamina (CAS 4152-90-3)   | 374                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3,12 (s, 1 H) 3,72 (s, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 7,23 - 7,32 (m, 3 H) 7,41 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,48 (s, 1 H)                            |
| 189     | 4-(7-(((ciclopropilmetil)amino)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo    |  | ciclopropilmetanamina (CAS 2516-47-4)      | 304                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 0,15 - 0,24 (m, 2 H) 0,50 - 0,56 (m, 2 H) 0,97 - 1,05 (m, 1 H) 2,55 (d, J = 7 Hz, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,92 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) |

|     |                                                                                          |  |                                           |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 190 | 4-{7-(((3-metoxifenil)metil)amino)metil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo |  | (3-metoxifenil)metanamina (CAS 5071-96-5) | 370 | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,90 - 3,10 (s. a., 1 H) 3,70 (app. s, 5 H) 3,85 (s, 2 H) 6,74 (d, J = 8 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 9 Hz, 1 H) 6,0 (s. a., 1 H) 7,18 (t, J = 8 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,48 (s, 1 H)    |
| 191 | 4-{7-[(3-metoxiacetidin-1-il)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo      |  | 3-metoxiacetidina (CAS 110925-17-2)       | 320 | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, metanol- $d_4$ ) $\delta$ ppm 2,93 - 2,95 (m, 2 H) 3,13 (s, 3 H) 3,55 - 3,57 (m, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,95 - 4,02 (m, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,49 (s, 1 H)                                                         |
| 192 | 4-{7-[(oxolan-3-il)amino]metil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo          |  | oxolan-3-amina (CAS 88675-24-5)           | 320 | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, metanol- $d_4$ ) $\delta$ ppm 1,79 - 1,90 (m, 1 H) 2,1 - 2,2 (m, 1 H) 3,44 - 3,50 (m, 1 H) 3,62 - 3,98 (m, 6 H) 7,47 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H)                                                                  |
| 193 | 4-{7-[(oxolan-3-ilmetil)amino]metil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo     |  | oxolan-3-ilmetanamina (CAS 165253-31-6)   | 334 | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, metanol- $d_4$ ) $\delta$ ppm 1,55 - 1,67 (m, 1 H) 2,02 - 2,13 (m, 1 H) 2,38 - 2,52 (m, 1 H) 2,58 - 2,70 (m, 2 H) 3,28 - 3,30 (m, 2 H) 3,44 - 3,52 (m, 1 H) 3,66 - 3,98 (m, 4 H) 7,46 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H) |
| 194 | 4-{7-[(ciclopropilamino)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo           |  | ciclopropanamina (CAS 765-30-0)           | 290 | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,25 - 0,34 (m, 4 H) 2,00 - 2,10 (m, 1 H) 3,00 - 3,10 (s, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,19 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,47 (s, 1 H)                                                                          |

Se prepararon los ejemplos 195 a 200 usando uno de los siguientes procedimientos.

#### Procedimiento 1:

5

##### Etapas 1:

Se añadió gota a gota un alcohol (2,7 mmol) en tolueno a una solución agitada de fosgeno al 20 % en tolueno (2 ml, 3,6 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 20 h. Se retiró el disolvente por evaporación a presión reducida para dar el correspondiente intermedio cloroformiato que se usó sin purificación adicional.

10

##### Etapas 2:

15 Se añadió el anterior cloroformiato (0,142 g, 1 mmol) a una solución agitada de 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (**ejemplo 146**, 0,2 g, 0,8 mmol) y TEA (0,2 g, 2 mmol) en DMF

seco (2 ml) a 0 °C y a continuación se dejó que se agitara a temperatura ambiente durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en EtOAc y se lavó con HCl 2 M. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con EtOAc seguido de una purificación adicional usando HPLC preparativa en fase inversa para dar los compuestos del título.

## **Procedimiento 2:**

### **Etapas 1:**

Se añadió gota a gota un alcohol (8,7 mmol) en tolueno (5 ml) a una solución agitada de fosgeno al 20 % en tolueno (6,2 ml, 11,7 mmol) a 0 °C para dar la sal clorhidrato del cloroformiato como un precipitado blanco. Después de 10 min, esto se separó por filtración y se añadió a hidróxido de amonio al 28 % (6 ml, 17,4 mmol). Se añadió hidróxido de sodio (2 M, 10 ml, 20 mmol) para basificar la mezcla que se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar el correspondiente intermedio carbamato bruto que se usó sin purificación adicional.

### **Etapas 2:**

Se calentó una suspensión agitada de 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (**intermedio 8**, 0,1 g, 0,29 mmol), un carbamato (1,47 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,191 g, 0,6 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,012 g, 1,5 µmol) y X-Phos (0,014 g, 2,9 µmol) en dioxano desgasificado (10 ml) a 120 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se agitó el residuo con EtOAc y agua, a continuación se filtró, y se concentró la fase orgánica. Se purificaron los compuestos usando cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con EtOAc a continuación con 1 % - 5 % (NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH) en EtOAc seguido de HPLC preparativa en fase inversa dieron los compuestos del título.

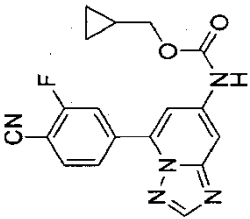
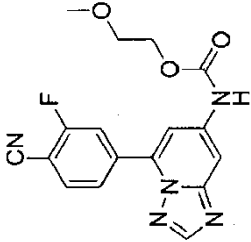
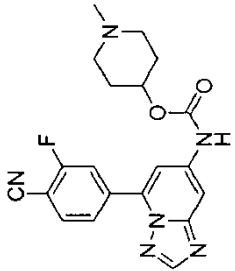
## **Procedimiento 3:**

### **Etapas 1:**

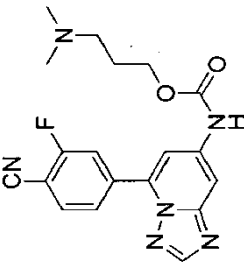
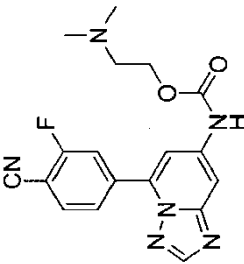
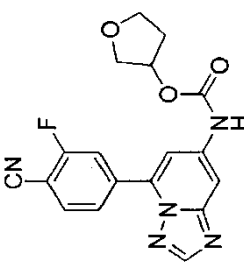
Se mezclaron carbamato de etilo (1,0 g, 11,2 mmol), en alcohol (11,2 mmol) triisopropóxido de aluminio (0,25 g, 1,2 mmol) e hidruro de sodio al 60 % en aceite (0,1 g, 2,5 mmol) a temperatura ambiente y a continuación se calentó hasta 105 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla y se diluyó en IPA húmedo. Se adsorbió la solución sobre un cartucho SCX-2 de 5 g y se lavó con MeOH. La posterior elución con amoníaco al 17 % en MeOH (20 ml) dio el correspondiente intermedio carbamato que se usó sin purificación adicional.

### **Etapas 2:**

Se calentó una suspensión agitada de 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (**intermedio 8**, 0,1 g, 0,29 mmol), un carbamato (1,47 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,191 g, 0,6 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,012 g, 1,5 µmol) y X-Phos (0,014 g, 2,9 µmol) en dioxano desgasificado (10 ml) a 120 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se agitó el residuo con EtOAc y agua y a continuación se filtró, y se concentró la fase orgánica. Se purificó el compuesto usando cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con EtOAc a continuación con 1 % - 5 % (NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH) en EtOAc seguido de HPLC preparativa en fase inversa dieron los compuestos del título.

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                               | Estructura                                                                           | Material de partida                           | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 195     | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-7-il]carbamato de ciclopropilmetilo      |   | ciclopropilmetanol<br>(CAS 2516-3-8)          | 1      | 352                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,29 - 0,32 (m, 2 H) 0,50 - 0,54 (m, 2 H) 1,12 - 1,22 (m, 1 H) 3,98 (d, J = 7 Hz, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,93 - 7,96 (m, 2 H) 8,12 - 8,20 (m, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H)                                            |
| 196     | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-7-il]carbamato de 2-metoxietilo          |   | 2-metoxietanol<br>(CAS 109-86-4)              | 1      | 356                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3,26 (s, 3 H) 3,57 - 3,58 (m, 2 H) 4,24 - 4,25 (m, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,92 - 7,94 (m, 2 H) 8,10 - 8,13 (m, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 10,50 (s, 1 H)                                                                           |
| 197     | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-7-il]carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo |  | N-metil-4-hidroxipiperidina<br>(CAS 106-52-5) | 2      | 395                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,69 - 1,85 (m, 4 H) 2,15 - 2,30 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,63 - 2,77 (m, 2 H) 4,82 - 4,85 (m, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,68 - 7,73 (m, 1 H) 7,76 - 7,79 (m, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 7,90 - 8,00 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) |

(continuación)

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                                                | Estructura                                                                           | Material de partida                         | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 198     | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]carbamato de 3-(dimetilamino)propil |   | 3-(dimetilamino)propan-1-ol (CAS 3179-63-3) | 3      | 383                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,90 (m, 2 H) 2,27 (s, 6 H) 2,45 (t, J = 7 Hz, 2 H) 4,29 (t, J = 6 Hz, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,76 - 7,83 (m, 1 H) 7,85 - 7,90 (m, 1 H) 7,95 - 7,98 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H)       |
| 199     | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]carbamato de 2-(dimetilamino)etilo  |   | 3-(dimetilamino)etan-1-ol (CAS 108-01-0)    | 3      | 369                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,34 (s, 6 H) 2,67 (t, J = 5 Hz, 2 H) 4,37 (t, J = 5 Hz, 2 H) 7,39 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 7,80 - 7,85 (m, 1 H) 7,87 - 7,90 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) |
| 200     | N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]carbamato de oxolan-3-ilo           |  | oxolan-3-ol (CAS 453-20-3)                  | 3      | 368                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,10 - 2,19 (m, 1 H) 2,23 - 2,38 (m, 1 H) 3,83 - 4,08 (m, 4 H) 5,38 - 5,50 (m, 1 H) 7,58 - 7,84 (m, 4 H) 7,85 - 7,91 (m, 1 H) 7,96 (d, J = 10 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H)                                     |

Se prepararon los ejemplos 201 a 208 usando cualquiera de los siguientes procedimientos:

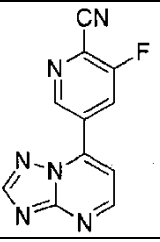
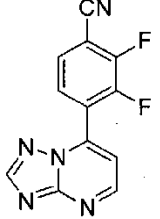
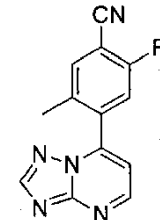
#### Procedimiento 1:

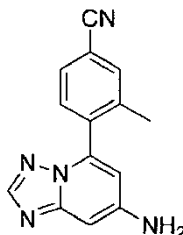
Se calentó una suspensión de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (**intermedio 16**, 0,1 g, 0,647 mmol), un ácido borónico (0,841 mmol), PdCl<sub>2</sub>.dppf (37 mg, 45,3 μmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,206 g, 1,94 mmol) en dioxano desgasificado (4 ml) y agua (3 ml) a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de agente de filtrado, y se absorbió el filtrado en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice eluyendo con 1:1 EtOAc - heptanos a continuación EtOAc para dar los compuestos del título.

#### Procedimiento 2:

Se calentó una suspensión agitada de un bromuro de arilo (0,841 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,214 g, 0,841 mmol), acetato de potasio (0,191 g, 1,94 mmol) y PdCl<sub>2</sub>.dppf (37 mg, 45,3 μmol) en dioxano desgasificado (4 ml) a 80 °C en argón durante 1,5 h. A continuación se añadió una solución de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (**intermedio 16**, 0,100 g, 0,647 mmol) en dioxano (3 ml) por medio de jeringuilla seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,268 g, 1,94 mmol) en agua (3 ml) y se incrementó la temperatura hasta 90 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró a través de un agente de filtrado, y se absorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice eluyendo con 1:1 EtOAc - heptanos a continuación EtOAc para dar los compuestos del título.

| Ej. n.º | Nombre del compuesto                                                  | Estructura | Material de partida                                      | Método | EM ES <sup>+</sup> | Datos de RMN de <sup>1</sup> H δ ppm                                                                                                                                                                 |
|---------|-----------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 201     | 2-fluoro-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo     |            | ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (CAS 843663-18-3)  | 1      | 240                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 7,74 - 7,75 (m, 1 H) 8,20 - 8,22 (m, 2 H) 8,33 - 8,37 (m, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 9,00 - 9,02 (m, 1 H)                             |
| 202     | 2,6-difluoro-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo |            | 4-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo (CAS 123843-67-4)       | 2      | 258                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 7,78 - 7,79 (m, 1 H) 8,26 - 8,29 (m, 2 H) 8,78 (s, 1 H) 9,03 - 9,05 (m, 1 H)                                                  |
| 203     | 3-fluoro-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo     |            | ácido (4-ciano-2-fluorofenil)borónico (CAS 1150114-77-4) | 1      | 240                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 7,61 - 7,63 (m, 1 H) 7,95 - 7,99 (m, 1 H) 8,06 - 8,11 (m, 1 H) 8,17 - 8,21 (m, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,00 - 9,02 (m, 1 H)        |
| 204     | 3-metil-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo      |            | ácido (4-ciano-2-metilfenil)borónico (CAS 126747-14-6)   | 1      | 236                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 2,14 (s, 3 H) 7,45 - 7,47 (m, 1 H) 7,71 - 7,73 (m, 1 H) 7,87 - 7,89 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,97 - 8,99 (m, 1 H) |
| 205     | 3-cloro-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo      |            | ácido (4-ciano-2-clorofenil)borónico (CAS 677743-50-9)   | 1      | 256                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 7,56 - 7,58 (m, 1 H) 7,92 - 7,95 (m, 1 H) 8,08 - 8,11 (m, 1 H) 8,36 - 8,37 (m, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 9,02 - 9,04 (m, 1 H)        |

|     |                                                                             |                                                                                   |                                                          |   |     |                                                                                                                                                                                          |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 206 | 3-fluoro-5-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}piridin-2-carbonitrilo |  | 5-bromo-3-fluoropiridin-2-carbonitrilo (CAS 886373-28-0) | 2 | 241 | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 7,86 (d, J = 5 Hz, 1 H)<br>8,80 (s, 1 H) 8,85 - 8,95 (m, 1 H)<br>9,06 (d, J = 5 Hz, 1 H) 9,35 (s, 1 H)            |
| 207 | 2,3-difluoro-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo       |  | 4-bromo-2,3-difluorobenzonitrilo (CAS 126163-58-4)       | 2 | 258 | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 7,65 (d, J = 4 Hz, 1 H)<br>7,84 - 7,97 (m, 1 H) 8,00 - 8,13 (m, 1 H) 8,67 - 8,77 (m, 1 H) 9,04 (d, J = 5 Hz, 1 H) |
| 208 | 2-fluoro-5-metil-4-<br>{[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo   |  | 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (CAS 916792-13-7)   | 2 | 254 | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 2,11 (s, 3 H) 7,49 - 7,50 (m, 1 H) 7,79 - 7,82 (m, 1 H) 8,05 - 8,07 (m, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,99 - 9,01 (m, 1 H)   |

**Ejemplo 209: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo**

5

**Etapas 1:**

Se lavó una suspensión de (5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (**intermedio 17**, 0,2 g, 0,744 mmol), ácido (4-ciano-2-metilfenil)borónico (CAS 126747-14-6, 120 mg, 0,744 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (54,5 mg, 0,074 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,158 g, 1,489 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) con N<sub>2</sub> y se calentó hasta 100 °C durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta t.a. y se dividió entre EtOAc y agua. Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar (5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *terc*-butilo.

15

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,52 (s, 9 H), 2,10 (s, 3 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,61 - 7,74 (m, 1 H), 7,82 - 7,90 (m, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H) EM ES<sup>+</sup>: 294 (M-<sup>t</sup>Bu)

**Etapas 2:**

20

Se calentó una solución de (5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (0,194 g, 0,555 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 0,694 ml, 2,78 mmol) en dioxano (5 ml) hasta 50 °C durante 2 h. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo resultante por SCX-2, cargando y lavando con MeOH y eluyendo con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. Se purificó el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

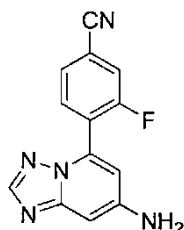
25

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DCM-*d*<sub>2</sub>) δ ppm 2,18 (s, 3 H) 4,39 (s. a., 2 H) 6,35 - 6,45 (m, 1 H) 6,80 - 6,85 (m, 1 H) 7,42 - 7,51 (m, 1 H) 7,59 - 7,69 (m, 2 H) 8,01 (s, 1 H)

30

EM ES<sup>+</sup>: 250

**Ejemplo 210: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-3-fluorobenzonitrilo**

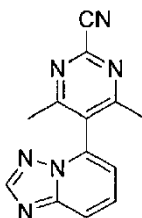


Se preparó como se describe para 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-metilbenzonitrilo **ejemplo 209** a partir de (5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (**intermedio 17**) y ácido (4-ciano-2-fluorofenil)borónico (CAS 1150114-77-4) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 6,29 (s, 2 H) 6,61 - 6,74 (m, 2 H) 7,84 - 7,98 (m, 2 H) 8,01 - 8,15 (m, 2 H)

EM ES $^+$ : 254

**Ejemplo 211: 4,6-dimetil-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirimidin-2-carbonitrilo**



**Etapla 1:**

A una solución agitada de 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina (CAS 157335-97-2, 1 g, 5,35 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió *m*-CPBA (1,107 g, 6,42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió *m*-CPBA adicional (0,368 g, 2,14 mmol, 0,4 eq) y se agitó la reacción a t.a. durante la noche. Se absorbió la mezcla de reacción sobre agente de filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en SiO $_2$ ) para dar 1-óxido de 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,53 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 8,98 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 203

**Etapla 2:**

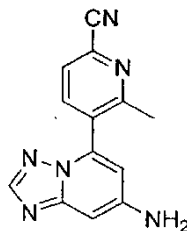
Se irradió un vial sellado que contenía 5-(tributylestannil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 4**, 0,300 g, 0,735 mmol), yoduro de cobre (I) (7,00 mg, 0,037 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,042 g, 0,037 mmol) y 1-óxido de 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina (0,179 g, 0,882 mmol) disuelto en NMP (4 ml) en un microondas a 100 °C durante 80 min. Se calentó la reacción térmicamente a 110 °C durante la noche. Se diluyó la reacción en DCM y agua y se separó la fase orgánica usando un cartucho de separación de fases. Se extrajo adicionalmente la capa acuosa con DCM y se absorbieron las capas orgánicas combinadas sobre agente de filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/MeOH (9:1) en gasolina en sílice básica) para dar 1-óxido de 5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4,6-dimetilpirimidina.

EM ES $^+$ : 242

**Etapla 3:**

A una solución agitada de 1-óxido de 5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4,6-dimetilpirimidina (42 mg, 0,174 mmol) y TEA (0,049 ml, 0,348 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió TMS-CN (0,070 ml, 0,522 mmol). Se purgó el vial de reacción con nitrógeno, se selló y se calentó a 110 °C durante 1 h. Se diluyó la reacción con DCM y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con DCM. Se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CD $_3$ CN)  $\delta$  ppm 2,26 (s, 6 H) 7,12 - 7,25 (m, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 1 H) 7,88 - 7,96 (m, 1 H) 8,33 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 251**Ejemplo 212:** 5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo**Etapas 1:**

Se calentó una solución de (5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (**intermedio 17**, 0,38 g, 1,414 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestannano (1,504 ml, 2,83 mmol), TEA (9,86 ml, 70,7 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,490 g, 0,424 mmol) en dioxano (10 ml) hasta 110 °C durante 36 h. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar (5-(tributilestannil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *tert*-butilo.

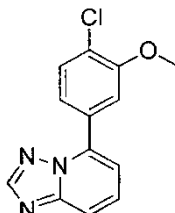
EM ES<sup>+</sup>: 525**Etapas 2:**

Se lavó una suspensión de (5-(tributilestannil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (190 mg, 0,363 mmol), 5-bromo-6-metilpiridin-2-carbonitrilo (CAS 1173897-86-3, 71,5 mg, 0,363 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (42,0 mg, 0,036 mmol) y yoduro de cobre (I) (6,91 mg, 0,036 mmol) en NMP (2 ml) con N<sub>2</sub> y se calentó en un microondas a 100 °C durante 20 min. Se pasó la reacción a través de columna de sílice básica y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % eluyendo con EtOAc. Se recogieron las fracciones apropiadas y se concentró a vacío para dar el producto bruto en NMP residual. Se usó el producto sin purificación adicional.

EM ES<sup>+</sup>: 295 (M-<sup>t</sup>Bu)**Etapas 3:**

Se calentó una solución de (5-(6-ciano-2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (127 mg, 0,362 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 1 ml, 4,00 mmol) hasta 50 °C durante 24 h. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo resultante por SCX-2, cargando y lavando con MeOH a continuación eluyendo con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. Se purificó el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 6,65 - 6,70 (m, 1 H) 6,72 - 6,77 (m, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 1 H) 7,98 - 8,13 (m, 2 H)

EM ES<sup>+</sup> = 251**Ejemplo 213:** 5-(4-cloro-3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**Etapas 1:**

Se desgasificó un vial de microondas que contenía 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (CAS 143329-58-2, 0,100 g, 0,505 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,029 g, 0,025 mmol), carbonato de sodio (0,107 g, 1,010 mmol) y 2-cloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (CAS 1443151-85-6, 0,141 g, 0,555 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) y se irradió en un microondas a 100 °C durante 20 min. Se filtró la reacción a través de Celite y se lavó la torta de filtro con MeOH y DMSO. Se combinó el filtrado y se concentró a vacío para dar una solución de DMSO a

partir de la que se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar 5-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-clorofenol

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,26 - 7,45 (m, 2 H) 7,53 (d,  $J=8$  Hz, 1 H) 7,68 (d,  $J=2$  Hz, 1 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,88 (d,  $J=8$  Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 9,65 (s. a., 1 H)

EM ES $^+$ : 246

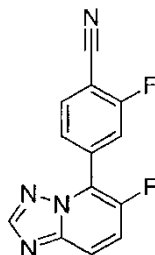
## Etapa 2:

A una suspensión agitada de 5-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-clorofenol (0,050 g, 0,204 mmol) en NMP (1 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 4,88 mg, 0,122 mmol). Después de un par de minutos la mezcla de reacción se había solubilizado y se añadió yodometano (0,016 ml, 0,254 mmol). Después de 1 h se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 4,88 mg, 0,122 mmol) y yodometano (0,016 ml, 0,254 mmol) adicionales y se agitó la reacción durante 80 min adicionales. Se desactivó la reacción con  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml) y se extrajo dos veces con DCM. Se combinaron las fases orgánicas y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,95 (s, 3 H) 7,47 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H) 7,63 (s, 2 H) 7,73 - 7,84 (m, 2 H) 7,86 - 7,95 (m, 1 H) 8,56 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 260

## **Ejemplo 214: 2-fluoro-4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo**

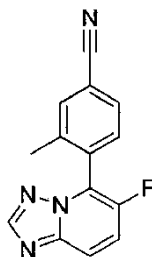


Se calentó una solución de 6-fluoro-5-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (**intermedio 18**, 0,095 g, 0,361 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,026 g, 0,036 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,115 g, 1,084 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (CAS 843663-18-3) en dioxano (1,0 ml) y agua (0,2 ml) hasta 100 °C en un microondas durante 1 h. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con agua, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7,84 - 7,91 (m, 2 H) 7,92 - 8,05 (m, 3 H) 8,48 (s, 1 H)

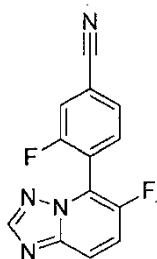
EM ES $^+$ : 257

## **Ejemplo 215: 4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo**



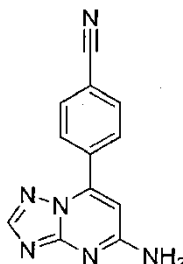
Se preparó como se describe para 2-fluoro-4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo (**ejemplo 214**) a partir de 6-fluoro-5-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (**intermedio 18**) y ácido (4-ciano-2-metilfenil)borónico (CAS 126747-14-6) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 2,20 (s, 3 H) 7,63 - 7,70 (m, 1 H) 7,75 - 7,81 (m, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 2 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,44 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 253**Ejemplo 216:** 3-fluoro-4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo

Se preparó como se describe para 2-fluoro-4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo (**ejemplo 214**) a partir de 6-fluoro-5-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 18**) y ácido (4-ciano-2-fluorofenil)borónico (CAS 1150114-77-4) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DCM-*d*<sub>2</sub>) δ ppm 7,53 - 7,72 (m, 3 H) 7,80 - 7,93 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 257**Ejemplo 217:** 4-{5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}benzonitrilo**Etapas 1:**

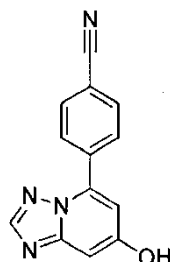
Se trató una solución de carbamato de *terc*-butilo (0,928 g, 7,92 mmol) en DMF (10 ml) con NaH (60 % en aceite mineral, 0,317 g, 7,92 mmol) y se agitó a t.a. durante 10 min. Esto se añadió a una solución de 4-(5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo (**intermedio 9**, 1,35 g, 5,28 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó la reacción a t.a. durante 3 días. Se dividió la reacción entre EtOAc y agua. Se recogió la fase orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar (7-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)carbamato de *terc*-butilo.

EM ES<sup>+</sup>: 281 (M-<sup>t</sup>Bu)**Etapas 2:**

Se calentó una solución de (7-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)carbamato de *terc*-butilo (650 mg, 1,933 mmol) y HCl (solución 4 M en dioxano, 4 ml, 16,00 mmol) en dioxano (6 ml) hasta 50 °C durante la noche. Se concentró la reacción a vacío y se trituró el residuo resultante con MeOH. Se filtró el precipitado resultante y se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina a continuación MeOH al 0-25 % en EtOAc en sílice básica). Se purificó además el producto por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-20 % en EtOAc en sílice básica) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,63 (s, 1 H) 7,41 (s, 2 H) 8,03 - 8,11 (m, 2 H) 8,13 - 8,21 (m, 3 H)

EM ES<sup>+</sup>: 237**Ejemplo 218:** 4-{7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo

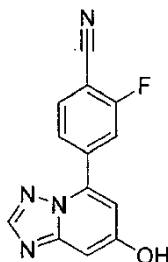


Se cargó un vial de reacción con 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (**intermedio 8**, 0,15 g, 0,589 mmol), KOH (0,036 g, 0,648 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,022 g, 0,024 mmol) y di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (CAS 564483-19-8, 0,020 g, 0,047 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml) y se purgó el vial con argón, se selló y se calentó a 100 °C en un bloque térmico durante 2 h. Se retiró la reacción del calor y se dividió entre EtOAc y agua. Se filtró la emulsión/precipitado resultante en la capa acuosa y se combinó con extracto orgánico, se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,99 (s, 2 H) 8,04 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,17 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 10,75 - 11,75 (s. a., 1H)

EM ES<sup>+</sup>: 237

#### **Ejemplo 219: 2-fluoro-4-{7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo**

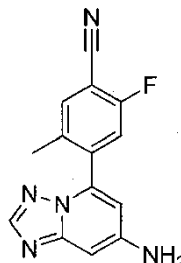


Se preparó como se describe para 4-{7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo (**ejemplo 218**) a partir de 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (**intermedio 10**).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,98 - 7,10 (m, 2 H) 8,00 - 8,08 (m, 1 H) 8,09 - 8,16 (m, 1 H) 8,18 - 8,25 (m, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 10,5 - 12,0 (s. a., 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 255

#### **Ejemplo 220: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo**



#### **Etapas 1:**

Se cargó un vial de microondas secado en horno con 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (CAS 916792-13-7, 0,20 g, 0,934 mmol) y se purgó con argón. Se añadió THF (0,5 ml) y se enfrió el vial en hielo seco/acetona (-78 °C) a continuación se añadió cloruro de isopropilmagnesio y litio (solución 1,3 M en THF, 0,791 ml, 1,028 mmol), y se transfirió el vial a un baño de hielo durante 40 min. Se añadió cloruro de cinc (1,9 M en solución 2-metilTHF, 0,5 ml, 0,950 mmol). Se cargó un matraz secado en horno separado con 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 2**, 0,141 g, 0,748 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,027 g, 0,023 mmol), a continuación se purgó con argón. Después de 30 min se añadió THF (5 ml) y se añadió solución de Grignard/organocinc por medio

de jeringuilla y se calentó la mezcla hasta 50 °C durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se concentró a vacío y se dividió el residuo resultante entre EtOAc y solución de tartrato de sodio y potasio sat. ac. Se lavó la capa orgánica con salmuera. Se extrajo adicionalmente la capa acuosa con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 % en gasolina en SiO<sub>2</sub>) para dar 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,09 (s, 3 H) 7,50 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 10 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 7 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 287

## Etapa 2:

Se dispusieron 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (0,149 g, 0,520 mmol), Xantfos (0,030 g, 0,052 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,339 g, 1,039 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,024 g, 0,026 mmol) en un matraz que a continuación se purgó con argón y se añadió dioxano (5 ml). Se roció la mezcla con argón durante 5 min a continuación se añadió benzofenonaimina (CAS 1013-88-3, 0,1 ml, 0,596 mmol), y se continuó rociando durante 5 min adicionales antes de que se calentara la mezcla hasta 90 °C durante 7 h. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se diluyó con éter dietílico y se filtró a través de un cartucho separador de fases. Se aclaró el residuo sólido con éter adicional y se concentró el filtrado para dar el producto bruto como un aceite. Esto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-60 % en gasolina en SiO<sub>2</sub>) para dar 4-(7-((difenilmetil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,93 (s, 3 H) 6,70 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,27 - 7,61 (m, 9 H) 7,71 - 7,89 (m, 3 H) 8,25 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 432

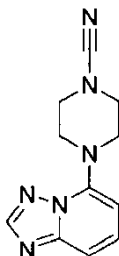
## Etapa 3:

Se disolvió 4-(7-((difenilmetil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (173 mg, 0,401 mmol) en THF (5 ml). Se añadió HCl (2 M ac., 1 ml, 2,000 mmol) y se agitó la mezcla en argón durante 1,5 h. Se concentró la mezcla a vacío para retirar THF y se dividió el material entre solución sat. (ac) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y EtOAc. Se separó la capa acuosa y se filtró la fase orgánica que contenía precipitado sólido a través de un separador de fases, se lavó el sólido con agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica filtrada con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Se repitió el proceso de extracción en el sólido y se combinaron los extractos y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 % en DCM en sílice básica) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 6,62 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6,72 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 9 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 6 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 268

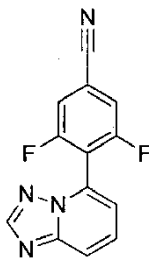
## Ejemplo 221: 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperacina-1-carbonitrilo



A una solución agitada de 5-(piperacina-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 19**, 0,100 g, 0,492 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió NaHCO<sub>3</sub> (0,083 g, 0,984 mmol) en agua (0,5 ml). Se agitó rápidamente la mezcla bifásica y a esta se le añadió bromuro cianico [3,0 M en DCM] (0,197 ml, 0,590 mmol). Se agitó la reacción a t.a. durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,41 - 3,59 (m, 8 H) 6,63 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H)

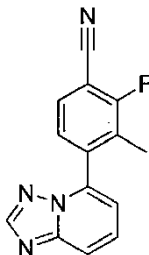
EM ES<sup>+</sup>: 229

**Ejemplo 222:** 3,5-difluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo

Se irradió un vial sellado que contenía 5-(trimetilestannil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 20**, 0,15 g, 0,532 mmol), yoduro de cobre (I) (0,005 g, 0,027 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,031 g, 0,027 mmol) y 4-bromo-3,5-difluorobenzonitrilo (CAS 123688-59-5, 0,128 g, 0,585 mmol) disuelto en NMP (2 ml) en un microondas a 100 °C durante 20 min. Se trató la mezcla de reacción con solución de KF (ac) (10 % en peso) con agitación durante 1 h. Se diluyó la mezcla en EtOAc, se filtró a través de agente de filtrado y se lavó con agua a continuación salmuera. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 7,29 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 2 H) 7,67 - 7,75 (m, 1 H) 7,84 - 7,91 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H)

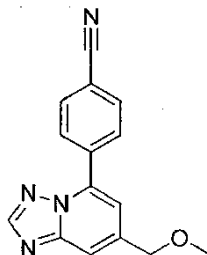
EM ES<sup>+</sup>: 257

**Ejemplo 223:** 2-fluoro-3-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo

Se preparó como se describe para 3,5-difluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo **ejemplo 222** a partir de 5-(trimetilestannil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 20**) y 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (CAS 1114546-30-3).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 2,05 (d, J = 2 Hz, 3 H) 7,12 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,66 - 7,80 (m, 2 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 8,31 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 253

**Ejemplo 224:** 4-[7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo

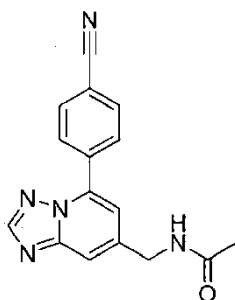
A una solución de 4-(7-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (**ejemplo 39**, 0,107 g, 0,428 mmol) en THF seco (2,5 ml) en nitrógeno se le añadió hidruro de sodio, 60 % en peso en aceite mineral (0,026 g, 0,641 mmol). Después de 10 min se añadió yodometano (0,040 ml, 0,641 mmol) y se agitó la reacción a t.a. en nitrógeno durante 3 días. Se dividió la mezcla de reacción entre agua y EtOAc y se separó. Se extrajo adicionalmente la capa acuosa con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas (separador de fases) y se evaporó hasta sequedad.

Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa (método básico acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,41 (s, 3 H) 4,64 (s, 2 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,07 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H) 8,23 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H) 8,55 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 265

**Ejemplo 225:** *N*-{[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]metil}acetamida

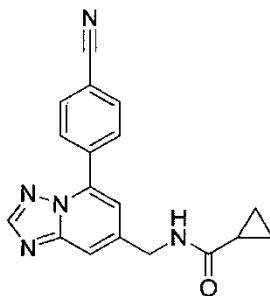


Se trató una solución de 4-(7-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo (**intermedio 21**, 0,040 g, 0,160 mmol) y TEA (0,067 ml, 0,481 mmol) en DCM (2,0 ml) con cloruro de acetilo (0,034 ml, 0,481 mmol) y se agitó a t.a. durante 1 h. Se aplicó la mezcla de reacción a un cartucho Strata preparado con DCM. La elución con  $\text{NH}_3$  0,5 M en EtOH dio el producto bruto que se purificó además por HPLC preparativa en fase inversa (método básico acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,95 (s, 3 H) 4,47 (d,  $J = 6$  Hz, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,08 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H) 8,22 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H) 8,53 (s, 2 H)

EM ES $^+$ : 292

**Ejemplo 226:** *N*-{[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]metil}ciclopropanocarboxamida

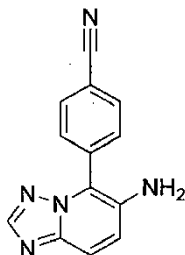


Se preparó como se describe para *N*-{[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]metil}acetamida **ejemplo 225** a partir de **intermedio 21** y cloruro de ciclopropilcarbonilo (CAS 4023-34-1).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0,78 - 0,98 (m, 4 H) 1,66 - 1,80 (m, 1 H) 4,61 (s, 2 H) 7,34 - 7,42 (m, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,95 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H) 8,21 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 318

**Ejemplo 227:** 4-{6-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo



**Etapla 1:**

Se desgasificó una suspensión de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (CAS 356560-80-0, 0,5 g, 2,52 mmol), carbamato de *terc*-butilo (CAS 4248-19-5, 0,592 g, 5,05 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,185 g, 0,202 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,645 g, 5,05 mmol) y Xantfos (0,234 g, 0,404 mmol) en dioxano (8,5 ml) y se rellenó con argón dos veces. Se calentó la reacción hasta 100 °C durante 40 h. Se enfrió la reacción y se dividió entre EtOAc y agua. Se recogió la capa orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-70 % en gasolina en sílice básica) para dar [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilo carbamato de *terc*-butilo.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DCM-*d*<sub>2</sub>) δ ppm 1,57 (s, 9 H) 6,57 - 6,71 (m, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 9,14 - 9,25 (m, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 179 (M-<sup>t</sup>Bu)

**Etapla 2:**

Se calentó una solución de [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il-carbamato de *terc*-butilo (250 mg, 1,067 mmol) y NBS (190 mg, 1,067 mmol) en ácido acético (3,5 ml) en un microondas a 100 °C durante 20 min. Se desactivó la reacción y se basificó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo dos veces con EtOAc. Se recogió la capa orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-amina.

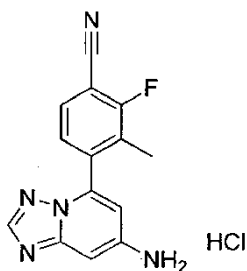
EM ES<sup>+</sup>: 213

**Etapla 3:**

Se calentó una suspensión de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-amina (0,073 g, 0,343 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (CAS 126747-14-6, 0,055 g, 0,377 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,025 g, 0,034 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,073 g, 0,685 mmol) en dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) en un microondas a 100 °C durante 1 h. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con agua, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 5,17 (s, 2 H) 7,38 (d, J = 10 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 10 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,01 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,14 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 236

**Ejemplo 228: clorhidrato de 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo**

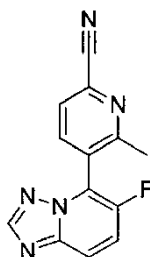
Se preparó como se describe para **ejemplo 2209** (4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo) a partir de 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

(**intermedio 2**) y 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (CAS 1114546-30-3) sin preparar la base libre del compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,08 (d, J = 2 Hz, 3 H) 6,77 - 6,85 (m, 2 H) 7,22 (s, 2 H) 7,48 - 7,58 (m, 1 H) 7,93 - 8,03 (m, 1 H) 8,76 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 268

**Ejemplo 229: 5-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo**

**Etapla 1:**

5 Se calentó una suspensión de 6-fluoro-5-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 18**, 0,2 g, 0,760 mmol), ácido (2-metilpiridin-3-il)borónico (CAS 899436-71-6, 0,125 g, 0,913 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,056 g, 0,076 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,161 g, 1,521 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) hasta 100 °C durante 0,5 h. Se dividió la reacción entre EtOAc y agua. Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar 6-fluoro-5-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

EM ES<sup>+</sup>: 229

**Etapla 2:**

15 Se agitó una solución de 6-fluoro-5-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,103 g, 0,451 mmol) y *m*-CPBA (0,117 g, 0,677 mmol) en DCM (5 ml) a t.a. durante 36 h. Se diluyó la reacción con DCM, se lavó con bicarb, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío para dar 1-óxido de 3-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-metilpiridina bruto que se usó directamente en la siguiente reacción.

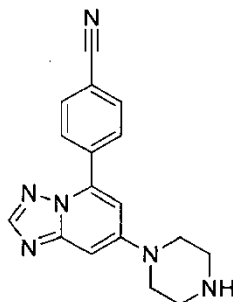
EM ES<sup>+</sup>: 245

**Etapla 3:**

25 Se calentó una solución de 1-óxido de 3-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-metilpiridina (0,055 g, 0,225 mmol), TMS-CN (0,091 ml, 0,676 mmol) y TEA (0,063 ml, 0,450 mmol) en acetonitrilo (2 ml) hasta 110 °C durante 3 días. Se enfrió la reacción hasta t.a. y se dividió entre DCM y agua. Se extrajo adicionalmente la capa acuosa con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 7,95 - 8,07 (m, 1 H) 8,10 - 8,22 (m, 2 H) 8,32 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 254

**Ejemplo 230: 4-[7-(piperacín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo****Etapla 1:**

40 Se desgasificó una mezcla de 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (**intermedio 8**, 0,223 g, 0,876 mmol), piperacín-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS 57260-71-6, 0,326 g, 1,751 mmol), X-Phos (0,042 g, 0,088 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,040 g, 0,044 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,571 g, 1,751 mmol) (ciclos de vacío/nitrógeno) y se calentó en un tubo sellado a 130 °C durante 4 h. Se diluyó la reacción con EtOAc y se filtró a través de Celite. Se lavó el filtrado con bicarbonato de sodio sat. a continuación salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó

el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en SiO<sub>2</sub>) para dar 4-(5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

EM ES<sup>+</sup>: 405

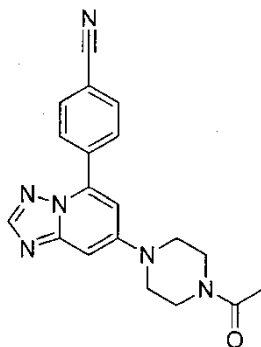
## Etapa 2:

Se agitó una mezcla de 4-(5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,192 g, 0,475 mmol), HCl, 4 M en dioxano (0,593 ml, 2,374 mmol) y EtOH 1 ml a t.a. durante 28 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (ac) y se extrajo dos veces con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por SCX-2, cargando y lavando con EtOH al 5 %/DCM y eluyendo usando solución NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. Se purificó el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,15 - 3,27 (m, 4 H) 3,56 - 3,78 (m, 4 H) 7,16 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 3 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,22 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8,31 (s, 1 H) 9,31 (s. a., 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 305

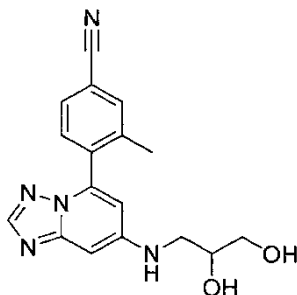
## **Ejemplo 231:** 4-[7-(4-acetilpiperacina-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo



Se trató una solución de 4-(7-(piperacina-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (**ejemplo 230**, 0,095 g, 0,312 mmol) y TEA (0,087 ml, 0,624 mmol) en DCM seco (3,121 ml) en nitrógeno con cloruro de acetilo (0,044 ml, 0,624 mmol). Se agitó la reacción a t.a. durante 18 h. Se aplicó la reacción a un cartucho Strata y se eluyó en primer lugar con EtOH, a continuación 1:1 NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH/EtOH. Ambos eluyentes contenían producto y se combinaron, se concentró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (método básico acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 2,09 (s, 3 H) 3,35 - 3,50 (m, 4 H) 3,62 - 3,74 (m, 4 H) 6,94 (d, J = 3 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,11 - 8,17 (m, 3 H) EM ES<sup>+</sup>: 347

## **Ejemplo 232:** 4-[7-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metilbenzonitrilo



## Etapa 1:

A un vial de reacción que contenía 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-metilbenzonitrilo (**intermedio 24**, 0,100 g, 0,372 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,017 g, 0,019 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,018 g, 0,037 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,243 g, 0,744 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina (CAS 22195-47-7, 0,146 g, 1,116 mmol). Se desgasificó el vial de reacción con nitrógeno durante 5 min y a continuación se calentó en un tubo sellado a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 19 h. Se dejó

que la reacción se enfriara y se absorbió sobre agente de filtrado. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar 4-(7-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-metilbenzonitrilo.

5 EM ES<sup>+</sup>: 364

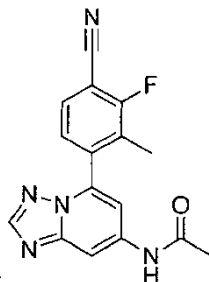
#### Etapa 2:

10 A una solución agitada de 4-(7-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-metilbenzonitrilo (0,133 g, 0,366 mmol) en MeOH (3 ml)/agua (0,5 ml) se le añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (0,017 g, 0,091 mmol). Se agitó la reacción a t.a. durante 40 min y se calentó hasta 100 °C durante 65 h. Se añadió HCl (1,18 S.G., 37 %, 0,301 ml, 3,66 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se trató la mezcla de reacción con NaOH ac. (10 %, 2 ml) hasta hacerla básica (pH~12). Se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (~3 ml) hasta pH~9. Se retiró el disolvente a vacío y se tomó el residuo resultante en DMSO (4 ml). Se  
15 sometió la suspensión a sonicación en un baño de ultrasonidos y a continuación se filtró. Se purificó el filtrado resultante por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 2,98 - 3,11 (m, 1 H) 3,27 - 3,35 (obsc., m, 1 H) 3,36 - 3,49 (m, 2 H) 3,66 - 3,77 (m, 1 H) 4,61 - 4,75 (m, 1 H) 4,88 - 4,95 (m, 1 H) 6,56 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6,65 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6,72 - 6,79 (m, 1 H) 7,60 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 324

25 **Ejemplo 233:** *N*-[5-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]acetamida

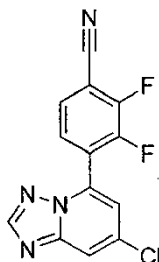


30 Se enfrió una suspensión de clorhidrato de 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (**ejemplo 228**, 96 mg, 0,316 mmol) en DCM (5 ml) y piridina (0,5 ml, 6,18 mmol) en hielo. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,034 ml, 0,474 mmol). Se dejó que la reacción se calentara hasta t.a. y se agitó durante 17 h. Se concentró la mezcla a vacío a continuación se añadió HCl 2 N (6 ml). Se dividió el residuo entre EtOAc y agua. Se extrajo adicionalmente la capa acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución de bicarbonato de sodio sat. (ac.) seguido de salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. Se recristalizó el  
35 residuo resultante a partir de una cantidad mínima de EtOH para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,97 - 2,09 (m, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 7,26 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,51 - 7,61 (m, 1 H) 7,92 - 8,03 (m, 1 H) 8,25 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 10,59 (s, 1 H)

40 EM: ES<sup>+</sup>: 310

**Ejemplo 234:** 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-2,3-difluorobenzonitrilo



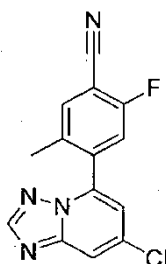
45 Se dejó que un matraz secado al horno se enfriara en N<sub>2</sub> a continuación se cargó con 4-bromo-2,3-difluorobenzonitrilo (**CAS: 126163-58-4**, 0,488 g, 2,239 mmol) y se lavó con nitrógeno. Se añadió THF (1 ml) y se enfrió la solución en una mezcla de hielo/sal. Se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio y litio (solución

THF) (1,894 ml, 2,462 mmol). Se agitó la reacción a -15 °C durante 45 min adicionales. Se añadió cloruro de cinc. Se dejó que un tubo de microondas secado al horno se enfriara en nitrógeno a continuación se cargó con 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 2**, 379 mg, 2,015 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,065 g, 0,056 mmol) y se purgó de nuevo con nitrógeno. Se añadió THF (5 ml). Se transfirió la solución por medio de jeringuilla al primer matraz, dejando atrás una cantidad pequeña de material insoluble. A continuación se calentó la mezcla hasta 50 °C durante 5 h. Se enfrió la reacción hasta t.a. y se concentró a vacío. Se dividió el residuo resultante entre EtOAc y solución de tartrato de sodio y potasio sat. ac. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40 % en gasolina en SiO<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,68 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,82 - 7,93 (m, 1 H) 8,00 - 8,09 (m, 1 H) 8,31 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 291

**Ejemplo 235: 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo**

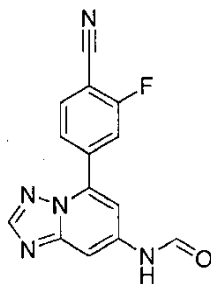


Se preparó como se describe para el **ejemplo 234** (4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-2,3-difluorobenzonitrilo) a partir de 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 2**) y 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (CAS 916792-13-7).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,09 (s, 3 H) 7,50 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 1 H) 8,24 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 287

**Ejemplo 236: N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]formamida**

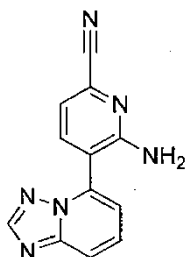


Para agitar anhídrido acético (0,324 ml, 3,44 mmol) se añadió ácido fórmico (0,161 ml, 4,19 mmol) gota a gota. Se calentó la mezcla a 60 °C en un vial sellado durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción en hielo y a la mezcla agitada se le añadió 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (**ejemplo 146**, 0,100 g, 0,395 mmol) como una suspensión en THF (2 ml). Se selló el vial de reacción y se calentó a 60 °C durante 18 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta t.a. y se vertió sobre NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac) y a continuación se filtró. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,49 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,95 - 8,25 (m, 4 H) 8,45 - 8,55 (m, 2 H) 10,6 - 10,9 (m. a., 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 282

**Ejemplo 237: 6-amino-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]piridin-2-carbonitrilo**

**Etapla 1:**

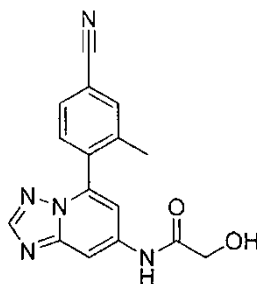
- 5 A un vial sellado que contenía yoduro de cobre (I) (0,004 g, 0,019 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,022 g, 0,019 mmol) y 6-cloro-3-yodopiridin-2-amina (CAS 800402-06-6, 0,096 g, 0,377 mmol) en nitrógeno se le añadió una solución de 5-(tributilestannil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 4**, 0,150 g, 0,367 mmol) en NMP (2 ml). Se irradió la mezcla de reacción en un microondas a 100 °C durante 20 min. Se purificó la mezcla de reacción por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar 3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-6-cloropiridin-2-amina.

EM ES<sup>+</sup>: 246**Etapla 2:**

- 15 Se irradió una solución/suspensión de 3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-6-cloropiridin-2-amina (0,044 g, 0,179 mmol), dicianocinc (0,021 g, 0,179 mmol), cinc (0,001 g, 0,021 mmol), dppf (0,008 g, 0,014 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,006 mg, 7,16 µmol) en DMA (4 ml) en un microondas a 120 °C durante 30 min a continuación a 150 °C durante 60 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de una frita de PTFE (porosidad 0,2 µM) y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,53 (s, 2 H) 7,21 - 7,30 (m, 2 H) 7,70 - 7,80 (m, 2 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 8,46 (s, 1 H)

- 25 EM ES<sup>+</sup>: 237

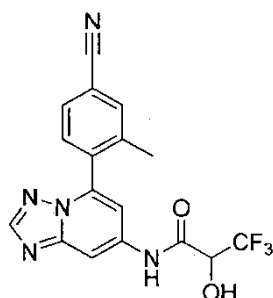
**Ejemplo 238: N-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-2-hidroxiacetamida**

- 30 A una solución agitada de acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (CAS 13831-31-7, 0,086 ml, 0,802 mmol) en NMP (2 ml) se le añadió 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-metilbenzonitrilo (**ejemplo 209**, 0,100 g, 0,401 mmol) y piridina (0,130 ml, 1,605 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío (para retirar piridina en exceso) y se cargó sobre un cartucho preequilibrado SCX-2. Esto se lavó con MeOH y se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,13 (s, 3 H), 4,10 (d, J = 3 Hz, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,32 - 8,44 (m, 2 H), 10,35 (s, 1 H)

- 40 EM ES<sup>+</sup>: 308

**Ejemplo 239: N-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida**

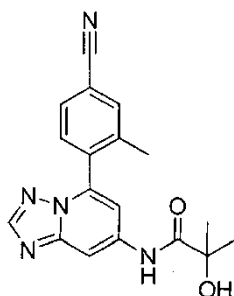


A una solución agitada de ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoico (CAS 684-07-1, 0,116 g, 0,802 mmol) en THF anhidro (2 ml) se le añadió trifosgeno (0,286 g, 0,963 mmol). Se agitó la mezcla de reacción en nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió carbón activado (0,005 g, 0,401 mmol) y se agitó la reacción durante 1,5 h adicionales. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se tomó el residuo en NMP (1,5 ml) y se pasó a través de un filtro PTFE en una solución agitada de 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-metilbenzonitrilo (**ejemplo 209**, 0,100 g, 0,401 mmol) disuelto en NMP (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se calentó la mezcla de reacción en un microondas a 70 °C durante 60 min. Se añadió MeOH (3 ml) y se concentró la reacción a vacío. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 2,13 (s, 3 H), 4,82 - 4,98 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,34 - 8,43 (m, 2 H), 10,75 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 376

**Ejemplo 240: N-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida**



**Etapla 1:**

A una solución agitada de acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (CAS 40635-66-3, 0,115 ml, 0,802 mmol) en NMP (2 ml) se le añadió 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-metilbenzonitrilo (**ejemplo 209**, 0,100 g, 0,401 mmol) y piridina (0,130 ml, 1,605 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió más acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (CAS 40635-66-3, 0,115 ml, 0,802 mmol) y se agitó la reacción a t.a. durante 1 h. Se purificó la reacción bruta directamente por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar acetato de 1-((5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo.

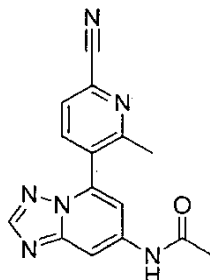
EM ES<sup>+</sup>: 378

**Etapla 2:**

A una solución agitada de acetato de 1-((5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (0,092 g, 0,244 mmol) en THF (1,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,012 g, 0,488 mmol). Se agitó la reacción a t.a. durante 1,25 h. Se ajustó el pH de la reacción hasta ~5 con HCl ac. (10 %, ~2 ml) y se concentró a vacío. Se tomó el residuo en DMSO (2 ml), se filtró y se purificó por HPLC en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  ppm 1,46 (s, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 3,94 (s, 1 H), 7,26 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9,34 (s, 1 H)

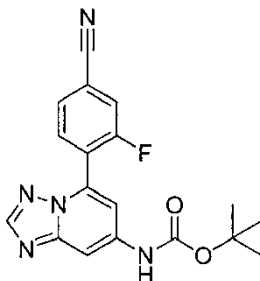
EM ES<sup>+</sup>: 336

**Ejemplo 241:** *N*-[5-(6-ciano-2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida

En viales sellados de 2 x 20 ml se desgasificó una mezcla de 5-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo (**ejemplo 20**, 2,38 g, 8,82 mmol), acetamida (CAS 30-35-5, 1,043 g, 17,65 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,75 g, 17,65 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,323 g, 0,353 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,337 g, 0,706 mmol) en dioxano (29 ml) (ciclos de vacío/nitrógeno) y se calentó en un baño de arena a 130 °C durante 4 h. Se añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,300 g) y X-Phos (0,300 g), se desgasificó la reacción y se calentó a 130 °C durante 1 h. Se filtró la reacción a través de Celite y se dividió entre 2:1 EtOAc/THF y agua. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa además con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó (separador de fases) y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40-100 % en gasolina a continuación MeOH al 0-5 % en EtOAc en sílice básica). Se purificó el residuo resultante por HPLC en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 7,29 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,07 - 8,13 (m, 1 H), 8,17 - 8,24 (m, 1 H), 8,26 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 10,61 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>:293

**Ejemplo 242:** *N*-[5-(4-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de *terc*-butilo**Etapla 1:**

Se preparó como se describe para 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo (**intermedio 8**) a partir de 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (**intermedio 2**) y ácido (4-ciano-2-fluorofenil)borónico (CAS 1150114-77-4) para dar 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-fluorobenzonitrilo.

EM ES<sup>+</sup>: 273

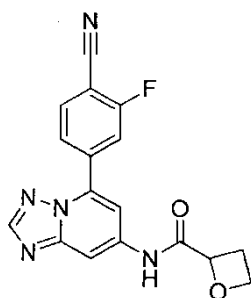
**Etapla 2:**

Se preparó como se describe para *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de *terc*-butilo (**intermedio 11**) a partir de 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-fluorobenzonitrilo para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 1,58 (s, 9 H), 7,08 (s. a., 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,84 - 7,97 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 354

**Ejemplo 243:** *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxetano-2-carboxamida

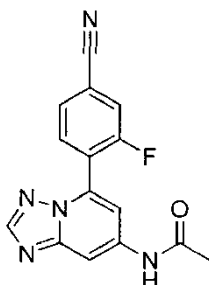


Se agitó una solución de 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (**ejemplo 146**, 0,100 g, 0,395 mmol), TEA (0,110 ml, 0,790 mmol), HATU (0,180 g, 0,474 mmol) y ácido oxetano-2-carboxílico (CAS 864373-47-7, 0,048 g, 0,474 mmol) en NMP (2 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron más ácido oxetano-2-carboxílico (CAS 864373-47-7, 0,048 g, 0,474 mmol) y HATU (0,075 g, 0,197 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h adicionales. Se añadieron más ácido oxetano-3-carboxílico (CAS 864373-47-7, 0,048 g, 0,474 mmol) y HATU (0,075 g, 0,197 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h adicionales. Se desactivó la mezcla de reacción con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) saturado y se extrajo en DCM. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,61 - 2,75 (m, 1 H), 2,98 - 3,11 (m, 1 H), 4,62 - 4,76 (m, 2 H), 5,13 - 5,25 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,01 - 8,09 (m, 1 H), 8,15 - 8,27 (m, 2 H), 8,44 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 338

**Ejemplo 244:** *N*-[5-(4-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]acetamida

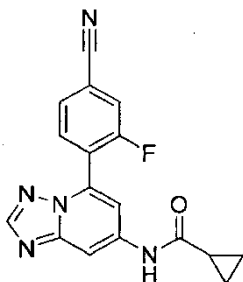


Se preparó como se describe para el **ejemplo 242** a partir de 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 2**), ácido (4-ciano-2-fluorofenil)borónico (CAS 1150114-77-4) y acetamida (CAS 30-35-5) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 7,39 (s, 1 H), 7,91 - 8,05 (m, 2 H), 8,14 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 10,61 (s. a., 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 296

**Ejemplo 245:** *N*-[5-(4-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida

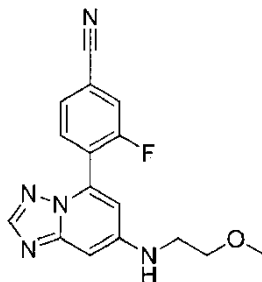


Se preparó como se describe para el **ejemplo 242** a partir de 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 2**), ácido (4-ciano-2-fluorofenil)borónico (CAS 1150114-77-4) y ciclopropanocarboxamida (CAS 6228-73-5) para dar el compuesto del título.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,85 - 0,96 (m, 4 H), 1,80 - 1,89 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,92 - 7,97 (m, 1 H), 7,98 - 8,05 (m, 1 H), 8,14 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 322

10 **Ejemplo 246: 3-fluoro-4-{7-[(2-metoxietil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo**



15 **Etapa 1:**

Se preparó como se describe para 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo (**intermedio 8**) a partir de 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 2**) y ácido (4-ciano-2-fluorofenil)borónico (CAS 1150114-77-4) para dar 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-3-fluorobenzonitrilo.

20 EM ES<sup>+</sup>: 273

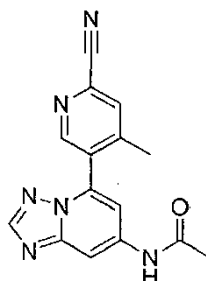
**Etapa 2:**

25 Se desgasificó una suspensión de 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo (0,15 g, 0,550 mmol), 2-metoxietanamina (CAS 109-85-3, 0,096 ml, 1,100 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,020 g, 0,022 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,358 g, 1,100 mmol), y dicitclohexil(4'-etil-2',6'-diisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,005 g, 0,011 mmol) en dioxano (2 ml) y se rellenó con N<sub>2</sub> dos veces. Se selló la reacción y se calentó hasta reflujo durante 5 días. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica). Se purificó además el residuo por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,32 - 3,39 (m, 5 H), 3,53 - 3,58 (m, 2 H), 6,62 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6,84 - 6,90 (m, 1 H), 7,87 - 7,98 (m, 2 H), 8,03 - 8,14 (m, 2 H)

35 EM ES<sup>+</sup>: 312

**Ejemplo 247: N-[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]acetamida**



40 **Etapa 1:**

45 Se desgasificó una suspensión de 5-bromo-4-metilpiridin-2-carbonitrilo (CAS 886364-86-9, 5,0 g, 25,4 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,928 g, 1,269 mmol), bis(pinacolato)diboro (9,02 g, 35,5 mmol) y acetato de potasio (4,98 g, 50,8 mmol) en DMSO seco (34 ml) (ciclos de vacío/nitrógeno) y se calentó en nitrógeno a 90 °C durante 6 h. Se dividió la reacción entre EtOAc y salmuera y se separó. Se extrajo adicionalmente la capa acuosa con EtOAc. Se lavaron las

capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-30 % en heptano en SiO<sub>2</sub>) para dar 4-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo.

5 EM ES<sup>+</sup>: 245

#### Etapa 2:

10 Se calentó una mezcla de 4-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo (0,575 g, 2,356 mmol), 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**intermedio 2**) (0,403 g, 2,141 mmol), carbonato de sodio (0,295 g, 2,78 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,078 g, 0,107 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (1,2 ml) a reflujo en nitrógeno durante 4 h. Se concentró la reacción a vacío, se diluyó con solución de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con DCM, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50-80 % en gasolina en SiO<sub>2</sub>) para dar 5-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-4-metilpiridin-2-carbonitrilo.

15 EM ES<sup>+</sup> : 270

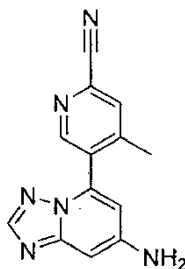
#### Etapa 3:

20 En un vial sellado se desgasificó una mezcla de 5-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-4-metilpicolinonitrilo (0,34 g, 1,261 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,060 g, 0,126 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,822 g, 2,52 mmol), acetamida (CAS 30-35-5, 0,149 g, 2,52 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,058 g, 0,063 mmol) en dioxano (4 ml) (ciclos de vacío/nitrógeno) y se calentó en un baño de arena a 130 °C durante 4 h. Se añadieron más Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,050 g), X-Phos (0,050 mg) y acetamida (CAS 30-35-5, 0,100 g, 1,69 mmol) y se calentó la reacción a 130 °C durante 2 h. Se concentró la reacción, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat., se extrajo con DCM, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se disolvió el producto bruto en DMSO caliente (9 ml) y se precipitó con agua. Se concentró el filtrado para retirar el agua y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 7,29 (d, J=2 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,28 (d, J=2 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 10,62 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 293

35 **Ejemplo 248:** 5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-4-metilpiridin-2-carbonitrilo



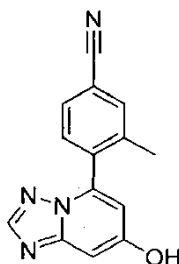
40 Se irradió una mezcla de N-(5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)acetamida (**ejemplo 247**) (0,050 g, 0,171 mmol), 2M HCl (0,257 ml, 0,513 mmol) y etanol (0,342 ml) a 80 °C durante 80 min. Se basificó la reacción con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con DCM, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título.

45 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 6,31 (s, 2 H) 6,62 (d, J=2 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=2 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 251

**Ejemplo 249:** 4-{7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo

50

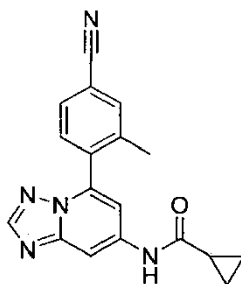


A una solución de KOH (0,034 g, 0,614 mmol) en agua (0,500 ml) y 1,4-dioxano (0,5 ml) se le añadió 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo (**intermedio 24**) (0,15 g, 0,558 mmol), di-*terc*-butil(2',4',6'-triiisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,021 g, 0,045 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,020 g, 0,022 mmol). Se purgó el vial con nitrógeno, se selló y se irradió en un microondas a 100 °C durante 60 min. Se diluyó la mezcla de reacción en DMSO (3 ml) y se neutralizó (pH~6) con ácido fórmico (0,25 ml). Se filtró la solución y se concentró a vacío y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,10 (s, 3 H), 6,76 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 11,06 (s. a., 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 251

**Ejemplo 250: N-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida**

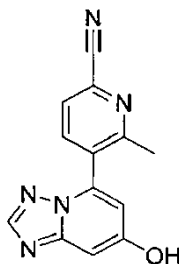


Se desgasificó una solución/suspensión de 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo (**intermedio 24**) (0,2 g, 0,744 mmol), ciclopropanocarboxamida (CAS 6228-73-5, 0,317 g, 3,72 mmol), carbonato de cesio (0,485 g, 1,489 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,034 g, 0,037 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-triiisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,035 g, 0,074 mmol) en dioxano (4 ml) con nitrógeno durante 5 min. Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 1 h. Se retiró la reacción del calor y se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción en DMSO (3 ml), se filtró a través de Celite y se lavó la torta de filtro con EtOH (10 ml). Se concentró la solución a vacío y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,80 - 0,95 (m, 4 H), 1,75 - 1,88 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 7,25 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 318

**Ejemplo 251: 5-{7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo**



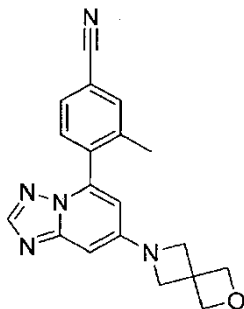
Se desgasificó una mezcla de 5-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo (**ejemplo 20**) (0,097 g, 0,360 mmol), KOH (0,022 g, 0,396 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,013 g, 0,014 mmol) y di-*terc*-butil(2',4',6'-triiisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,014 g, 0,029 mmol) en dioxano (0,9 ml) y agua (0,3 ml) (ciclos de

vacío/nitrógeno) y se calentó en un tubo sellado a 130 °C durante 2 h. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con agua, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,31 (s, 3 H) 6,88 (d,  $J=2$  Hz, 1 H) 7,04 (d,  $J=2$  Hz, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 1 H) 8,13 - 8,20 (m, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 11,22 (s. a., 1 H)

EM ES $^+$ : 252

10 **Ejemplo 252:** 3-metil-4-(7-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo

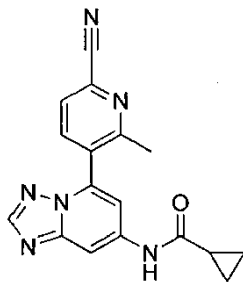


- 15 Se desgasificó un vial de reacción con 4-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-metilbenzonitrilo (**intermedio 24**) (0,150 g, 0,558 mmol), hemioxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (CAS 174-78-7, 0,121 g, 0,419 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,026 g, 0,028 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,027 g, 0,056 mmol) y carbonato de cesio (0,546 g, 1,675 mmol) en dioxano (3 ml) con nitrógeno durante 5 min y a continuación se calentó en un tubo sellado a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 20 h. Se enfrió la reacción hasta t.a., se filtró a través de Celite y se lavó la torta de filtro con MeOH y DMSO. Se concentró el filtrado a vacío para retirar el MeOH y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,09 (s, 3 H), 4,19 (s, 4 H), 4,74 (s, 4 H), 6,51 (s, 2 H), 7,60 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,84 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H)

25 EM ES $^+$ : 332

**Ejemplo 253:** N-[5-(6-ciano-2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida



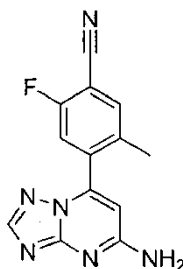
- 30 Se trató una suspensión de 5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo (**ejemplo 212**) (0,22 g, 0,879 mmol) en DCM (9 ml) con cloruro de ciclopropanecarbonilo (CAS 4023-34-1, 0,160 ml, 1,758 mmol) y TEA (0,368 ml, 2,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 3 h. Se concentró la reacción, se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con solución de bicarbonato de sodio, HCl 0,2 M y agua, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40-100 % en gasolina en sílice básica) para dar el compuesto del título.

- 40 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,85 - 0,95 (m, 4 H) 1,78 - 1,90 (m, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 7,34 (d,  $J=2$  Hz, 1 H) 8,11 (d,  $J=8$  Hz, 1 H) 8,17 - 8,27 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 10,87 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 319

**Ejemplo 254:** 4-{5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo

45

**Etapla 1:**

5 Se enfrió una solución de 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (CAS 916792-13-7) (0,500 g, 2,336 mmol) en THF (1,3 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> hasta -15 °C. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio y litio (1,3 M en THF) (1,874 ml, 2,437 mmol) en una forma de gota a gota garantizando que la temperatura permaneciera por debajo de -10 °C. Se agitó la reacción a ~ -15 °C durante 30 min. Se añadió más cloruro de isopropilmagnesio y litio (1,3 M en THF) (0,170 ml, 1,168 mmol) en una forma de gota a gota garantizando que la temperatura no excediera de -10 °C y se agitó la reacción a -15 °C durante 30 min adicionales. Se añadió una solución de 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (CAS 78706-26-0, 0,397 g, 2,102 mmol) en THF (6,50 ml) durante 2 min y se dejó que la reacción se calentara hasta t.a. durante 3 días. Se desactivó la reacción con HCl 2 M y se dividió entre EtAOc y agua. Se recogió la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en SiO<sub>2</sub>) para dar 4-{5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo.

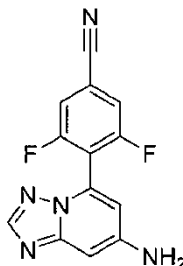
EM ES<sup>+</sup>: 288**Etapla 2:**

20 Se calentó una solución de 4-{5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (0,130 g, 0,452 mmol), 4-metoxibencilamina (CAS 2393-23-9, 0,118 ml, 0,904 mmol) y TEA (0,126 ml, 0,904 mmol) en acetonitrilo (2 ml) hasta 70 °C durante 2 h. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar 2-fluoro-4-(5-{[(4-metoxifenil)metil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-5-metilbenzonitrilo.

EM ES<sup>+</sup>: 389**Etapla 3:**

30 Se agitó una solución de 2-fluoro-4-(5-{[(4-metoxifenil)metil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-5-metilbenzonitrilo (0,160 g, 0,412 mmol) y TFA (0,317 ml, 4,12 mmol) en DCM (2 ml) a t.a. durante 3 días. Se calentó la reacción hasta 45 °C durante 2 días. Se concentró la reacción a vacío y se dividió el residuo resultante entre EtOAc y solución sat. de bicarbonato. Se recogió la capa orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,14 (s, 3 H), 6,40 (s, 1 H), 7,46 (s, 2 H), 7,78 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 269**Ejemplo 255: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-3,5-difluorobenzonitrilo**

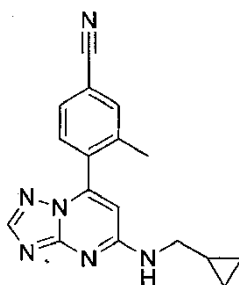
Se irradió un vial sellado que contenía (5-(tributilestannil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (**intermedio 25**, 0,3 g, 0,573 mmol), yoduro de cobre(I) (0,005 g, 0,029 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)

(0,033 g, 0,029 mmol) y 4-bromo-3,5-difluorobenzonitrilo (CAS 123688-59-5, 0,137 g, 0,631 mmol) disuelto en NMP (4 ml) en un microondas a 100 °C durante 80 min. Se trató la mezcla de reacción con solución de KF (ac) (10 % en peso, 2 ml) con agitación durante 1 h. Se diluyó la mezcla en EtOAc, se filtró a través de Celite y se lavó con agua a continuación salmuera. Se concentró la fase orgánica a vacío y se tomó en solución de cloruro de hidrógeno [solución 4,0 M en 1,4-dioxano] (4 ml, 16,00 mmol). Se agitó la reacción a t.a. durante 3 h. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 6,35 (s, 2 H), 6,68 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,01 - 8,12 (m, 3 H)

EM ES $^+$ : 272

**Ejemplo 256:** 4-{5-[(ciclopropilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}-3-metilbenzonitrilo



**Etapas 1:**

Se lavó la suspensión de 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (CAS 78706-26-0) (1 g, 5,29 mmol), ácido (4-ciano-2-metilfenil)borónico (CAS 313546-18-8, 0,852 g, 5,29 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,589 g, 5,56 mmol) y aducto  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,432 g, 0,529 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (6 ml) con  $\text{N}_2$  y se calentó hasta 50 °C durante 2 h. Se vertió la reacción en EtOAc y se lavó con agua. Se recogió la capa orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío para dar 4-(5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-3-metilbenzonitrilo bruto que se tomó directamente para la siguiente etapa.

EM ES $^+$ : 270,2

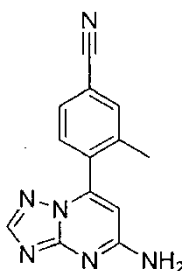
**Etapas 2:**

Se calentó una solución de 4-(5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-3-metilbenzonitrilo (0,7 g, 2,60 mmol), TEA (0,724 ml, 5,19 mmol) y ciclopropilmetanamina (CAS 2516-47-4, 0,450 ml, 5,19 mmol) en acetonitrilo (9 ml) hasta 70 °C durante 1 h. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica). Se trituró el residuo resultante con EtOAc, se filtró y se secó para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  ppm 0,25 - 0,38 (m, 2 H), 0,47 - 0,65 (m, 2 H), 1,15 (s. a., 1 H), 2,23 (s, 3 H), 3,27 - 3,43 (m, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 6,41 (s. a., 1 H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,67 - 7,79 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 305

**Ejemplo 257:** 4-{5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}-3-metilbenzonitrilo



**Etapas 1:**

Se lavó una suspensión de 5,7-dicloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina (CAS 78706-26-0, 1 g, 5,29 mmol), ácido (4-ciano-2-metilfenil)borónico (CAS 313546-18-8, 0,852 g, 5,29 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,589 g, 5,56 mmol) y aducto PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,432 g, 0,529 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (6 ml) con N<sub>2</sub> y se calentó hasta 50 °C durante 2 h. Se vertió la reacción en EtOAc y se lavó con agua. Se recogió la capa orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío para dar 4-(5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-3-metilbenzonitrilo bruto que se tomó directamente para la siguiente etapa.

EM ES<sup>+</sup>: 270,2

#### Etapa 2:

Se calentó una solución de 4-(5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-3-metilbenzonitrilo (0,7 g, 2,60 mmol), TEA (0,724 ml, 5,19 mmol) y ciclopropilmetanamina (CAS 2516-47-4, 0,450 ml, 5,19 mmol) en acetonitrilo (9 ml) hasta 70 °C durante 1 h. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica) para dar 4-(5-[[4-(4-metoxifenil)metil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-3-metilbenzonitrilo.

EM ES<sup>+</sup>: 371

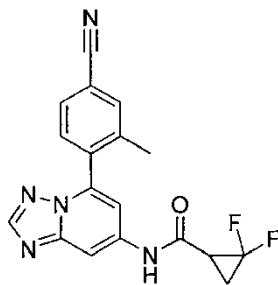
#### Etapa 3:

Se calentó una solución de 4-(5-[[4-(4-metoxifenil)metil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-3-metilbenzonitrilo (0,8 g, 2,160 mmol) en TFA (2 ml, 26,0 mmol) hasta 60 °C durante 24 h. Se concentró la reacción a vacío y se dividió el residuo resultante entre EtOAc y solución sat. de bicarbonato. Se recogió la capa orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se trituró el residuo resultante con DCM, se filtró y se secó. Se purificó el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 6,47 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 251

**Ejemplo 258:** *N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida

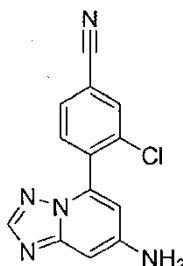


Se trató una solución de ácido 2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico (CAS 107873-03-0, 0,256 g, 2,100 mmol), clorhidrato de 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-3-metilbenzonitrilo (la sal clorhidrato del **ejemplo 209**, 0,500 g, 1,750 mmol) y TEA (0,976 ml, 7,00 mmol) en NMP (4 ml) con anhídrido de ácido *N*-propilfosfónico, trimero cíclico (50 % en peso en EtOAc) (2,32 ml, 3,94 mmol) y se agitó la reacción a t.a. durante 2 h. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica). Se purificó además el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,02 - 2,15 (m, 5 H), 2,82 - 2,96 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 11,06 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 354

**Ejemplo 259:** 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-clorobenzonitrilo

**Etapla 1:**

- 5 Se lavó una suspensión de {5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}carbamato de *terc*-butilo (**intermedio 25**, 1 g, 3,72 mmol), ácido (2-cloro-4-cianofenil)borónico (CAS 677743-50-9, 0,945 g, 5,21 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,215 g, 0,186 mmol) y carbonato de sodio saturado (3,91 ml, 7,82 mmol) en DME (12 ml) con N<sub>2</sub> y se calentó hasta 120 °C durante 1 h. Se dividió la reacción entre EtOAc y agua. Se recogió la capa orgánica, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en gasolina en sílice básica). Se purificó el residuo resultante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (acetonitrilo al 0-100 % en agua con NH<sub>4</sub>OH al 0,05 % en C18) para dar *N*-[5-(2-cloro-4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]carbamato de *terc*-butilo.

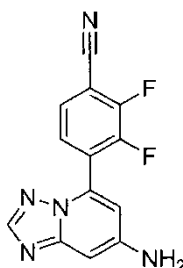
EM ES<sup>+</sup>: 370**Etapla 2:**

- 20 Se calentó una solución de (5-(2-cloro-4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (432 mg, 1,168 mmol) y HCl (4 M en dioxano) (2,92 ml, 11,68 mmol) en dioxano (4 ml) hasta 50 °C durante 3 días. Se enfrió la reacción hasta t.a. y se concentró a vacío. Se dividió el residuo resultante entre EtOAc y solución sat. de bicarbonato. Se recogió la capa orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

- 25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,27 (s, 2 H), 6,55 - 6,67 (m, 2 H), 7,84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,06 (m, 2 H), 8,29 (d, J = 1 Hz, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 270

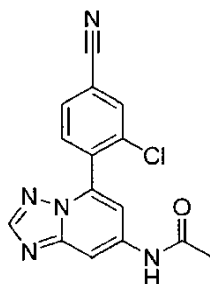
- 30 **Ejemplo 260:** 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-2,3-difluorobenzonitrilo



- 35 Se preparó como se describe para 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-3,5-difluorobenzonitrilo (**ejemplo 255**) a partir de (5-(tributylestannil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (**intermedio 25**) y 4-bromo-2,3-difluorobenzonitrilo (CAS 126163-58-4) para dar el compuesto del título.

- 40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,34 (s, 2 H), 6,66 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,72 - 7,82 (m, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H)

EM ES<sup>+</sup>: 272**Ejemplo 261:** *N*-[5-(2-cloro-4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]acetamida

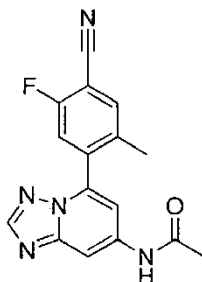


Se trató una solución de 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-3-clorobenzonitrilo (**ejemplo 259**, 0,063 g, 0,234 mmol) y TEA (0,065 ml, 0,467 mmol) en DMF (1 ml) con AcCl (0,033 ml, 0,467 mmol). Se agitó la reacción a t.a. durante 1 h. Se añadió más TEA (0,065 ml, 0,467 mmol) y AcCl (0,033 ml, 0,467 mmol) y se agitó la reacción a t.a. durante 1 h adicional. Se añadió más TEA (0,185 ml) y AcCl (0,100 ml) y se agitó la reacción a t.a. durante 1 h adicional. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó tres veces con agua. Se recogió la capa orgánica, se secó (separador de fases) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por HPLC preparativa de fase inversa eluida con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,16 (s, 3 H), 7,30 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,04 - 8,11 (m, 1 H), 8,25 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,31 - 8,39 (m, 2 H), 10,60 (s, 1 H)

EM ES $^+$  = 312

#### **Ejemplo 262: N-[5-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]acetamida**



Se suspendió 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (**ejemplo 220**, 0,333 g, 1,246 mmol) en DCM (5 ml) y piridina (0,5 ml, 6,18 mmol) a continuación se enfrió en hielo. Se añadió AcCl (0,15 ml, 2,110 mmol) y se sometió a sonicación el matraz para intentar desprender el material de las paredes del matraz. Se devolvió el matraz al baño de hielo y se dejó que se agitara durante 1 h. Se retiró la mezcla del baño de hielo y se agitó a t.a. durante 18 h. Se diluyó la reacción con EtOAc, agua y solución sat. de bicarbonato. Se extrajo adicionalmente la capa acuosa con más EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 % en DCM en  $\text{SiO}_2$ ). Se recristalizó el residuo resultante a partir de EtOH para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,08 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 7,24 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 10,59 (s, 1 H)

EM ES $^+$ : 310

### **3. Eficacia biológica de compuestos de la invención**

#### **Ensayo de enzima PHD1**

Se determinaron los valores de  $\text{Cl}_{50}$  para la enzima PHD1 (residuos 1-407) mezclando cantidades crecientes de un compuesto de la invención con una cantidad fija de la enzima (concentración final 20 nM) y sustrato peptídico (Asp-Leu-Asp-Leu-Glu-Ala-Leu-Ala-Pro-Tyr-Ile-Pro-Ala-Asp-Asp-Asp-Phe-Gln-Leu, concentración final 1  $\mu\text{M}$ ) y 2-oxoglutarato (concentración final 0,5  $\mu\text{M}$ ) en un tampón de ensayo que comprende ácido etanosulfónico 2-(N-morfolino)etanosulfónico 30 mM pH 6,0, ascorbato de sodio 2 mM, ditiotreitól 100  $\mu\text{M}$ , 2 mg/ml de seroalbúmina bovina, 60  $\mu\text{g/ml}$  de enzima catalasa y sulfato de hierro (II) 1  $\mu\text{M}$  ( $\text{FeSO}_4$ ). Se llevó a cabo la reacción preincubando la enzima PHD1 en presencia de un compuesto de la invención durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió la actividad de la enzima libre añadiendo el péptido, el 2-oxoglutarato y ascorbato de sodio (véase anteriormente para las concentraciones finales). Se desactivó el ensayo por la adición ácido tricloroacético al 30 % v/v (concentración final al 5 %). Se midió la cantidad de producto liberado usando una UPLC-EM (Agilent 1290 con

un espectrómetro de masas ABSciex 4000qTrap). Se analizaron los datos usando la ecuación de isoterma clásica para la determinación de  $Cl_{50}$ . Los valores de  $Cl_{50}$  para los compuestos de los ejemplos se muestran en la tabla 1.

### **Resultados**

5

**Tabla 1**

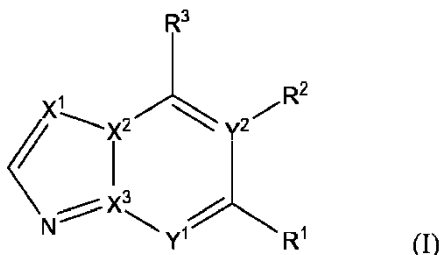
| <b>Ej. n.º</b> | <b><math>Cl_{50}</math> (nM)</b> | <b>Ej. n.º</b> | <b><math>Cl_{50}</math> (nM)</b> | <b>Ej. n.º</b> | <b><math>Cl_{50}</math> (nM)</b> |
|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|
| <b>1</b>       | 677                              | <b>2</b>       | 54                               | <b>3</b>       | 34                               |
| <b>4</b>       | 39                               | <b>5</b>       | 10                               | <b>6</b>       | 34                               |
| <b>7</b>       | 50                               | <b>8</b>       | 74                               | <b>9</b>       | 307                              |
| <b>10</b>      | 3890                             | <b>11</b>      | 1874                             | <b>12</b>      | 452                              |
| <b>13</b>      | 829                              | <b>14</b>      | 272                              | <b>15</b>      | 171                              |
| <b>16</b>      | 3941                             | <b>17</b>      | 2156                             | <b>18</b>      | 460                              |
| <b>19</b>      | 665                              | <b>20</b>      | 1955                             | <b>21</b>      | 84                               |
| <b>22</b>      | 1283                             | <b>23</b>      | 67                               | <b>24</b>      | 99                               |
| <b>25</b>      | 56                               | <b>26</b>      | 197                              | <b>27</b>      | 1400                             |
| <b>28</b>      | 93                               | <b>29</b>      | 145                              | <b>30</b>      | 136                              |
| <b>31</b>      | 141                              | <b>32</b>      | 506                              | <b>33</b>      | 6109                             |
| <b>34</b>      | 223                              | <b>35</b>      | 58                               | <b>36</b>      | 67                               |
| <b>37</b>      | 280                              | <b>38</b>      | 543                              | <b>39</b>      | 223                              |
| <b>40</b>      | 323                              | <b>41</b>      | 459                              | <b>42</b>      | 138                              |
| <b>43</b>      | 1840                             | <b>44</b>      | 1760                             | <b>45</b>      | 755                              |
| <b>46</b>      | 1949                             | <b>47</b>      | 470                              | <b>48</b>      | 206                              |
| <b>49</b>      | 366                              | <b>50</b>      | 927                              | <b>51</b>      | 978                              |
| <b>52</b>      | 531                              | <b>53</b>      | 387                              | <b>54</b>      | 730                              |
| <b>55</b>      | 307                              | <b>56</b>      | 167                              | <b>57</b>      | 445                              |
| <b>58</b>      | 145                              | <b>59</b>      | 269                              | <b>60</b>      | 377                              |
| <b>61</b>      | 392                              | <b>62</b>      | 490                              | <b>63</b>      | 714                              |
| <b>64</b>      | 669                              | <b>65</b>      | 551                              | <b>66</b>      | 613                              |
| <b>67</b>      | 103                              | <b>68</b>      | 1885                             | <b>69</b>      | 1114                             |
| <b>70</b>      | 607                              | <b>71</b>      | 904                              | <b>72</b>      | 5086                             |
| <b>73</b>      | 5436                             | <b>74</b>      | 184                              | <b>75</b>      | 2158                             |
| <b>76</b>      | 969                              | <b>77</b>      | 2043                             | <b>78</b>      | 1833                             |
| <b>79</b>      | 275                              | <b>80</b>      | 3000                             | <b>81</b>      | 884                              |
| <b>82</b>      | 11                               | <b>83</b>      | 406                              | <b>84</b>      | 5                                |
| <b>85</b>      | 164                              | <b>86</b>      | 2108                             | <b>87</b>      | 119                              |
| <b>88</b>      | 29                               | <b>89</b>      | 360                              | <b>90</b>      | 574                              |
| <b>91</b>      | 2448                             | <b>92</b>      | 792                              | <b>93</b>      | 129                              |
| <b>94</b>      | 238                              | <b>95</b>      | 61                               | <b>96</b>      | 32                               |
| <b>97</b>      | 115                              | <b>98</b>      | 427                              | <b>99</b>      | 435                              |
| <b>100</b>     | 13                               | <b>101</b>     | 9                                | <b>102</b>     | 34                               |
| <b>103</b>     | 25                               | <b>104</b>     | 37                               | <b>105</b>     | 25                               |
| <b>106</b>     | 10                               | <b>107</b>     | 5                                | <b>108</b>     | 9                                |
| <b>109</b>     | 77                               | <b>110</b>     | 166                              | <b>111</b>     | 247                              |
| <b>112</b>     | 20                               | <b>113</b>     | 8                                | <b>114</b>     | 33                               |
| <b>115</b>     | 13                               | <b>116</b>     | 29                               | <b>117</b>     | 5                                |
| <b>118</b>     | 54                               | <b>119</b>     | 49                               | <b>120</b>     | 52                               |
| <b>121</b>     | 8                                | <b>122</b>     | 70                               | <b>123</b>     | 151                              |
| <b>124</b>     | 49                               | <b>125</b>     | 208                              | <b>126</b>     | 53                               |
| <b>127</b>     | 47                               | <b>128</b>     | 215                              | <b>129</b>     | 299                              |

| Ej. n.º | Cl <sub>50</sub> (nM) | Ej. n.º | Cl <sub>50</sub> (nM) | Ej. n.º | Cl <sub>50</sub> (nM) |
|---------|-----------------------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| 130     | 139                   | 131     | 168                   | 132     | 480                   |
| 133     | 2300                  | 134     | 229                   | 135     | 240                   |
| 136     | 3223                  | 137     | 145                   | 138     | 170                   |
| 139     | 77                    | 140     | 151                   | 141     | 115                   |
| 142     | 72                    | 143     | 437                   | 144     | 145                   |
| 145     | 66                    | 146     | 27                    | 147     | 461                   |
| 148     | 126                   | 149     | 252                   | 150     | 12                    |
| 151     | 47                    | 152     | 42                    | 153     | 28                    |
| 154     | 490                   | 155     | 130                   | 156     | 129                   |
| 157     | 57                    | 158     | 91                    | 159     | 147                   |
| 160     | 248                   | 161     | 123                   | 162     | 117                   |
| 163     | 88                    | 164     | 131                   | 165     | 650                   |
| 166     | 630                   | 167     | 225                   | 168     | 218                   |
| 169     | 49                    | 170     | 3017                  | 171     | 58                    |
| 172     | 220                   | 173     | 63                    | 174     | 34                    |
| 175     | 143                   | 176     | 40                    | 177     | 6900                  |
| 178     | 4000                  | 179     | 3300                  | 180     | 79                    |
| 181     | 325                   | 182     | 5400                  | 183     | 1500                  |
| 184     | 870                   | 185     | 3794                  | 186     | 1400                  |
| 187     | 1400                  | 188     | 800                   | 189     | 1300                  |
| 190     | 1700                  | 191     | 2900                  | 192     | 1300                  |
| 193     | 4800                  | 194     | 2300                  | 195     | 14                    |
| 196     | 190                   | 197     | 53                    | 198     | 109                   |
| 199     | 111                   | 200     | 79                    | 201     | 1125                  |
| 202     | 4475                  | 203     | 1109                  | 204     | 468                   |
| 205     | 970                   | 206     | 3623                  | 207     | 2663                  |
| 208     | 2531                  | 209     | 88                    | 210     | 36                    |
| 211     | 25                    | 212     | 79                    | 213     | 7142                  |
| 214     | 632                   | 215     | 953                   | 216     | 997                   |
| 217     | 376                   | 218     | 233                   | 219     | 30                    |
| 220     | 73                    | 221     | 1796                  | 222     | 161                   |
| 223     | 52                    | 224     | 3093                  | 225     | 1647                  |
| 226     | 135                   | 227     | 774                   | 228     | 68                    |
| 229     | 3661                  | 230     | 925                   | 231     | 199                   |
| 232     | 74                    | 233     | 69                    | 234     | 2113                  |
| 235     | 1690                  | 236     | 65                    | 237     | 89                    |
| 238     | 96                    | 239     | 333                   | 240     | 460                   |
| 241     | 152                   | 242     | 381                   | 243     | 1286                  |
| 244     | 131                   | 245     | 107                   | 246     | 65                    |
| 247     | 80                    | 248     | 35                    | 249     | 27                    |
| 250     | 88                    | 251     | 17                    | 252     | 1130                  |
| 253     | 216                   | 254     | 751                   | 255     | 157                   |
| 256     | 92                    | 257     | 165                   | 258     | 152                   |
| 259     | 205                   | 260     | 29                    | 261     | 96                    |
| 262     | 108                   |         |                       |         |                       |

Esta solicitud se basa en una solicitud de patente n.º GB1504565,1 presentada en Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

X<sup>1</sup> representa N; X<sup>2</sup> representa N; X<sup>3</sup> representa C; Y<sup>1</sup> representa CH;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>4</sup>, -C(O)OR<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(O)R<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(O)OR<sup>4</sup>, -NHC(O)NHR<sup>4</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> o un heterociclilo de 4 a 9 miembros (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>);

m es 0 o 1;

p es 0 o 1;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, oxetanilo, oxolanilo y oxanilo), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, ciano y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, o un heterociclilo de 4 a 7 miembros (no sustituido, o sustituido con al menos un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno independientemente representan hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 7 miembros, estando cada uno de los sustituyentes arilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo), alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros, estando cada uno de los grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un

anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros no sustituido, o sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

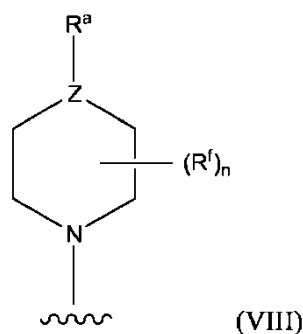
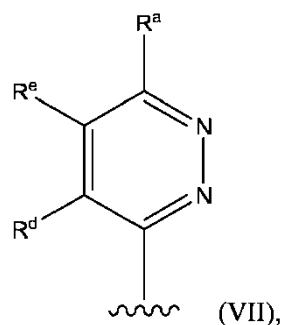
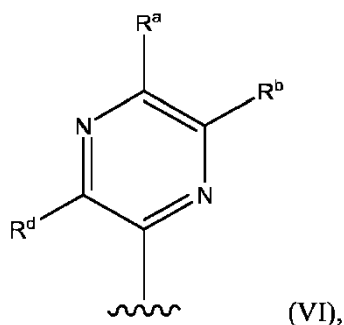
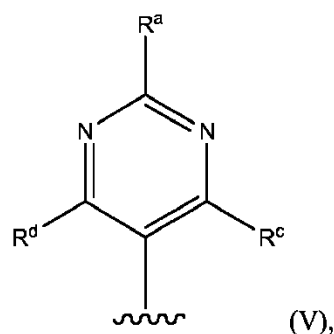
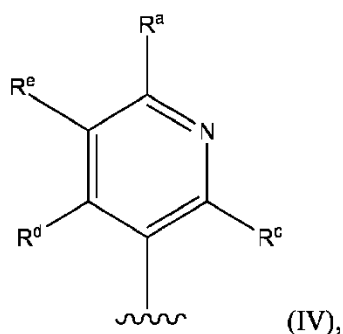
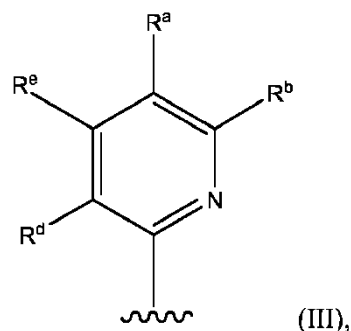
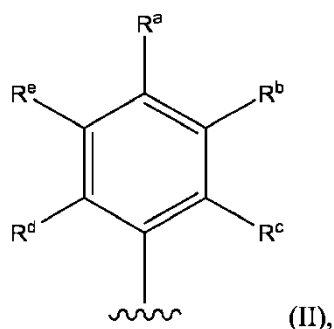
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

Y<sup>2</sup> representa C o N;

cuando Y<sup>2</sup> representa C, R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino;

cuando Y<sup>2</sup> representa N, R<sup>2</sup> está ausente;

R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula (II) a (VIII)



en la que en las fórmulas (II) a (VIII), n es 0 o un número entero de 1 a 4, Z representa CH o N,

R<sup>a</sup> representa halógeno, ciano, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> independientemente representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, y cada R<sup>f</sup> independientemente representa halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; y

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> pueden conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo

heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> representa

(i) hidrógeno,

(ii) cloro,

(iii) metilo,

(iv) ciclopropilo,

(v) metoximetilo,

(vi) hidroximetilo,

(vii) -OR<sup>4</sup>,

(viii) -SR<sup>4</sup>,

(ix) -C(O)R<sup>4</sup>,

(x) -C(O)OR<sup>4</sup>,

(xi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(O)R<sup>4</sup>,

(xii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(O)OR<sup>4</sup>,

(xiii) -NHC(O)NHR<sup>4</sup>,

(xiv) -NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

(xv) -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

(xvi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

(xvii) -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, o

(xviii) un heterociclilo de 4 a 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno que está no sustituido o bien está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> representa

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(O)R<sup>4</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y m es 0.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (no sustituido, o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, ciclopropilo, fenilo, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, oxetanilo, oxolanilo y oxanilo), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> (no sustituido, o sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, ciano y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fenilo, o un heterociclilo de 4 a 6 miembros (no sustituido, o sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno independientemente representan

(i) hidrógeno,

(ii) alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> (no sustituido, o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, metoxi, ciclopropilo, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 4 a 6 miembros, estando cada uno de los sustituyentes arilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, oxo, metilo, metoxi, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y fenilo),

(iii) metilcarbonilo,

(iv) ciclopropilo,

5 (v) fenilo,

(vi) heteroarilo de 5 a 6 miembros, o

10 (vii) heterociclilo de 4 a 6 miembros,

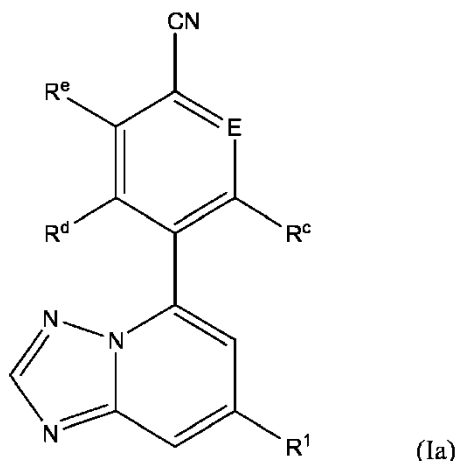
estando cada uno de los grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo (grupos (v), (vi) y (vii) anteriores) opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, metoxi, y alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

15 **6.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula (II) o un grupo de fórmula (IV).

**7.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>a</sup> representa ciano.

20 **8.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula (II) en la que R<sup>a</sup> representa ciano, R<sup>c</sup> representa metilo, y cada uno de R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> independientemente representa hidrógeno, flúor o metilo.

25 **9.** Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 de fórmula (Ia)



en la que R<sup>1</sup> representa NHC(O)R<sup>4</sup> o NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

30 E es un átomo de nitrógeno o CR<sup>b</sup>;

R<sup>b</sup> y R<sup>e</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o flúor;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metilo;

35 R<sup>4</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno representan un átomo de hidrógeno.

40 **10.** Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 que es:

5-(2,4-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;

5-(4-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;

45 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo;

4-{7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;

50 2-fluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo;

- 2,6-difluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 5 3-fluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 3-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 10 2-cloro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 15 2-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 6-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-3-carbonitrilo;
- 20 5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-2-carbonitrilo;
- 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
- 25 4-{6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 30 5-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;
- 5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}pirimidin-2-carbonitrilo;
- 5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piracin-2-carbonitrilo;
- 35 2,3-difluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 3-fluoro-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-2-carbonitrilo;
- 40 4-metil-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-2-carbonitrilo;
- 3,5-dimetil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzointrilo;
- 6-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridacin-3-carbonitrilo;
- 45 6-metil-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-2-carbonitrilo;
- 2-fluoro-5-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 50 3-cloro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 3-metoxi-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 5-metil-6-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piridin-3-carbonitrilo;
- 55 3-etil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 3-fluoro-5-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 60 3-amino-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 3-bromo-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 1-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}piperidin-4-carbonitrilo;
- 65 4-[7-(idrossimetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzonitrilo;

- 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxilato de metilo;
- ácido 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxílico;
- 4-{7-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-[7-(pirrolidin-1-carbonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 4-{7-[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-[7-(3-metilpirrolidin-1-carbonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- N*-[2-(3-clorofenil)etil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- N*-[2-(4-clorofenil)etil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(3-metoxifenil)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- N*-(3-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- N*-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(6-metilpiridacin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(2-metilpirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- N*-[(3-clorofenil)metil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- N*-[(4-clorofenil)metil]-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-[(3-metoxifenil)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- N*-butil-5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 3-([5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]formamido)metil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(oxetan-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(oxetan-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(1-metilacetidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(2-hidroxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-carboxamida;
- 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;

- 4-{7-[(ciclopropilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 5 4-{7-[(2-metoxietil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-(etilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(oxan-4-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 10 4-{7-[(oxolan-3-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(2,2-difluoroetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(oxetan-3-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 15 4-{7-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(3-(morfolin-4-il)propil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 20 4-{7-[(2-idroxi-2-metilpropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(3-metoxipropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 25 4-{7-[(2-(dimetilamino)etil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-(bencilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 30 4-{7-[(2-fluorofenil)metil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(3-fluorofenil)metil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[(4-fluorofenil)metil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 35 4-{7-(ciclopropilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-(benciloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 40 N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de *terc*-butilo;
- N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;
- 45 N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida;
- N-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]benzamida;
- N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de *terc*-butilo;
- 50 2-fluoro-4-{7-[(oxetan-3-ilmetil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 55 2-fluoro-4-{7-[(3-feniloxetan-3-il)metil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-[2-(dimetilamino)etoxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluorobenzonitrilo;
- 60 2-fluoro-4-{7-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il} benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-(oxolan-2-ilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 65 2-fluoro-4-{7-(oxolan-3-ilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;

- 2-fluoro-4-[7-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 5 2-fluoro-4-[7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-*N*-metilacetamida;
- 2-fluoro-4-[7-(morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 10 2-fluoro-4-[7-(3-metoxiacetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;
- 4-[7-(3-metoxiacetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 15 4-(7-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;
- 20 4-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 6-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo;
- N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de metilo;
- 25 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluorobenzonitrilo;
- 4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 30 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanosulfonamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]bencenosulfonamida;
- 35 3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-1-fenilurea;
- N*-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3-metoxipropanamida;
- N*-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-fenilacetamida;
- 40 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3,3,3-trifluoropropanamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-metoxiacetamida;
- 45 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclobutanocarboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-(oxan-4-il)acetamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-metilciclopropano-1-carboxamida;
- 50 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-(piperidin-1-il)acetamida;
- (2*S*)-*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxolano-2-carboxamida;
- (2*R*)-*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxolano-2-carboxamida;
- 55 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-(dimetilamino)acetamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxolano-3-carboxamida;
- 60 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxano-3-carboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-4-metiloxano-4-carboxamida;
- 65 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3-metiloxetano-3-carboxamida;

- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxetano-3-carboxamida;
- 5 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-ciclopropilacetamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-metoxi-2-metilpropanamida;
- 10 1-ciano-*N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropano-1-carboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3-fluorociclobutano-1-carboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-(oxetan-3-il)acetamida;
- 15 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida;
- N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3,3,3-trifluoropropanamida;
- 20 4-[7-(bencilsulfanil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-sulfonamida;
- 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-sulfonamida;
- 25 5-(4-cianofenil)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-sulfonamida;
- 2-(acetidin-1-il)-*N*-[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;
- 30 4-{7-amino-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il} benzonitrilo;
- 5-(4-etinilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina;
- 4-(7-[(propan-2-il)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 35 4-(7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 4-(7-[(oxetan-3-il)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 40 4-(7-[(oxetan-3-ilmetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 4-(7-[(2,2-difluoroetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 4-(7-[(3-clorofenil)metil]amino)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 45 4-(7-[(ciclopropilmetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 4-(7-[(3-metoxifenil)metil]amino)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 50 4-{7-[(3-metoxiacetidin-1-il)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-(7-[(oxolan-3-il)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 4-(7-[(oxolan-3-ilmetil)amino]metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzonitrilo;
- 55 4-{7-[(ciclopropilamino)metil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de ciclopropilmetilo;
- 60 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de 2-metoxietilo;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de 3-(dimetilamino)propilo;
- 65 *N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de 2-(dimetilamino)etilo;

- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de oxolan-3-ilo;
- 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo;
- 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-fluorobenzonitrilo;
- 4,6-dimetil-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]pirimidin-2-carbonitrilo;
- 5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;
- 5-(4-cloro-3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina;
- 2-fluoro-4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo;
- 3-fluoro-4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-idroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-4-{7-idroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;
- 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]piperacin-1-carbonitrilo;
- 3,5-difluoro-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 2-fluoro-3-metil-4-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- 4-[7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- N*-[[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]metil]acetamida;
- N*-[[5-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]metil]ciclopropanocarboxamida;
- 4-{6-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;
- clorhidrato de 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo;
- 5-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;
- 4-[7-(piperacin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 4-[7-(4-acetilpiperacin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]benzonitrilo;
- 4-{7-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;
- 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2,3-difluorobenzonitrilo;
- 4-{7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;
- N*-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]formamida;
- 6-amino-5-[[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]piridin-2-carbonitrilo;
- N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-idroxiacetamida;
- N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropanamida;
- N*-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2-idroxi-2-metilpropanamida;
- N*-[5-(6-ciano-2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;

- N-[5-(4-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]carbamato de *terc*-butilo;  
 N-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]oxetano-2-carboxamida;  
 N-[5-(4-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;  
 N-[5-(4-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida;  
 3-fluoro-4-{7-[(2-metoxietil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 N-[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;  
 5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-4-metilpiridin-2-carbonitrilo;  
 4-{7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-metilbenzonitrilo;  
 N-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida;  
 5-{7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;  
 3-metil-4-{7-[2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}benzonitrilo;  
 N-[5-(6-ciano-2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]ciclopropanocarboxamida;  
 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3,5-difluorobenzonitrilo;  
 N-[5-(4-ciano-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida;  
 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-3-clorobenzonitrilo;  
 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}-2,3-difluorobenzonitrilo;  
 N-[5-(2-cloro-4-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida; o  
 N-[5-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]acetamida;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 11.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más de otros agentes terapéuticos.
- 12.** La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que es un inhibidor de PHD.
- 13.** La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que es un agente para el tratamiento de lesión renal aguda, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio o arteriopatía periférica.
- 14.** Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, para su uso en tratamiento.
- 15.** Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de lesión renal aguda, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio o arteriopatía periférica.