

(11) Número de Publicação: **PT 2649070 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 471/04 (2014.01) **C07D 519/00** (2014.01)
A61K 31/437 (2014.01) **A61P 25/00** (2014.01)
A61P 35/00 (2014.01) **A61P 3/10** (2014.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2011.12.05	(73) Titular(es): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG GRENZACHERSTRASSE 124 4070 BASEL CH
(30) Prioridade(s): 2010.12.07 EP 10194014	
(43) Data de publicação do pedido: 2013.10.16	(72) Inventor(es): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG CH
(45) Data e BPI da concessão: 2014.09.17 225/2014	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA**

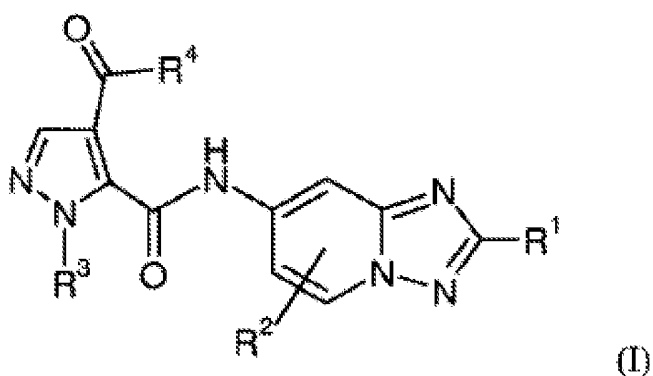
(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJECTO COMPOSTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA, DE FÓRMULA (I), EM QUE R1, R2, R3 E R4 TÊM OS SIGNIFICADOS DEFINIDOS NA DESCRIÇÃO E NAS REIVINDICAÇÕES, ASSIM COMO OS SEUS SAIS ACEITÁVEIS SOB O PONTO DE VISTA FISIOLÓGICO. ESTES COMPOSTOS INIBEM PDE10A E PODEM SER UTILIZADOS COMO MEDICAMENTOS.

DESCRIÇÃO

COMPOSTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA

A presente invenção tem por objecto novos compostos de triazolopiridina de fórmula (I)



em que

R¹ representa halogéneo, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, -C(O)-NR⁹R¹⁰, arilo, heteroarilo ou NR⁷R⁸, em que o referido arilo e o referido heteroarilo podem estar substituídos por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, halogenoalquilo inferior e halogenoalcoxi inferior;

R² representa hidrogénio, halogéneo, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior ou (alcoxi inferior)-alquilo inferior;

R³ representa hidrogénio, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior ou (alcoxi inferior)-alquilo inferior;

R⁴ representa hidroxilo, alcoxi inferior ou NR⁵R⁶;

R⁵ e R⁶ representam, independentemente, hidrogénio, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, cicloalquilo ou heterociclilo ou R⁵ e/ou R⁶ representam alquilo inferior substituído por um substituinte seleccionado no grupo que consiste em heteroarilo, (alquil inferior)-heteroarilo e (alcoxi inferior)-C(O)- ou

R⁵ e R⁶, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um heterociclilo, biciclo-heterociclilo ou espiro-heterociclilo, em que o referido heterociclilo pode estar substituído por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, halogenoalquilo inferior e oxo;

R⁷ e R⁸ representam, independentemente, hidrogénio, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior ou cicloalquilo ou

R⁷ e R⁸, em conjunto com um átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um heterociclilo eventualmente substituído por um substituinte seleccionado num grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo e oxo; e

R⁹ e R¹⁰ representam, independentemente, hidrogénio, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior ou (alcoxi inferior)-alquilo inferior,

ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Além disso, a presente invenção tem por objecto um processo para o fabrico dos compostos anteriores, preparações farmacêuticas que contêm esses compostos, assim como a utilização destes compostos para a produção de preparações farmacêuticas.

A esquizofrenia é uma doença neurológica progressiva e devastadora, caracterizada por sintomas positivos e episódicos, tais como, delírios, alucinações, distúrbios do pensamento e psicose e sintomas negativos persistentes, tais como, desaparecimento do afecto, distúrbios de atenção e uma retirada da presença social e distúrbios cognitivos (Lewis D.A. and Lieberman J.A., *Neuron*, 28: 325-33, 2000). Durante décadas a investigação tem-se focado na "hiperactividade dopaminérgica", hipótese que tem levado a intervenções terapêuticas que envolvem o bloqueio do sistema dopaminérgico (Vandenberg R.J. e Aubrey K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 5(4): 507-518, 2001; Nakazato A. e Okuyama S., et al., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(1): 75-98, 2000). Esta abordagem farmacológica, para além da melhoria de sintomas positivos em doentes esquizofrénicos, tem resultados muito fracos nos sintomas negativos e cognitivos, que são os melhores indicadores previsionais dos resultados funcionais (Sharma T., *Br. J. Psychiatry*, 174 (supl. 28): 44-51, 1999). Além disso, o actual tratamento anti-psicótico está associado a efeitos adversos, tal como, ganho de peso, sintomas extrapiramidais ou efeitos sobre o metabolismo da glicose e dos lípidos, relacionados com a sua farmacologia inespecífica.

Em conclusão, há ainda necessidade de desenvolver novos anti-psicóticos com uma melhor eficácia e melhor perfil de segurança. Foi proposto um modelo complementar da esquizofrenia em meados dos anos 60 com base na acção

psicotomimética causada pelo bloqueio do sistema de glutamato, por meio de compostos, tal como, fenciclidina (PCP) e agentes relacionados (cetamina), que são agonistas receptores de NMDA não competitivos. É interessante notar que em voluntários saudáveis, a acção psicotomimética induzida por PCP incorpora sintomas positivos e negativos, assim como, a disfunção cognitiva, o que se parece bastante de perto com a esquizofrenia em doentes (Javitt D.C. et al., *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679, 1999).

Os nucleótidos cíclicos, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) e monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) são mensageiros secundários ubíquos, responsáveis pela mediação da resposta biológica de uma variedade de sinais extracelulares, incluindo neurotransmissores e hormonas. cAMP e cGMP regulam uma variedade de processos intracelulares, particularmente nos neurónios do sistema nervoso central, por meio da activação de cinases dependentes de cAMP e cGMP que depois fosforilam as proteínas envolvidas na regulação da transmissão sináptica, da diferenciação e da sobrevivência dos neurónios.

Um mecanismo crucial para um controlo dos níveis de nucleótidos cíclicos intracelulares e portanto da sinalização de nucleótidos cíclicos é feito por via da hidrólise da ligação de 3',5'-fosfodiéster por meio de fosfodiesterases. As fosfodiesterases (PDE) são uma família de enzimas largamente disseminada, codificada por 21 genes diferentes nos seres humanos, sendo que cada um desses genes codifica várias variantes (Beavo, J., *Physiol. Rev.* 1995, 75, 725-748; Conti, M., Jin, S.L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1999, 63, 1-38; Soderling, S.H., Beavo, J.A., *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000,12, 174-179, Manallack, D.T. et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48 (10), 3449-3462).

As famílias de PDE diferem na sua especificidade em relação ao substrato no que respeita aos nucleótidos cíclicos, ao seu mecanismo de regulação e à sua sensibilidade para inibidores. Além disso, elas localizam diferentemente no organismo, entre as células num órgão e mesmo dentro das células. As diferenças levam a um envolvimento diferenciado das famílias de PDE em várias funções fisiológicas.

PDE10A é um PDE de substrato duplo, codificado por um único gene como foi referido em 1999 por três grupos de investigação diferentes (Fujishige K., et al., Eur J Biochem (1999) 266(3): 1118-1127, Soderling S.H., et al., Proc Natl Acad Sci EUA (1999) 96(12): 7071-7076, Loughney K., et al., Gene (1999) 234(1):109-117). A PDE10A é uma forma única em relação aos outros elementos da família de multigenes no que respeita à sequência de aminoácidos (779 aa), ao modelo de expressão específico do tecido, à afinidade para cAMP e cGMP e ao efeito da actividade em PDE por meio de inibidores específicos e genéricos.

PDE10A tem uma das distribuições mais restritas em relação a qualquer elemento da família das PDE sendo principalmente expressa no cérebro, particularmente, no núcleo acumbens e no caudato putameno. Além disso, o córtex do tálamo, o bulbo olfativo, do hipocampo e frontal mostram níveis moderados de expressão de PDE10A. Todas estas áreas do cérebro têm sido sugeridas como estando envolvidas na patofisiologia da esquizofrenia e da psicose, sugerindo um papel central de PDE10A nesta doença mental devastadora. Fora do sistema nervoso central, a expressão do transcripto de PDE10A também tem sido observada em tecidos periféricos, como a glândula tiróide, a glândula pituitária, as células pancreáticas que segregam insulina e os testículos (Fujishige, K. et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438-18445,

Sweet, L. (2005) WO 2005/012485). Por outro lado, a expressão da proteína de PDE10A tem sido observada apenas em gânglios entéricos, nos testículos e no esperma epididimal (Coskran T.M., et al., J. Histochem. Cytochem. 2006, 54(11), 1205-1213).

No estriato, tanto o ARNm como a proteína são expressas apenas por meio de neurónios de projecção espinal em meio que contém GABA (ácido γ -aminobutírico) tornando um alvo intrigante para o tratamento de doenças do sistema nervoso central (Fujishige, K. et al., Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127; Seeger, T.F. et al., Brain Res. 2003, 985, 113-126). Os neurónios espinais no meio estriatal são o principal sítio de entrada e o primeiro sítio para a integração de informação no circuito dos gânglios basais do cérebro dos mamíferos. Os gânglios basais são uma série de núcleos subcorticais interligados, que integram uma vasta entrada cortical com sinalização dopaminérgica para planear e executar modelos motores e cognitivos relevantes ao mesmo tempo que suprimem modelos não desejados ou irrelevantes (Graybiel, A.M. Curr. Biol. 2000, 10, R509-R511 (2000)).

A papaverina, um inibidor de PDE10A relativamente específico e os ratos transgênicos portadores de PDE10A têm sido utilizados para explorar a fisiologia desta enzima e a possível utilidade terapêutica na inibição de PDE10A. A inibição desta enzima farmacologicamente ou através da disrupção de genes causa uma redução da actividade e uma resposta reduzida a estímulos psico-motores. A inibição também reduz uma resposta a comportamentos condicionados, uma resposta comportamental que é preditiva de uma actividade clínica anti-psicótica (Siuciak, J.A. et al., Neuropharmacology 2006, 51 (2), 386-396; Siuciak, J.A. et al., Neuropharmacology 2006, 51 (2), 374-385).

Além disso, a inibição de PDE10A comporta um potencial para melhorar os sintomas negativos e cognitivos associados à esquizofrenia. Na verdade, a papaverina tem demonstrado que atenua os défices de alterações da aprendizagem extra-dimensional induzida em ratos pelo tratamento sub-crónico com PCP, um paradigma animal da hipofunção receptora de NMDA (Rodefer, J.S. et al., Eur. J. Neuroscience 2005, 2: 1070-1076). Além disso, o aumento da interacção social em murganhos deficientes de PDE10A2 também tem sido observado (Sano, H. J. Neurochem. 2008, 105, 546-556).

As doenças que podem ser tratadas com inibidor de PDE10A incluem, mas não se limitam, a doenças que são mediadas em parte pela disfunção dos gânglios basais, de outras partes do sistema nervoso central e de outros tecidos que expressam PDE10A. Em particular, as doenças podem ser tratadas quando a inibição de PDE10A pode ter efeitos terapêuticos.

Estas doenças incluem, mas não se limitam, a certos distúrbios psicóticos, tais como, esquizofrenia, sintomas positivos, negativos e/ou cognitivos associados à esquizofrenia, distúrbio da ilusão ou distúrbio psicótico induzido por uma substância, distúrbios de ansiedade, tais como, distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do stress agudo ou distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbios obsessivos/compulsivos, adições de fármacos, distúrbios do movimento, tais como, doença de Parkinson ou síndrome da perna que não está parada, distúrbios de deficiência cognitiva, tais como, doença de Alzheimer ou demência de enfartes múltiplos, distúrbios do humor, tais como, depressão ou distúrbios bipolares ou estados clínicos neuropsiquiátricos, tais como, psicose, distúrbio de hiperactividade com défice de atenção (DHDA) ou distúrbios de atenção relacionados.

Os compostos da presente invenção são também apropriados para o tratamento de diabetes e distúrbios relacionados, tais como, obesidade, por meio da regulação do sistema de sinalização de cAMP.

Os inibidores de PDE10A também são úteis na prevenção do sofrimento de apoptose por parte dos neurónios por meio do aumento dos níveis de cAMP e cGMP e, assim, podem possuir propriedades anti-inflamatórias. Os distúrbios neurodegenerativos que se podem tratar com PDE10A incluem, mas não se limitam, a doença de Alzheimer, doença de Huntington, doença de Parkinson, esclerose múltipla, acidente vascular ou lesões da espinal-medula.

O crescimento das células de cancro é inibido por cAMP e cGMP. Assim, aumentando cAMP e cGMP, podem utilizar-se os inibidores de PDE10A para o tratamento de diferentes tumores sólidos e estados clínicos malignos hematológicos, tais como, carcinoma das células renais ou cancro da mama.

A patente WO 2009/152825 descreve derivados de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina como inibidores de PDE10A.

Salvo indicação em contrário, a seguir estabelecem-se definições para ilustrar e definir o significado e o âmbito dos vários termos utilizados para descrever a presente invenção.

Deve notar-se que, tal como utilizado na memória descritiva e nas reivindicações, as formas singulares "um", "uma" e "o" incluem os respectivos plurais a menos que o contexto dite claramente o contrário.

Quando se indica o número de substituintes, a expressão "um ou mais" significa desde um substituinte até ao número mais elevado de substituições, isto é, a substituição de um hidrogénio até à substituição de todos os hidrogénios por substituintes.

Nesta memória descritiva, o termo "inferior" é utilizado para significar um grupo que consiste em um a sete, mais especificamente, um a quatro átomos de carbono.

O termo "halogéneo" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, mais especificamente, flúor, cloro e bromo.

O termo "alquilo" refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático, saturado, monovalente, de cadeia linear ou ramificada, com um a vinte átomos de carbono, mais especificamente, um a dezasseis átomos de carbono, ainda mais especificamente, um a dez átomos de carbono.

A expressão "alquilo inferior", isolado ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical alquilo monovalente, de cadeia linear ou ramificada, com um a sete átomos de carbono, mais especificamente um a quatro átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por radicais, tais como, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo e similares.

A expressão "halogenoalquilo inferior", isolado ou em combinação com outros grupos, refere-se a grupos alquilo inferior, que estão mono- ou multi-substituídos com halogéneo, particularmente, com flúor. Exemplos de grupos halogenoalquilo inferior são, por exemplo, $-\text{CFH}_2$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{CF}_3$, CF_3CH_2- , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2-$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}-$ e $\text{CF}_2\text{H}-\text{CH}_2-$.

A expressão "hidroxialquilo inferior" refere-se a grupos alquilo inferior que estão substituídos por 1 a 3 grupos hidroxilo. Exemplos de grupos hidroxialquilo inferior são, por exemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxiprop-2-ilo, 2,3-di-hidroxipropilo e 1,3-di-hidroxiprop-2-ilo.

A expressão "-C(O)-NH-halogenoalquilo inferior" refere-se a grupos em que um átomo de hidrogénio de -C(O)-NH₂ está substituído por halogenoalquilo inferior.

O termo "alcoxi" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' representa um alquilo. A expressão "alcoxi inferior", isolado ou em combinação com outros grupos, refere-se ao grupo R'-O-, em que R' representa alquilo inferior.

A expressão "(alcoxi inferior)-alquilo inferior" refere-se a grupos alquilo inferior que estão mono- ou multi-substituídos com alcoxi inferior. Exemplos de grupos (alcoxi inferior)-alquilo inferior são, por exemplo, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃ e -CH₂-O-CH₂-CH₃.

A expressão "halogenoalcoxi inferior" refere-se a um grupo de fórmula (halogenoalquilo inferior)-O-.

O termo "amino" refere-se a um grupo monovalente, que tem um átomo de azoto com dois átomos de hidrogénio (representado por -NH₂).

O termo "oxo" quando se refere a substituintes no heterociclilo significa que um átomo de oxigénio está ligado ao anel de heterociclilo. Por isso, o "oxo" pode substituir qualquer um dos dois átomos de hidrogénio no átomo de carbono

ou pode simplesmente ligar-se a enxofre, de tal maneira que o enxofre exista numa forma oxidada isto é, comportando um ou dois oxigénios.

O termo "cicloalquilo" refere-se a um radical carboxílico monovalente, com 3 a 10 átomos de carbono, mais especificamente, 3 a 6 átomos de carbono, tais como, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo.

O termo "heterociclilo" refere-se a um anel monocíclico, saturado, monovalente, com 4 a 6 átomos no núcleo, contendo um, dois ou três heteroátomos no anel seleccionados, independentemente, entre N, O e S, sendo os átomos remanescentes no anel átomos de carbono, em que o ponto de ligação pode ser feito através de qualquer um dos átomos de carbono ou de heteroátomos. Exemplos de heterociclilo são, por exemplo, morfolinilo e piperidinilo.

O termo "biciclo-heterociclilo" refere-se a um anel bicíclico, saturado, monovalente, com 7 a 10 átomos no núcleo, contendo um, dois ou três heteroátomos no anel seleccionados, independentemente, entre N, O e S, sendo os átomos remanescentes no anel átomos de carbono, em que o ponto de ligação pode ser feito através de qualquer um dos átomos de carbono ou de heteroátomos. Exemplos de heterociclilo são, por exemplo, 2-oxa-5-azabicciclo-[2,2,1]heptano e 1,4-diaza-bicciclo[3,2,1]octano.

O termo "espiro-heterociclilo" refere-se a um radical bicíclico, saturado, monovalente, com 7- a 11 átomos no núcleo, com os anéis ligados através de um átomo, contendo um, dois ou três heteroátomos no anel seleccionados, independentemente, entre N, O e S, sendo os átomos remanescentes no anel átomos de carbono, em que o ponto de

ligação pode ser feito através de qualquer um dos átomos de carbono ou de heteroátomos. Um exemplo de espiro-heterociclilo é 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano.

O termo "arilo" refere-se a um anel de hidrocarboneto aromático, monovalente. O grupo arilo inclui, mais especificamente, 6 a 10 átomos de carbono. Exemplos de grupos arilo são, por exemplo, fenilo.

O termo "heteroarilo" refere-se a um anel monocíclico, aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo ou um anel bicíclico, com 9 ou 10 átomos no núcleo, que contém 1, 2 ou 3 átomos seleccionados, independentemente, entre azoto, oxigénio e/ou enxofre, tais como, piridinilo.

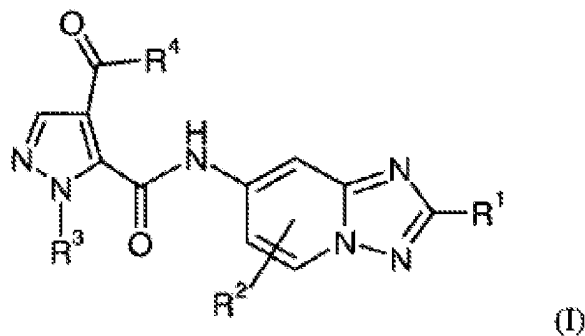
O termo "(alquil inferior)-heteroarilo" refere-se ao heteroarilo que está substituído com alquilo inferior. Exemplos de (alquil inferior)-heteroarilo são, por exemplo, metilpiridinilo.

Os compostos de fórmula (I) podem formar sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Exemplos desses sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico são sais dos compostos de fórmula (I) com ácidos inorgânicos compatíveis sob o ponto de vista fisiológico, tais como, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso ou ácido fosfórico; ou com ácidos orgânicos, tais como, ácido metano-sulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico ou ácido salicílico. A expressão "sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" refere-se a esses sais. Os compostos de fórmula (I) que contêm um grupo ácido, tal como, por exemplo, um grupo COOH, podem ainda formar sais com bases. Exemplos

desses sais são de metais alcalinos, alcalino-terrosos e sais de amónio, tais como, por exemplo, sais de Na, K, Ca e trimetilamónio. A expressão "sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" também se refere a esses sais. Sais particulares são aqueles que se obtêm por adição de um ácido.

A expressão "ésteres aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" engloba derivados dos compostos de fórmula (I), em que um grupo carboxi tenha sido convertido num éster. Ésteres de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono- ou (di-alquil inferior)-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, (alquil inferior)-piperazino-alquilo inferior e aralquilo, são exemplos de ésteres apropriados. Ésteres particulares são os ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo e benzilo. A expressão "ésteres aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" além disso englobam os compostos de fórmula (I), nos quais os grupo hidroxí tenham sido convertidos nos ésteres correspondentes com ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico e similares, que não são tóxicos para os organismos vivos.

Em detalhe, a presente invenção tem por objecto compostos de fórmula (I)



em que

R^1 representa halogéneo, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, $-C(O)-NR^9R^{10}$, arilo, heteroarilo ou NR^7R^8 , em que o referido arilo e o referido heteroarilo podem estar substituídos por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, halogenoalquilo inferior e halogenoalcoxi inferior;

R^2 representa hidrogénio, halogéneo, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior ou (alcoxi inferior)-alquilo inferior;

R^3 representa hidrogénio, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior ou (alcoxi inferior)-alquilo inferior;

R^4 representa hidroxilo, alcoxi inferior ou NR^5R^6 ;

R^5 e R^6 representam, independentemente, hidrogénio, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, cicloalquilo ou heterociclilo ou R^5 e/ou R^6 representam alquilo inferior substituído por um substituinte seleccionado no grupo que

consiste em heteroarilo, (alquil inferior)-heteroarilo e (alcoxi inferior)-C(O)- ou

R⁵ e R⁶, em conjunto com um átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um heterociclilo, biciclo-heterociclilo ou espiro-heterociclilo, em que o referido heterociclilo pode estar substituído por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, halogenoalquilo inferior e oxo;

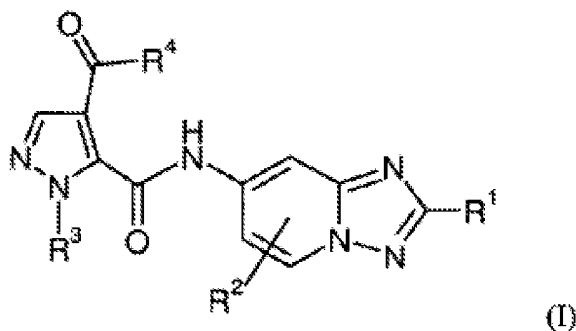
R⁷ e R⁸ representam, independentemente, hidrogénio, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior ou cicloalquilo ou

R⁷ e R⁸, em conjunto com um átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um heterociclilo eventualmente substituído por um substituinte seleccionado num grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo e oxo; e

R⁹ e R¹⁰ representam, independentemente, hidrogénio, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior ou (alcoxi inferior)-alquilo inferior,

ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção também tem por objecto compostos de fórmula (I)



em que

R¹ representa alquilo inferior, -C(O)-NH-halogenoalquilo inferior, arilo, heteroarilo ou NR⁷R⁸, em que o referido arilo e o referido heteroarilo podem estar substituídos por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior e halogenoalquilo inferior;

R² representa hidrogénio, halogéneo ou alquilo inferior;

R³ representa hidrogénio ou alquilo inferior;

R⁴ representa hidroxilo, alcoxi inferior ou NR⁵R⁶;

R⁵ e R⁶ representam, independentemente, hidrogénio, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, alquilo inferior substituído por (alquil inferior)-heteroarilo ou heterociclilo ou

R⁵ e R⁶, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um heterociclilo, que pode estar substituído por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalquilo inferior e oxo;

R⁷ e R⁸ representam, independentemente, alquilo inferior ou, em conjunto com um átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel de morfolinilo;

ou os seus sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos de fórmula (I) podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem por isso existir sob a forma de misturas enantioméricas, misturas de estereoisómeros ou como compostos opticamente puros. Os compostos de fórmula (I) incluem todos os diastereómeros, tautómeros, racematos e as suas misturas.

Nos exemplos estão descritos compostos de fórmula (I) particulares, como compostos individuais, assim como, sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, assim como, os seus ésteres aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Além disso, os substituintes, tal como se encontra descrito a seguir nos exemplos específicos constituem, individualmente, modalidades particulares da presente invenção.

Numa modalidade particular, a presente invenção tem por objecto compostos de fórmula (I), tal como descritos antes, em que R^1 representa halogéneo, alquilo inferior, $-C(O)-NR^9R^{10}$, fenilo, piridinilo ou NR^7R^8 , em que o referido fenilo e o referido piridinilo podem estar substituídos por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalquilo inferior e halogenoalcoxi inferior; R^7 e R^8 representam, independentemente, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior ou cicloalquilo ou R^7 e R^8 , em conjunto com um átomo de azoto ao qual estão ligados, formam pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo ou morfolin-4-ilo; e R^9 e R^{10} representam, independentemente, hidrogénio, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior ou (alcoxi inferior)-alquilo inferior. Mais especificamente, R^1 representa fenilo, 3-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxi-fenilo, piridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, dimetilamino, etil-metil-amino ciclopropil-metil-amino, pirrolidin-1-ilo ou morfolin-4-ilo.

Noutra modalidade particular, a presente invenção tem por objecto compostos de fórmula (I), tal como descritos antes, em que R^2 representa hidrogénio, halogéneo ou alquilo inferior, mais especificamente, hidrogénio.

Ainda noutra modalidade particular, a presente invenção tem por objecto compostos de fórmula (I), tal como descritos antes, em que R^3 representa alquilo inferior, mais especificamente, metilo.

Numa modalidade particular, a presente invenção tem por objecto compostos de fórmula (I), tal como descritos antes, em que

R^4 representa hidroxilo, alcoxi inferior ou NR^{56} ;

R^5 e R^6 representam, independentemente, hidrogénio, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, ciclopropilo, ciclopentilo, oxetanilo ou tetra-hidrofuranilo ou R^5 e/ou R^6 representam alquilo inferior substituído por um substituinte seleccionado no grupo que consiste em (alquil inferior)-piridinilo e metoxicarbonilo ou

R^5 e R^6 , em conjunto com um átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um heterociclilo seleccionado no grupo que consiste em azetidínilo, pirrolidínilo, piperazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo, em que o referido heterociclilo pode estar substituído por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em halogéneo, alquilo inferior, alcoxi inferior e oxo ou R^5 e R^6 , em conjunto com um átomo de azoto ao qual estão ligados, formam 2-oxa-5-azabíciclo[2,2,1]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanilo ou 1,4-diaza-bíciclo[3,2,1]octanilo.

Noutra modalidade particular, a presente invenção tem por objecto compostos de fórmula (I), tal como descritos antes, em que

R^4 representa NR^5R^6 ;

R^5 e R^6 representam, independentemente, metilo, etilo, 2-fluoroetilo, 2-metoxietilo ou ciclopropilo ou

R^5 e R^6 , em conjunto com um átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um heterociclilo seleccionado no grupo que consiste em azetidínilo, 3-fluoroazetidínilo, morfolin-4-ilo e pirrolidínilo ou R^5 e R^6 , em conjunto com um átomo de azoto ao qual estão ligados, formam 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanilo ou 1,4-diaza-biciclo[3,2,1]octanilo.

Os compostos de fórmula (I) particulares seleccionam-se no grupo que consiste em:

1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo,
ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico,
4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N4-(2-metoxietil)-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4,N4-bis(2-metoxietil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4-etil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

N4,N4,1-trimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

(S)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetra-hidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

(R)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetra-hidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-(3-metoxipropil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

1-metil-N4-(oxetan-3-il)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4,N4-dietil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-isopropil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4,1-dimetil-N4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-(2-fluoroetil)-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxami-
da,
(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do
ácido 4-((1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolino-4-carbonil)-
2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-
7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
4-((3-metoxiazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carbo-
xamida,
4-((3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carbo-
xamida,
3-[(2-fenil-[1,2,4]tria-zolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida]
da 4-[(2-fluoro-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-
pirazol-3,4-dicarboxílico,
1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-
carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de isopropilo,
1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-
carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo,
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbo-
xamida,
N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-
1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxa-
mida,
N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxami-
da,

7-((4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxamida,
N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
N₄,N₄-dietil-1-metil-N₅-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N₄,N₄,1-trimetil-N₅-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N₄-etil-N₄,1-dimetil-N₅-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((3-fluoroazetidino-1-carbonil)-N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

N4-ciclopentil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-(2-fluoroetil)-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

4-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]heptano-5-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

7-((4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N,N-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxamida,

7-((4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-etil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxamida,

7-((4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(2-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(5-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

N-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

N-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

N5-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-etil-N5-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-ciclopropil-N5-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,

3-{[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-{[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-{[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

[2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,

{2-[3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,

[2-(3-fluorometoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,

3-({2-[3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-{{2-(3-fluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-({2-[3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-{{2-(3-fluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-Metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-{{2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida}4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] da 3-({2-[3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] da 3-{{2-(3-fluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

{2-[3-(2-fluoro-etoxi)-fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

[2-(3-fluorometoxi-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
éster metílico do ácido {metil-[1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-acético,
3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
éster metílico do ácido {metil-[1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-acético,
4-[(2-fluoro-etil)-amida]3-[(2-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
3-{[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
3-{[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
3-{[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
3-({2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
3-({2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbo-
xamida,
N4-ciclopropil-N5-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo-
[1,5-a]piridin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicar-
boxamida,
N5-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-
il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbo-
xamida,
N-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-
il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carbo-
xamida,
N-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-
il)-4-(3-metoxiazetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-
5-carboxamida,
N-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-
il)-1-metil-4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-1H-pirazol-
5-carboxamida,
N5-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piri-
din-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-
5-carboxamida,
N-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piri-
din-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-
carboxamida,
1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-
il)-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)-1H-pi-
razol-5-carboxamida,
N4-ciclopropil-1-metil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo-
[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

4-((3-fluoroazetidino-1-carbonil)-N-(2-((2-fluoroetil)-(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N-(2-(2-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(2-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
N5-(2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N-(2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
(2-pirrolidino-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
3-[(2-pirrolidino-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
3-[(2-pirrolidino-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
ácido 5-[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,

3-{[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-((1,4-diaza-biciclo[3,2,1]octano-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
{2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
{2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] da 3-({2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, e
metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Ainda compostos particulares de fórmula (I) seleccionam-se no grupo que consiste em:

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[(2-fluoro-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
3-{[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
N5-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(2-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, e

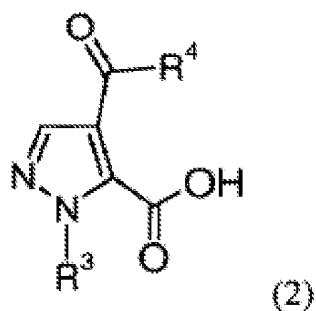
(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-((1,4-diaza-biciclo[3,2,1]octano-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

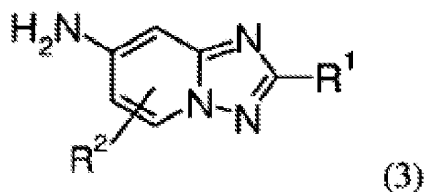
Deverá entender-se que os compostos de fórmula geral (I) da presente invenção podem ser derivados, nos grupos funcionais, para dar origem a derivados que são capazes de ser convertidos novamente num composto parental *in vivo*.

A presente invenção ainda tem por objecto um processo para o fabrico dos compostos de fórmula (I), tal como definidos antes, processo esse que compreende:

a reacção de um composto de fórmula (2)



com um composto de fórmula (3)



em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os significados definidos antes e, se desejado, a conversão dos compostos nos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

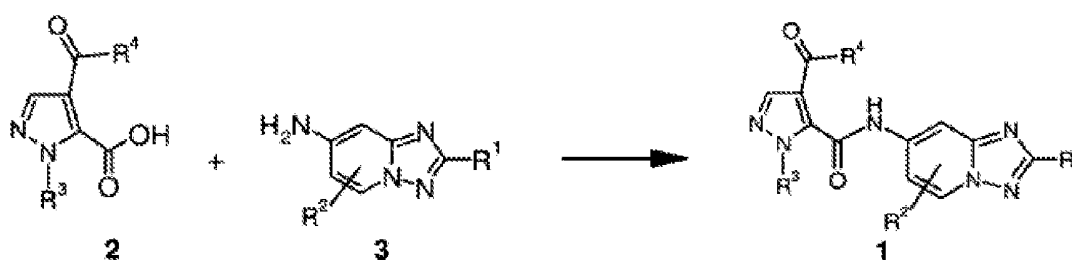
A reacção descrita antes pode ser realizada nas condições descritas na memória descritiva ou nos exemplos ou em condições bem conhecidas dos especialistas na matéria.

Os compostos de fórmula (2) e (3) podem ser preparados por processos conhecidos na técnica ou como descritos a seguir ou em analogia com o descrito.

A presente invenção também tem por objecto compostos de fórmula (I), tal como definidos antes, quando preparados por um processo, tal como descrito antes.

Os compostos de fórmula **1** podem ser preparados a partir dos blocos **2** e **3** de construção, de acordo com o esquema 1. A conversão normalmente conhecida como acoplamento de amida, pode ser feita de várias maneiras. Num dos processos, o ácido **2** é activado com um reagente de acoplamento, tal como, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio (TBTU) ou anidrido propil-fosfónico e convertido, por adição da amina **3** no produto **1** desejado. Noutro processo, o ácido **2** é activado por transformação num cloreto de ácido, por exemplo, por reacção com cloreto de tionilo. O cloreto de ácido é então convertido por adição da amina **3** do produto **1** desejado. Normalmente utiliza-se uma base, por exemplo, diisopropiletilamina (DIPEA), para ligar o HCl libertado.

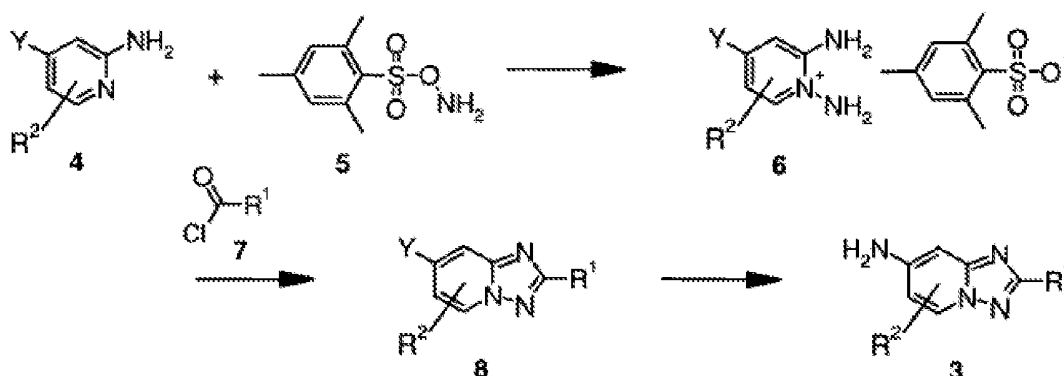
Esquema 1



Os compostos de fórmula 3 podem ser preparados de acordo com o esquema 2: faz-se reagir 2-aminopiridina **4**, substituída apropriadamente, com uma amina de 0-mesitileno-sulfonil-hidroxiolo **5**, para formar o sal **6**. Faz-se então reagir o sal **6** com um composto **7**, tal como, um cloreto de ácido benzóico (substituído), com uma base apropriada, tal como, piridina, para se obter o composto **8**. O composto **8** é então convertido na amina **3** por processos bem conhecidos na técnica. Por exemplo, se Y for bromo, **8** pode ser utilizado numa reacção cruzada de acoplamento catalisada com paládio, utilizando um composto de azoto apropriado, tal como, éster terc-butílico do ácido carbâmico e um ligado apropriado, tal como, Xantphos, para se obter, após desprotecção, a amina **3**. Alternativamente, se Y for um éster do ácido carboxílico, o composto **8** pode ser saponificado com uma base apropriada, tal como hidróxido de lítio e depois convertido com azida de difenilfosforilo, para se obter, após desprotecção, a amina **3** desejada.

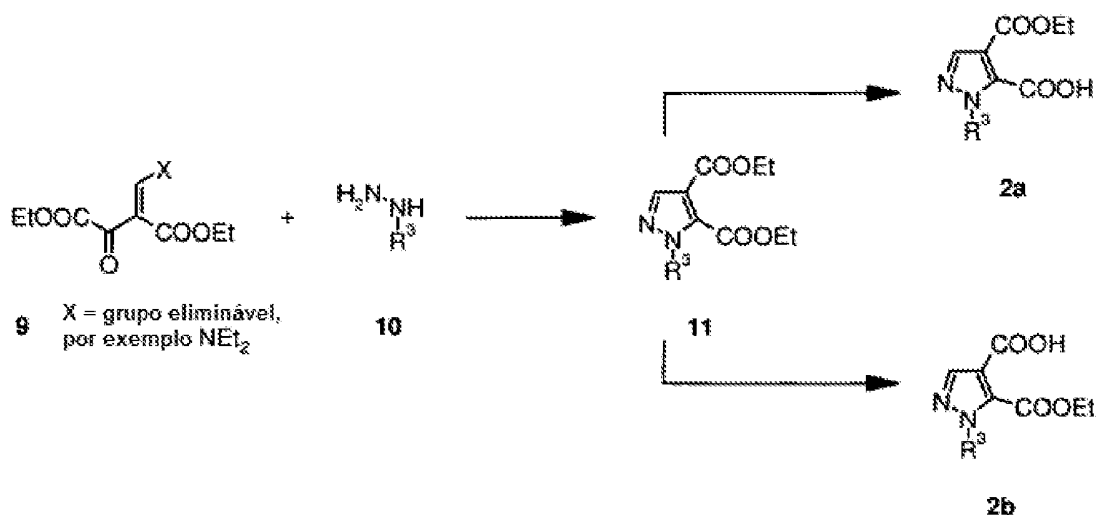
A 2-amino-4-bromopiridina, como um exemplo das 2-aminopiridinas **4**, o éster terc-butílico do ácido carbâmico, Xantphos e azida de difenilfosforilo estão disponíveis comercialmente; os compostos **4**, **5** e **7** ou estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por processos bem conhecidos na técnica.

Esquema 2



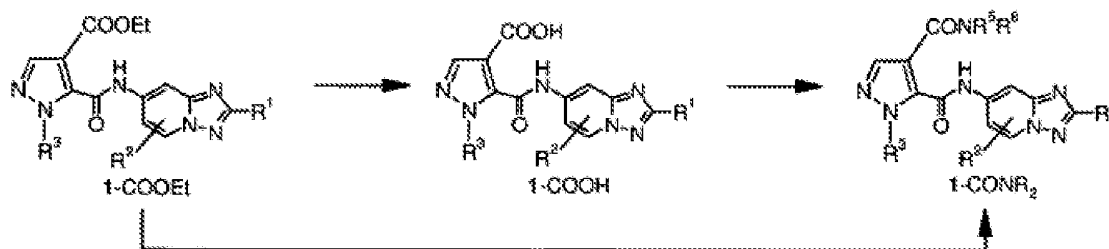
Os compostos de fórmula **2**, com $-C(O)-R^4$ como um derivado de ácido carboxílico, podem ser preparados de acordo com o esquema 3: faz-se reagir o composto **9** com uma hidrazina **10** ou um seu sal, para se obter um pirazol **11** (semelhante ao processo de A. Hanzlowsky, B. Jelencic, S. Recnik, J. Svete, A. Golobic, B. Stanovnik J. Heterocyclic Chem. 2003, 40(3), 487-498). A mono-saponificação selectiva do diéster **11** origina, consoante as condições de reacção, o composto **2a** ou um seu isómero, o composto **2b**.

Esquema 3



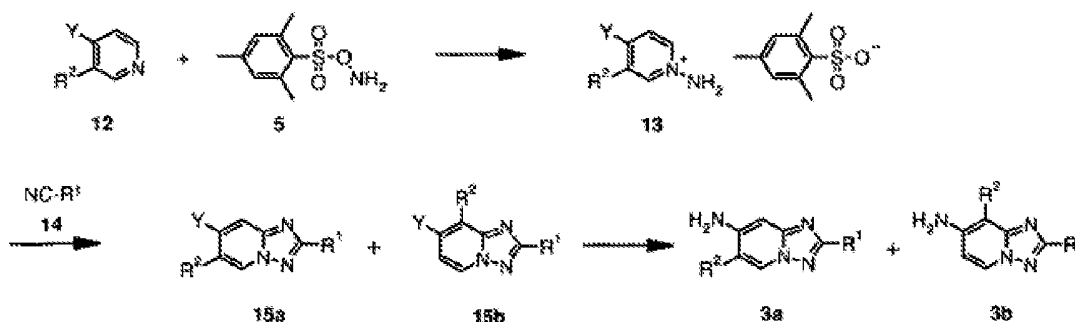
Os compostos de fórmula **1**, em que $-C(O)-R^4$ representa um grupo alcóxicarbonilo inferior podem ainda ser transformados de acordo com o esquema 4. Por exemplo, os compostos de fórmula geral **1-COOEt** podem ser saponificados por processos apropriados, por exemplo, por reacção com LiOH , para se obter **1-COOH**. Após activação com um reagente apropriado, tal como, TBTU, **1-COOH** pode ser convertido com uma amina primária ou secundária em **1-CONR₂**. Alternativamente, **1-COOEt** pode ser convertido directamente em **1-CONR₂**, por exemplo, por reacção com uma amina, tal como, metilamina.

Esquema 4



Alternativamente, os compostos de fórmula **3** podem ser preparados de acordo com o esquema 5: Faz-se reagir um éster de alquilo do ácido 4-piridinocarboxílico de fórmula **12**, apropriadamente substituído, com a amina de O-mesitileno-sulfonil-hidroxilo **5**, para formar o sal **13**. Faz-se então reagir o sal **13** com um composto de fórmula **14**, tal como, benzonitrilo (substituído), com uma base apropriada, tal como hidróxido de potássio e um agente de oxidação, tal como, acetato de cobre (II), num dissolvente apropriado, tal como, etanol ou água, para formar os compostos de fórmula **15a** e **15b** que, por processos bem conhecidos na técnica, podem ser convertidos nas aminas **3a** e **3b**.

Esquema 5

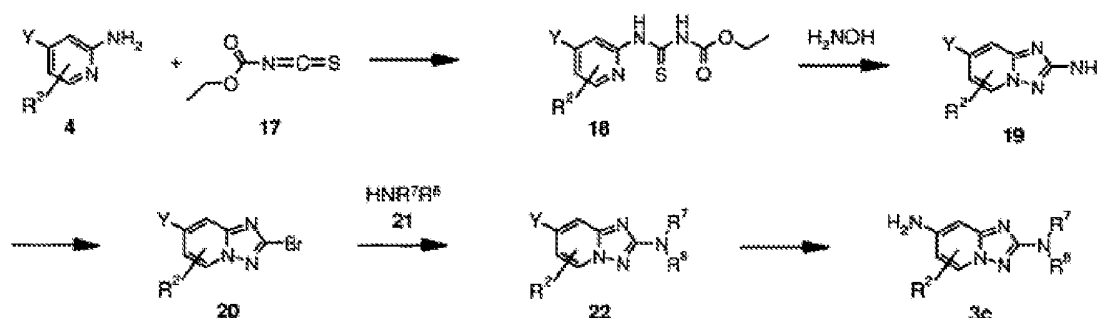


O éster etílico do ácido 3-metil-4-piridinocarboxílico e a amina de O-mesitileno-sulfonil-hidroxilo são conhecidos. Podem preparar-se outros compostos de fórmula **12** por processos bem conhecidos na técnica. Os compostos **14** ou estão

disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por processos bem conhecido na técnica.

Alternativamente, os compostos de fórmula **3**, em que R^1 representa NR^7R^8 , podem ser preparados de acordo com o esquema 6: Faz-se reagir uma 2-aminopiridina **4**, apropriadamente substituída, com isotiocianato de etoxi-carbonilo **17**, para formar a tioureia **18**, que pode ser ciclizada utilizando hidroxilamina e uma base apropriada, tal como, di-isopropiletilamina, para se obter o composto de fórmula **19**. Este composto pode ser convertido, por processos bem conhecidos na técnica, no composto **22** e depois, se desejado, na amina de fórmula **3c**. Por exemplo, os compostos de fórmula **19** podem ser tratados com um nitrito, tal como, nitrito de sódio ou nitrito de alquilo, tal como, nitrito de terc-butilo e um brometo, tal como, brometo de cobre (II) ou brometo de benziltriethylamônio, num dissolvente apropriado, tal como, acetonitrilo ou bromofórmio, para formar o brometo **20**. Faz-se então reagir o brometo **20** com uma amina de fórmula **21**, num dissolvente apropriado, tal como, THF ou etanol. Pode-se adicionar à mistura reaccional uma base, por exemplo, di-isopropiletilamina (DIPEA). A 2-amino-4-bromopirimidina, o isotiocianato de etoxicarbonilo e a hidroxilamina estão disponíveis comercialmente; as aminas **21** ou estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparadas por processos bem conhecidos na técnica.

Esquema 6



Todas as reacções são normalmente realizadas num dissolvente apropriado e numa atmosfera de árgon ou azoto.

Podem obter-se os correspondentes sais com ácidos por processos normalizados conhecidos dos especialistas na matéria, por exemplo, por dissolução dos compostos de fórmula (I) num dissolvente apropriado, tal como, por exemplo, dioxano ou THF e a adição de uma quantidade apropriada do ácido correspondente. Os produtos podem ser normalmente isolados por filtração ou por cromatografia. A conversão de um composto de fórmula (I) num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, com uma base, pode ser feita pelo tratamento desse composto com essa base. Um processo possível para formar esse sal é, por exemplo, pela adição de 1/n equivalentes de um sal básico, tal como, por exemplo, $M(OH)_n$, em que M representa um catião metálico ou de amónio e n representa o número de aniões de hidróxido, a uma solução do composto, num dissolvente apropriado (por exemplo etanol, mistura de etanol-água, mistura de tetra-hidrofurano-água) e a eliminação do dissolvente por evaporação ou liofilização.

A conversão dos compostos de fórmula (I) nos seus ésteres aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico pode ser feita, por exemplo, pelo tratamento de um grupo de carboxi apropriado, presente na molécula, com um álcool apropriado, utilizando, por exemplo, um reagente de condensação, tal como, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetil-amino)fosfónio (BOP), N,N-dicilo-hexilcarbodi-imida (DCC), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (EDCI) ou tetrafluoroborato de O-(1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metilurónio (TPTU) ou pela reacção directa de um álcool apropriado em condições ácidas como, por exemplo, na presença de um ácido inorgânico forte, tal como, ácido clorídrico, ácido sulfúrico e similares. Os compostos

que têm um grupo hidroxilo podem ser convertidos em ésteres com ácidos apropriados, por processos análogos.

Na medida em que a sua preparação não está descrita nos exemplos, os compostos de fórmula (I), assim como todos os seus produtos intermédios podem ser preparados de acordo com processos análogos ou de acordo com os processos estabelecidos antes. Os materiais iniciais estão disponíveis comercialmente, são conhecidos na técnica ou podem ser preparados por processos conhecidos na técnica ou por analogia com estes.

Tal como descrito antes, verificou-se que os novos compostos da presente invenção inibem a actividade de PDE10A. Os compostos da presente invenção podem por isso ser utilizados quer isoladamente ou em combinação com outros fármacos, para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças que são reguladas pelos inibidores de PDE10A. Estas doenças incluem, mas não se limitam, a certos distúrbios psicóticos, tais como, esquizofrenia, sintomas positivos, negativos e/ou cognitivos associados à esquizofrenia, distúrbio da ilusão ou distúrbio psicótico induzido por uma substância, distúrbios de ansiedade, tais como, distúrbio de pânico, distúrbios obsessivo/compulsivos, distúrbio do stresse agudo ou distúrbio de ansiedade generalizada, adições de fármacos, distúrbios do movimento, tais como, doença de Parkinson ou síndrome da perna que não está parada, distúrbios de deficiência cognitiva, tais como, doença de Alzheimer ou demência de enfartes múltiplos, distúrbios do humor, tais como, depressão ou distúrbios bipolares ou estados clínicos neuro-psiquiátricos, tais como, psicose, distúrbio de hiperactividade com défice de atenção (DHDA) ou distúrbios de atenção relacionados. Outros distúrbios são a diabetes e distúrbios relacionados, tais como, diabetes mellitus do tipo

2, distúrbios neurodegenerativos, tais como, doença de Alzheimer, doença de Huntington, doença de Parkinson, esclerose múltipla, acidentes vasculares ou lesões da espinal-medula, tumores sólidos e condições malignas hematológicas, tais como, carcinoma das células renais ou cancro da mama.

A presente invenção tem também por objecto os compostos, tal como descrito antes, para serem utilizados como substâncias activas sob o ponto de vista terapêutico.

A presente invenção também tem por objecto composições farmacêuticas que contêm um composto, tal como descrito antes e um veículo inerte sob o ponto de vista terapêutico.

Noutra modalidade, a presente invenção tem por objecto um composto, tal como descrito antes, para ser utilizado no tratamento ou na profilaxia de distúrbios psicóticos, esquizofrenia, sintomas positivos, negativos e/ou cognitivos associados à esquizofrenia, distúrbio da ilusão, distúrbio psicótico induzido por uma substância, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbios obsessivo/compulsivos, distúrbio do stresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, adições de fármacos, distúrbios do movimento, doença de Parkinson, síndrome da perna que não está parada, distúrbios de deficiência cognitiva, doença de Alzheimer, demência de enfartes múltiplos, distúrbios do humor, depressão, distúrbios bipolares, estados clínicos neuropsiquiátricos, psicose, distúrbio de hiperactividade com défice de atenção (DHDA) ou distúrbios de atenção relacionados, diabetes e distúrbios relacionados, diabetes mellitus do tipo 2, distúrbios neurodegenerativos, doença de Huntington, esclerose múltipla, acidentes vasculares, lesões da espinal-medula, tumores sólidos, condições malignas

hematológicas, carcinoma das células renais ou cancro da mama.

Ainda noutra modalidade, a presente invenção tem por objecto a utilização de um composto, tal como descrito antes, para a preparação de um medicamento, para o tratamento ou na profilaxia de distúrbios psicóticos, esquizofrenia, sintomas positivos, negativos e/ou cognitivos associados à esquizofrenia, distúrbio da ilusão, distúrbio psicótico induzido por uma substância, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbios obsessivo/compulsivos, distúrbio do stresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, adições de fármacos, distúrbios do movimento, doença de Parkinson, síndrome da perna que não está parada, distúrbios de deficiência cognitiva, doença de Alzheimer, demência de enfartes múltiplos, distúrbios do humor, depressão, distúrbios bipolares, estados clínicos neuro-psiquiátricos, psicose, distúrbio de hiperactividade com défice de atenção (DHDA), distúrbios de atenção, diabetes e distúrbios relacionados, diabetes mellitus do tipo 2, distúrbios neurodegenerativos, doença de Huntington, esclerose múltipla, acidentes vasculares, lesões da espinal-medula, tumores sólidos, condições malignas hematológicas, carcinoma das células renais ou cancro da mama.

A presente invenção também tem por objecto um composto, tal como descrito antes, para o tratamento ou a profilaxia de distúrbios psicóticos, esquizofrenia, sintomas positivos, negativos e/ou cognitivos associados à esquizofrenia, distúrbio da ilusão, distúrbio psicótico induzido por uma substância, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbios obsessivo/compulsivos, distúrbio do stresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, adições de fármacos, distúrbios do movimento, doença de Parkinson, síndrome da

perna que não está parada, distúrbios de deficiência cognitiva, doença de Alzheimer, demência de enfartes múltiplos, distúrbios do humor, depressão, distúrbios bipolares, estados clínicos neuropsiquiátricos, psicose, distúrbio de hiperactividade com défice de atenção (DHDA), distúrbios de atenção, diabetes e distúrbios relacionados, diabetes mellitus do tipo 2, distúrbios neurodegenerativos, doença de Huntington, esclerose múltipla, acidentes vasculares, lesões da espinal-medula, tumores sólidos, condições malignas hematológicas, carcinoma das células renais ou cancro da mama.

A presente invenção ainda tem por objecto um composto, tal como descrito antes, quando ele é fabricado de acordo um processo, tal como descrito antes.

Também tem por objecto um processo para o tratamento ou a profilaxia de distúrbios psicóticos, esquizofrenia, sintomas positivos, negativos e/ou cognitivos associados à esquizofrenia, distúrbio da ilusão, distúrbio psicótico induzido por uma substância, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbios obsessivo/compulsivos, distúrbio do stresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, adições de fármacos, distúrbios do movimento, doença de Parkinson, síndrome da perna que não está parada, distúrbios de deficiência cognitiva, doença de Alzheimer, demência de enfartes múltiplos, distúrbios do humor, depressão, distúrbios bipolares, estados clínicos neuro-psiquiátricos, psicose, distúrbio de hiperactividade com défice de atenção (DHDA), distúrbios de atenção, diabetes e distúrbios relacionados, diabetes mellitus do tipo 2, distúrbios neurodegenerativos, doença de Huntington, esclerose múltipla, acidentes vasculares, lesões da espinal-medula, tumores sólidos, condições malignas hematológicas,

carcinoma das células renais ou cancro da mama, processo esse que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto, tal como descrito antes.

A prevenção e/ou o tratamento da esquizofrenia é uma indicação particular. Ainda outra indicação particular é a prevenção e/ou o tratamento de sintomas positivos, negativos e/ou cognitivos associados à esquizofrenia.

O ensaio que se segue foi feito para determinar a actividade dos compostos da presente invenção. A actividade em PDE10 dos compostos da presente invenção foi determinada utilizando um processo à base do ensaio de cintilação de proximidade (ECP) semelhante a um previamente descrito (Fawcett, L. et al., Proc Natl Acad Sci EUA (2000) 97(7): 3702-3707).

O ensaio com PDE10A humana de comprimento completo foi realizado em placas de microtitulação de 96 poços. A mistura reaccional de 50 μ L continha HEPES 20 mM, a pH = 7,5/MgCl₂ 10 mM/0,05 mg/mL de ASB (Sigma cat. #A-7906), cGMP 50 nM (Sigma, cat. #G6129) e [³H]-cGMP 50 nM (GE Healthcare, cat. #TRK392 S.A. 13,2 Ci/mmol), 3,75 ng/poço de enzima de PDE10A (Enzo Life Science, Lausen, Suíça, cat. #SE-534) com ou sem um composto específico do ensaio. Utilizou-se um intervalo de concentrações do inibidor potencial para gerar dados para o cálculo da concentração do inibidor, que resulta num efeito de 50 % (por exemplo, CI₅₀, a concentração do competidor que inibe em 50 % a actividade de PDE10A). Fez-se um ensaio da actividade não específica sem a enzima. Iniciou-se a reacção por meio da adição de uma solução de substrato (cGMP e [³H]-cGMP) e deixou-se progredir, durante 20 minutos, à temperatura ambiente. A reacção terminou por meio da adição de 25 μ L de pérolas de cintilação YSi-SPA (GE Healthcare,

cat. #RPNQ0150), numa solução de sulfato de zinco 18 mM (reagente que pára a reacção). Passada 1 h, em agitação, centrifugou-se a placa, durante um minuto, a 170 g, para deixar as pérolas assentarem. Depois, mediu-se as contagens reactivas num leitor de placas de cintilação TopCount da Perkin Elmer.

Os compostos de acordo com a fórmula (I) têm um valor de CI_{50} abaixo de 10 μ M, mais especificamente, abaixo de 5 μ M, ainda mais especificamente, abaixo de 1 μ M. O quadro que se segue mostra os dados para alguns exemplos.

Exemplo	CI_{50} da inibição de PDE10A [nM]
1	14,62
2	24,91
3	0,71
4	0,28
5	0,5
6	0,43
7	1,63
8	1,88
9	16,28
10	0,19
11	0,9
12	0,27
13	0,13
14	12,41
15	4,85
16	2,34
17	11,84
18	0,25
19	5,38
20	1,24

Exemplo	CI ₅₀ da inibição de PDE10A [nM]
21	26,53
22	9,01
23	4,25
24	21,53
25	0,39
26	0,43
27	7,9
28	7,3
29	40,5
30	1,27
31	0,48
32	0,98
33	28,65
34	28,33
35	7,39
36	43,46
37	4,46
38	19,6
39	22,44
40	7,14
41	6,68
42	5,15
43	3,77
44	5,79
45	4,29
46	1,17
47	1,24
48	0,98
49	0,84
50	47,32

Exemplo	CI ₅₀ da inibição de PDE10A [nM]
51	41,96
52	57,43
53	1,12
54	80,47
55	0,45
56	3,69
57	51,91
58	7,03
59	7,97
60	3,16
61	0,94
62	112,08
63	93,69
64	103,66
65	67,44
66	1,82
67	2,06
68	11,2
69	0,68
70	5,65
71	6,21
72	20,57
73	11,61
74	1,86
75	0,31
76	5,15
77	0,57
78	0,32
79	1,73
80	0,41

Exemplo	CI ₅₀ da inibição de PDE10A [nM]
81	0,59
82	0,78
83	0,63
84	0,54
85	0,73
86	0,6
87	0,43
88	0,42
89	0,59
90	1,02
91	0,86
92	0,98
93	2,16
94	20,44
95	50,43
96	2,12
97	0,31
98	0,67
99	0,74
101	0,65
102	0,65
103	0,31
104	1,43
105	1,11
106	1,54
107	4,7
108	15,64
109	3,74
110	4,66
111	6,62

Exemplo	CI ₅₀ da inibição de PDE10A [nM]
112	57,25
113	19,13
114	5,66
115	2,29
116	1,11
117	14,96
118	6,78
119	1,2
120	1,32
121	5,06
122	6,21
123	0,6
124	0,86
125	54
126	0,49
127	0,73
128	3,37
129	1,1
130	0,34
131	0,9
132	1,02
133	16,1

Os compostos de fórmula (I) e/ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem ser utilizados como medicamentos, por exemplo, sob a forma de preparações farmacêuticas para administração entérica, parentérica ou tópica. Podem ser administrados, por exemplo, per-oralmente, por exemplo, sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, por exemplo,

sob a forma de supositórios, parentericamente, por exemplo, sob a forma de soluções ou suspensões para injeção ou soluções para infusão ou topicamente, por exemplo, sob a forma de pomadas, cremes ou óleos.

A produção das preparações farmacêuticas pode ser efectuada de uma maneira que será familiar para qualquer especialista na técnica combinando os compostos de fórmula (I) descritos e/ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, com outras substâncias com valor sob o ponto de vista terapêutico, sob a forma de administração galénica, em conjunto com materiais veiculares sólidos ou líquidos, apropriados, não tóxicos, inertes e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

Os materiais veiculares apropriados não são apenas só materiais veiculares inorgânicos, mas também materiais veiculares orgânicos. Assim, por exemplo, pode-se utilizar como materiais veiculares lactose, amido de milho ou os seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais para comprimidos, comprimidos revestidos, drageias e cápsulas de gelatina dura. Os materiais veiculares apropriados para as cápsulas de gelatina mole são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (consoante a natureza do princípio activo também podem não se utilizar veículos, contudo, podem ser necessários no caso de cápsulas de gelatina mole). Os materiais veiculares apropriados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido e similares. Os materiais veiculares apropriados para a produção de soluções para injeção são, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais veiculares apropriados para a produção de supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semi-líquidos ou

líquidos. Os materiais veiculares apropriados para a produção de preparações tópicas são glicéridos, glicéridos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois gordos líquidos, esteróis, polietileno-glicóis e derivados de celulose.

Também se podem considerar como adjuvantes farmacêuticos estabilizantes, conservantes, agentes de molhagem e de emulsão, agentes para melhorar a consistência, agentes para melhorar o aroma, sais para fazer variar a pressão osmótica, substâncias tampão, solubilizantes, corantes e agentes para alterar o gosto e antioxidantes, todos produtos usuais.

A dose dos compostos de fórmula (I) pode variar dentro de amplos limites, consoante a doença a ser controlada, a idade e o estado clínico individual do doente e o modo de administração e deverá ser ajustada, obviamente, às necessidades individuais em cada caso particular. Para doentes adultos, considera-se uma dose diária de cerca de 0,1 a 2.000 mg, especialmente, cerca de 1 a 500 mg. Consoante a gravidade da doença e o perfil farmacocinético preciso do composto, pode administrar-se sob a forma de unidades unitárias uma ou várias vezes por dia, por exemplo, em 1 a 3 doses unitárias.

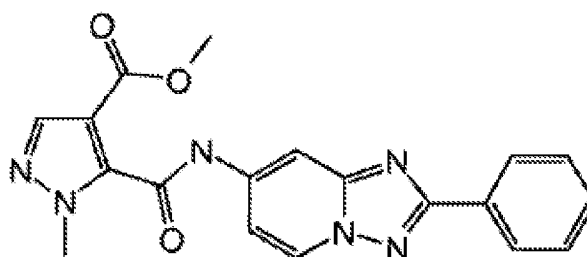
As preparações farmacêuticas contêm, de uma forma conveniente, cerca de 0,1 a 500 mg, mais especificamente, 1 a 200 mg de um composto de fórmula (I).

Os exemplos que se seguem servem para ilustrar a presente invenção com mais detalhe. Contudo, não pretendem limitar, de nenhuma forma o seu âmbito.

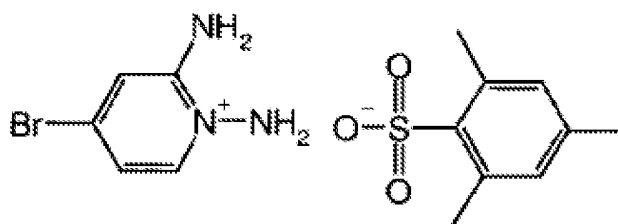
Exemplos

Exemplo 1

1-Metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxilato

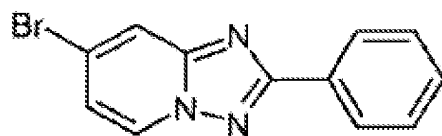


a) 2,4,6-Trimetil-benzeno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromo-piridínio



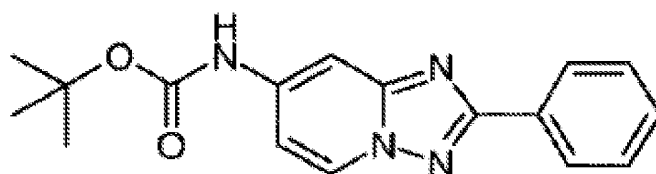
A uma suspensão arrefecida de O-(mesitilsulfonyl)-hidroxilamina (11,22 g, 52,1 mmole, 1 eq.), em diclorometano (130 mL), adicionou-se, em porções, 4-bromopiridin-2-amina (9,3 g, 52,1 mmole, 1 eq.) (reação exotérmica, sendo necessário algum arrefecimento), dando origem a uma suspensão branca. Passada 1 hora, diluiu-se a suspensão branca com éter de dietilo (120 mL). Recolheu-se o sólido branco por filtração, lavou-se com éter de dietilo e secou-se para se obter 2,4,6-trimetil-benzeno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromo-piridínio (16,74 g, 82,7 %), sob a forma de cristais brancos. P.f.: 176-180 °C. EM: m/z = 188,2, 190,2 (M+H⁺).

b) 7-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Aqueceu-se, durante a noite, a 100 °C, 2,4,6-trimetilbenzeno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridínio (15,6 g, 40,2 mmole), em piridina (106 mL), com cloreto de benzoílo (9,4 mL, 80 mmole), dando origem a solução castanha avermelhada e, passadas 2 h, a uma suspensão castanha. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e triturou-se o resíduo, durante 2,5 h, numa solução aquosa, saturada de cloreto de amónio (300 mL), e depois fez-se a sua neutralização para pH 6-7 com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água (40 mL) e secou-se, para se obter 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (6,78 g, 61,6 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 189-191 °C. EM: m/z = 276,1, 274,2 (M+H⁺).

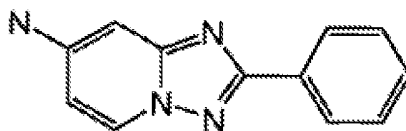
c) Éster terc-butílico do ácido (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbâmico



A uma suspensão, purgada com azoto, de 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (9 g, 32,8 mmole), em dioxano (180 mL), adicionou-se, sucessivamente, carbamato de terc-butilo (4,71 g, 39,4 mmole), tris(dibenzilideno-acetona)di-paládio(0) (601 mg, 657 µmole), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (760 mg, 1,31 mmole) e carbonato de césio (15 g, 46 mmole). Agitou-se então a mistura castanha, durante 22

horas, a 100 °C, em atmosfera de azoto. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e repartiu-se o resíduo castanho entre acetato de etilo e água. Extraíu-se, duas vezes, a camada aquosa com acetato de etilo e lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água (3 x 120 mL) e com salmoura e secaram-se com sulfato de magnésio. Concentrou-se a solução *in vacuo* até, aproximadamente, 80 mL: cristalização. Agitou-se a suspensão, durante 10 min, num banho de gelo e recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com acetato de etilo um pouco frio e secou-se, para se obter éster terc-butílico do ácido (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbâmico (7,09 g), sob a forma de um sólido esbranquiçado. O licor-mãe evaporou-se e carregou-se o resíduo (4,79 g) em sílica (16 g). Isolou-se o produto por cromatografia num cartucho de 120 g de sílica (eluente: heptano/acetato de etilo a 10-50 %, 45 min), obteve-se uma segunda colheita de 1,748 g, de um sólido branco. P.f.: 200-201 °C dec. EM: m/z = 311,3 (M+H⁺). Rendimento total: 86,7 %.

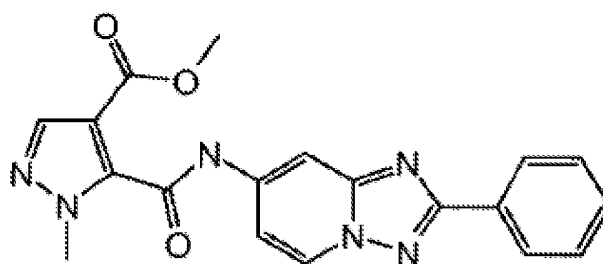
d) 2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



Agitou-se, durante a noite, à temperatura ambiente, uma suspensão de éster terc-butílico do ácido (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbâmico (8,5 g, 27,4 mmole), em ácido clorídrico (6 N em éter de dietilo, 175 mL). Diluiu-se a suspensão sob arrefecimento com água (aproximadamente 2 L) e acetato de etilo, lavou-se, uma vez, a camada aquosa com acetato de etilo, tornou-se alcalina com hidróxido de sódio aquoso a 32 % e extraíu-se, duas vezes, com acetato de etilo. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com sulfato de

magnésio e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*, para se obter 2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-ilamina (5,52 g, 95,9 %), sob a forma de um sólido cor-de-rosa claro. P.f.: 212-213 °C. EM: m/z = 211,2 (M+H⁺).

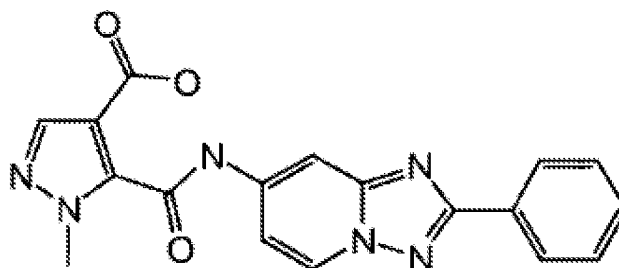
e) 1-Metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



Agitou-se, a 70 °C, durante 1,25 h, uma solução de 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (1,534 g, 7,3 mmole), ácido 4-(metoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,61 g, 8,76 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 10,7 mL, 18,2 mmole) e diisopropiletilamina (5,1 mL, 29,2 mmole), em tetra-hidrofurano (54 mL), dando origem a uma suspensão branca. Verteu-se a suspensão arrefecida numa solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio (200 mL), agitou-se, à temperatura ambiente, durante 15 min e recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se para se obter 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (2,596 g, 94,5 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 243-7 °C. EM: m/z = 377,2 (M+H⁺).

Exemplo 2

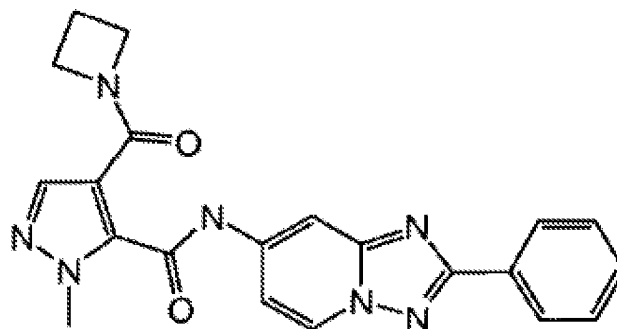
Ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Agitou-se, durante 5/4 h, a 70 °C, uma suspensão branca de éster metílico do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (2,37 g, 6,3 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (291 mg, 6,93 mmole), em metanol (100 mL) e água (20 mL), dando origem, passados 20 min, a uma solução incolor. Eliminou-se o metanol *in vacuo*, diluiu-se o resíduo com água e neutralizou-se a solução aquosa arrefecida com ácido clorídrico aquoso 2 N (3,46 mL, 6,03 mmole). Recolheu-se o sólido por filtração e secou-se, para se obter ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (2,21 g, 97 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 300 °C. EM: m/z = 361,1 (M+H⁺).

Exemplo 3

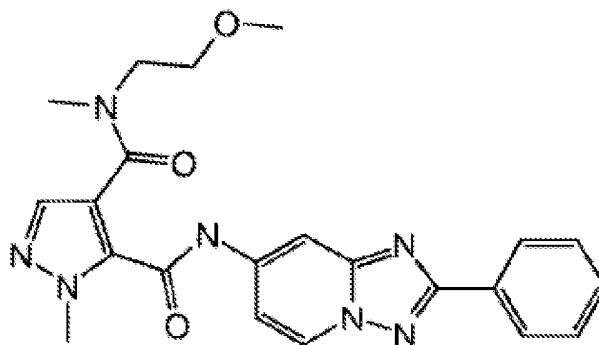
(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Agitou-se, durante 2 horas, a 70 °C, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (4,5 g, 12,4 mmole), azetidina (2,53 mL, 37,3 mmole), N-di-isopropiletilamina (6,51 mL, 37,3 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 18,3 mL, 31 mmole), em tetra-hidrofurano (220 mL). Concentrou-se a solução turva até cerca de 100 mL, arrefeceu-se, verteu-se numa solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio (1000 mL) arrefecida e agitou-se a suspensão, durante 20 minutos. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com pouca água e secou-se, para se obter (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (5 g, 100 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 243-5 °C. EM: m/z = 402,3 (M+H⁺).

Exemplo 4

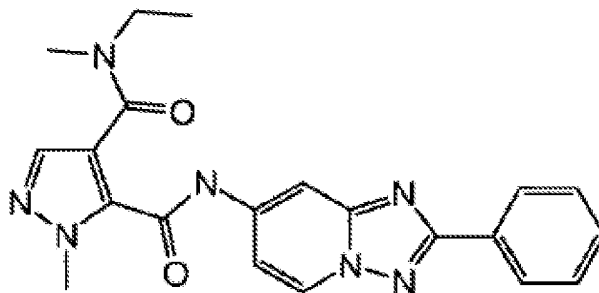
N4-(2-Metoxietil)-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Agitou-se, durante 18 horas, a 70 °C, uma suspensão do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico, com 1 eq. de cloreto de lítio (80 mg, 0,198 mmole), 2-metoxi-N-metiletanamina (65 µL, 0,59 mmole), di-isopropiletilamina (104 µL, 0,59 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 291 µL, 0,494 mmole), em tetra-hidrofurano (4 mL), dando origem, passadas 2 h, a uma solução amarela clara. Diluiu-se a solução arrefecida com acetato de etilo, lavou-se, uma vez, com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio, uma vez, com salmoura, secou-se com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporou-se até à secagem, para se obter 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (75 mg, 87,5 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 172-5 °C. EM: m/z = 434,3 (M+H⁺).

Exemplo 5

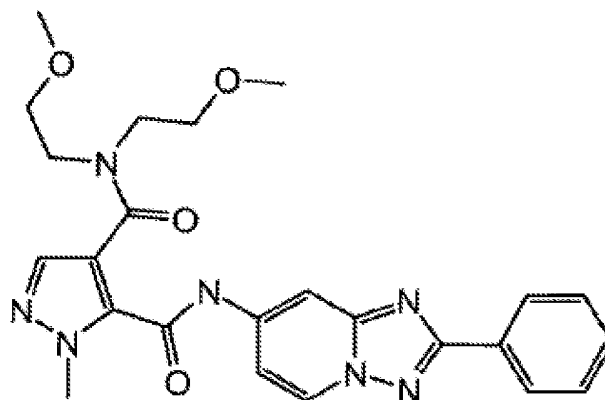
N4-Etil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Agitou-se, durante 2 horas, a 70 °C, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 1,66 mmole), N-etilmetilamina (427 µL, 4,97 mmole), N-di-isopropiletilamina (868 µL, 4,97 mmole) e anidrido propil-fosfônico (a 50 % em acetato de etilo, 2,44 mL, 4,14 mmole), em tetra-hidrofurano (30 mL). Diluiu-se a solução arrefecida com acetato de etilo, lavou-se, uma vez, com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio, uma vez, com salmoura, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se até à secagem. Duas cristalizações sucessivas do resíduo (680 mg de sólido branco), em acetato de etilo, originou N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (365 mg, 54,6 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 193-4 °C. EM: m/z = 404,3 (M+H⁺).

Exemplo 6

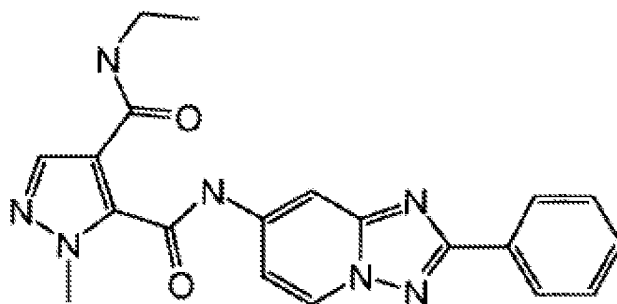
N4,N4-bis(2-metoxietil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Agitou-se, durante 2,5 horas, a 70 °C, uma suspensão do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico com 1 eq. de cloreto de lítio (80 mg, 0,198 mmole), bis(2-metoxietil)amina (87 µL, 0,59 mmole), di-isopropiletilamina (104 µL, 0,59 mmole) e anidrido propil-fosfônico (a 50 % em acetato de etilo, 291 µL, 0,494 mmole), em tetra-hidrofurano (4 mL), dando origem, passados 20 min, a uma solução amarela clara. Diluiu-se a solução arrefecida com acetato de etilo, lavou-se, uma vez, com uma solução aquosa, saturada de carbonato de sódio, uma vez, com ácido clorídrico aquoso 1 N, uma vez, com salmoura, secou-se com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporou-se até à secagem, para se obter N4,N4-bis(2-metoxietil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (80 mg, 84,8 %), sob a forma de um sólido ceroso incolor. EM: m/z = 478,2 (M+H⁺).

Exemplo 7

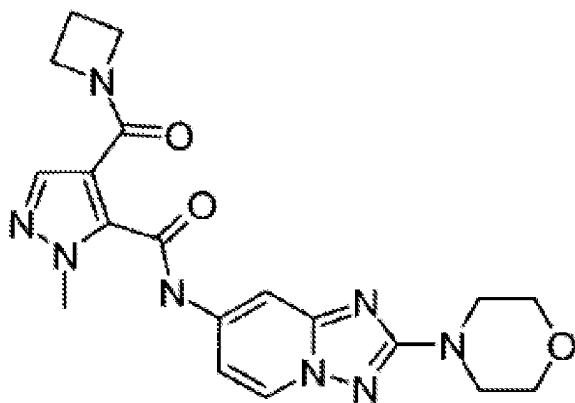
N4-Etil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



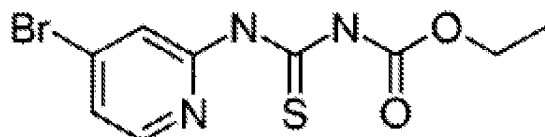
Agitou-se, durante 1,5 horas, a 70 °C, uma suspensão do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico com 1 eq. de cloreto de lítio (54 mg, 0,133 mmole), cloridrato de etilamina (44 mg, 0,534 mmole), di-isopropil-etilamina (93 µL, 0,534 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 197 µL, 0,334 mmole), em tetra-hidrofurano (3 mL). Como não ocorreu nenhuma dissolução passado este tempo, adicionou-se cloridrato de etilamina (87 mg, 1,07 mmole), di-isopropil-etilamina (186 µL, 1,07 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 99 µL, 0,167 mmole) e agitou-se a mistura, durante a noite, à temperatura ambiente. Diluiu-se a suspensão branca com acetato de etilo, lavou-se, uma vez, com água, uma vez, com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio, uma vez, com salmoura, secou-se com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporou-se até à secagem, para se obter N4-etil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (30 mg, 57,7 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 253-5 °C. EM: m/z = 390,2 (M+H⁺).

Exemplo 8

4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

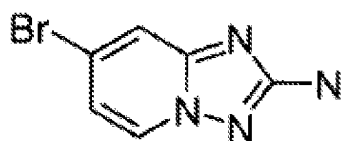


a) 1-Etoxicarbonil-3-(4-bromo-piridin-2-il)-tioureia



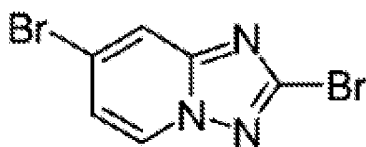
A uma solução de 4-bromopiridin-2-amina (10,4 g, 60,1 mmole), em dioxano (242 mL), adicionou-se isotiocianato de etoxicarbonilo (7,88 g, 6,8 mL, 60,1 mmole), a 25 °C. Agitou-se a mistura resultante, durante 4 horas, a 25 °C. O dissolvente evaporou-se, diluiu-se o resíduo sólido amarelo com acetato de etilo e lavou-se com água e salmoura. Separou-se a camada orgânica, secou-se com sulfato de magnésio e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*, para se obter 1-etoxicarbonil-3-(4-bromo-piridin-2-il)-tioureia (17,37 g, 95 %), sob a forma de um sólido amarelo. P.f.: 107-110 °C. EM: m/z = 304,0, 305,9 (M+H⁺).

b) 7-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



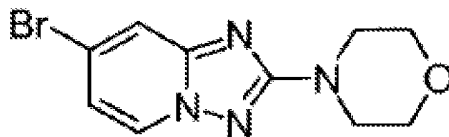
Agitou-se, durante alguns minutos, a 25 °C, uma mistura de cloridrato de hidroxilamina (20,7 g, 298 mmole) e N-etildi-isopropilamina (23,1 g, 31,2 mL, 179 mmole), em etanol (380 mL). Depois, adicionou-se a mistura a 1-etoxicarbonil-3-(4-bromo-piridin-2-il)-tioureia (18,13 g, 59,6 mmole) e fez-se o refluxo da mistura resultante, durante 1 dia. O dissolvente evaporou-se até à secagem e triturou-se o resíduo, durante 10 minutos, com água (100 mL). Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (10 g, 78,8 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 190-2 °C. EM: m/z = 212,9, 215,0 (M+H⁺).

c) 2,7-Dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



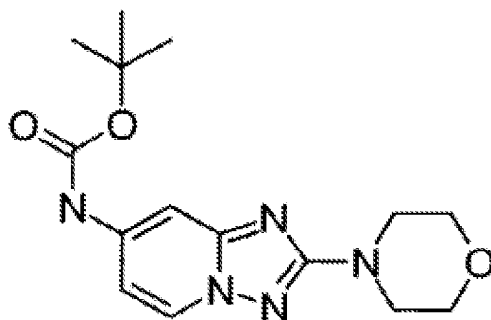
Aqueceu-se, a 75 °C, uma suspensão de nitrito de terc-butilo (4,84 g, 5,58 mL, 46,9 mmole) e brometo de cobre (II) (10,5 g, 46,9 mmole), em acetonitrilo (350 mL), depois adicionou-se, em pequenas porções, 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (10 g, 46,9 mmole). Agitou-se a mistura resultante, durante 4 horas, a 75 °C. Adicionou-se mais porções de brometo de cobre (II) (5,24 g, 23,5 mmole) e nitrito de terc-butilo (2,42 g, 2,79 mL, 23,5 mmole) e continuou-se o refluxo, durante 1,5 horas. O acetonitrilo evaporou-se e diluiu-se o resíduo (uma pasta verde) com acetato de etilo. Recolheu-se o sólido precipitado por filtração, lavou-se com acetato de etilo e diclorometano e secou-se, para se obter 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (13,25 g, 102 %), sob a forma de um sólido verde claro. EM: m/z = 275,8, 277,8, 279,8 (M+H⁺).

d) 4-(7-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)morfolino



Fez-se o refluxo, durante 4 horas, em atmosfera de árgon, de uma mistura de 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1 g, 3,61 mmole) e morfolina (10,0 g, 10 mL, 115 mmole), e a mistura que anteriormente era verde tornou-se amarela. Concentrou-se a mistura reaccional até à secagem, aplicou-se em sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-100 %, para se obter 4-(7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)morfolino (367 mg, 35,9 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 178-9 °C. EM: m/z = 285,0, 283,0 (M+H⁺).

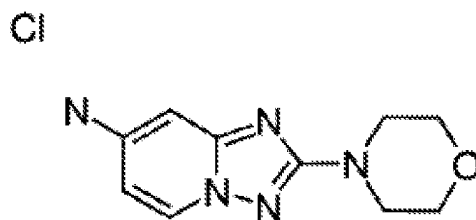
e) 2-Morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo



A uma solução, purgada com árgon, de 4-(7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)morfolina (321 mg, 1,13 mmole), em dioxano (8 mL), adicionou-se carbamato de terc-butilo (159 mg, 1,36 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (0) (20,8 mg, 22,7 µmole), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (26,2 mg, 45,4 µmole) e carbonato de césio (517 mg,

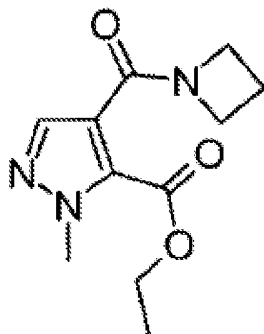
1,59 mmole). Selou-se o reactor e aqueceu-se para 110 °C, durante 20 horas. Aplicou-se o material impuro em sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-70 %, para se obter 2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (365 mg, 101 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 92-3 °C. EM: m/z = 320,1 (M+H⁺).

f) Cloridrato de 2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina



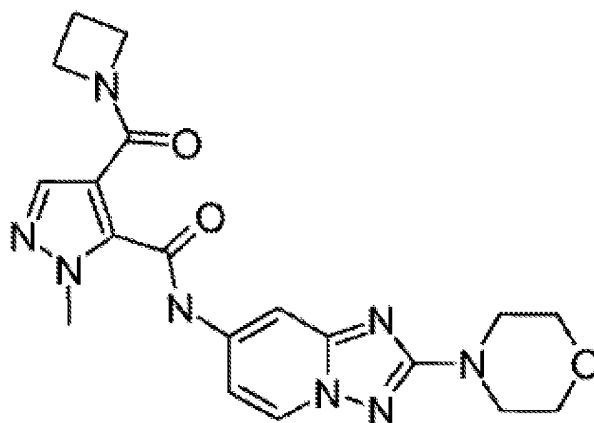
Agitou-se, durante 2 horas, a 25 °C, uma mistura de 2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (356 mg, 1,11 mmole) e ácido clorídrico (6 N em éter, 10 mL, 60,0 mmole). Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*, para se obter cloridrato de 2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (308 mg, 108 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 220,3 (M+H⁺).

g) 4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



A uma solução arrefecida de ácido 5-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,5 g, 7,57 mmole), N-etildiisopropilamina (3,97 mL, 22,7 mmole) e azetidina (1,02 mL, 15,1 mmole), em acetato de etilo (30 mL), adicionou-se, a 0 °C, anidrido cíclico do ácido propano-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 11,4 mL, 18,9 mole). Retirou-se o banho de gelo e agitou-se a solução amarela clara, durante 3 h, à temperatura ambiente. Ajustou-se a solução amarela clara para pH 9 com uma solução aquosa, saturada de carbonato de sódio, separou-se a camada aquosa e extraiu-se, duas vezes, com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água e salmoura, secaram-se com sulfato de magnésio e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*, para se obter éster etílico do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (1,09 g, 60,7 %), sob a forma de um óleo viscoso castanho claro. EM: $m/z = 238,2$ ($M+H^+$).

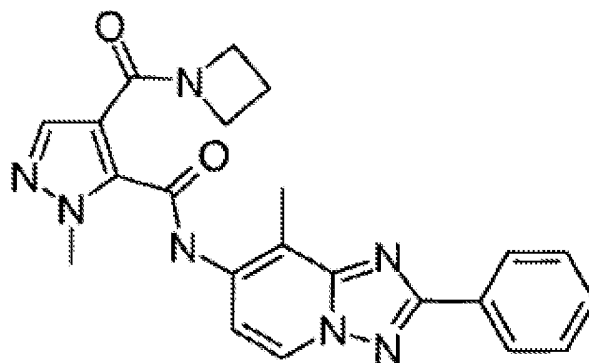
h) 4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



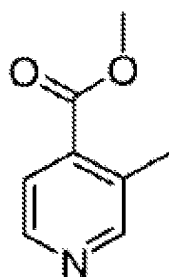
A uma suspensão, purgada com azoto, de cloridrato de 2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (80 mg, 0,313 mmole) e N-etildi-isopropilamina (120 μ L, 0,688 mmole), em dioxano (3 mL), adicionou-se trimetil-alumínio (solução 2 M em tolueno, 0,47 mL, 0,94 mmole). Agitou-se a solução resultante, durante 1/2 hora, à temperatura ambiente. Adicionou-se então 4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (75 mg, 0,313 mmole), em dioxano (0,7 mL) e aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, num recipiente selado e agitou-se, durante 19 horas. A purificação de uma mistura reaccional por cromatografia num cartucho de 12 g de sílica RediSep (eluente: diclorometano + metanol a 4 %), originou 4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (106 mg, 82,5 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 232-4 °C. EM: m/z = 411,3 (M+H⁺).

Exemplo 9

4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(8-metil-2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

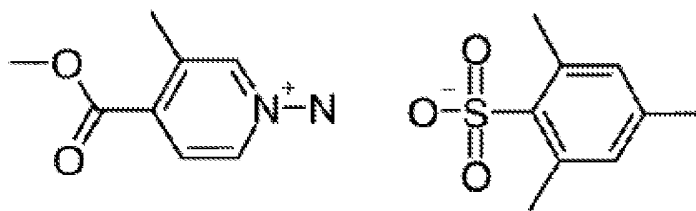


a) 3-Metilisonicotinato de metilo



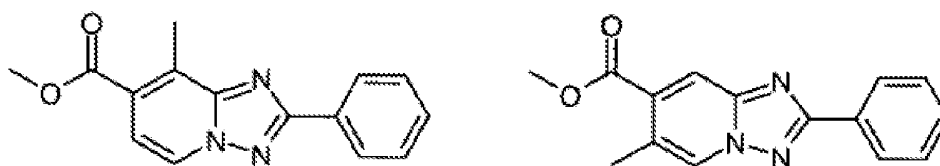
Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura de ácido 3-metilisonicotínico (7 g, 51,0 mmole) e ácido clorídrico (1 M em metanol, 200 mL, 200 mmole). O metanol evaporou-se, diluiu-se o resíduo com acetato de etilo e lavou-se com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio e salmoura. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporou-se até à secagem, para se obter 3-metilisonicotinato de metilo (5,45 g, 70,6 %), sob a forma de um óleo cor-de-laranja. EM: $m/z = 152,1 (M^+)$.

b) 2,4,6-Trimetilbenzeno-sulfonato de 1-amino-4-(metoxicarbonil)-3-metilpiridínio



A uma suspensão (branca), arrefecida com gelo, de *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (1,75 g, 8,14 mmole), em diclorometano (10 mL), adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de 3-metilisonicotinato de metilo (1,23 g, 8,14 mmole), em diclorometano (3 mL). Depois de a adição estar completa, agitou-se a solução amarela clara resultante, durante 3 horas, a 25 °C. Arrefeceu-se a solução para 0 °C e diluiu-se com éter de dietilo até se obter um precipitado de um sólido branco. Agitou-se a suspensão, durante 1 hora e recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com éter e secou-se, para se obter 2,4,6-trimetilbenzeno-sulfonato de 1-amino-4-(metoxicarbonil)-3-metilpiridínio (2,41 g, 80,8 %), sob a forma de um sólido branco. EM: $m/z = 167,2$ (M^+).

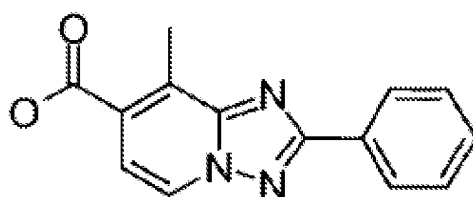
c) 8-Metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxilato de metilo e 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxilato de metilo



A uma suspensão de 2,4,6-trimetilbenzeno-sulfonato de 1-amino-4-(metoxicarbonil)-3-metilpiridínio (2,409 g, 6,57 mmole), em etanol (40 mL), adicionou-se benzonitrilo (675 μ L, 6,57 mmole), mono-hidrato de acetato de cobre(II) (1,31 g, 6,57 mmole) e, finalmente, hidróxido de potássio (2 M em etanol, 3,62 mL, 7,23 mmole). Aqueceu-se a mistura

resultante, para 90 °C e agitou-se, durante 18 horas, em atmosfera de ar, enquanto se faz borbulhar ligeiramente ar através da mistura reaccional. Ver-teu-se a mistura verde escura numa solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio (100 mL) e agitou-se, durante 5 minutos, depois extraiu-se, duas vezes, com acetato de etilo (a filtração através de dicalite é necessária por causa da emulsão). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas, duas vezes, com água e salmoura, secou-se com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporou-se. Carregou-se o material impuro em sílica e separou-se por cromatografia rápida numa coluna de 70 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-30 %, para se obter 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxilato de metilo (634 mg, 36 %), sob a forma de um sólido branco (EM: m/z = 268,1 (M+H)⁺) e 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxilato de metilo (112 mg, 6,37 %), sob a forma de um sólido branco. EM: m/z = 268,1 (M+H⁺).

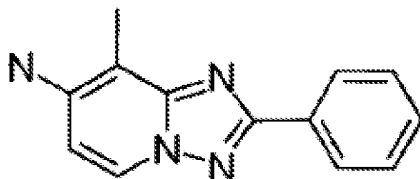
d) Ácido 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxílico



Agitou-se, durante 3 dias, a 25 °C, uma mistura de 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxilato de metilo (634 mg, 2,37 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (398 mg, 9,49 mmole), em tetra-hidrofurano (15 mL) e água (5 mL). Diluiu-se a mistura com água, acidificou-se para pH = 0 com ácido clorídrico a 37 % e extraiu-se com acetato de etilo; lavou-se a camada orgânica com água e salmoura,

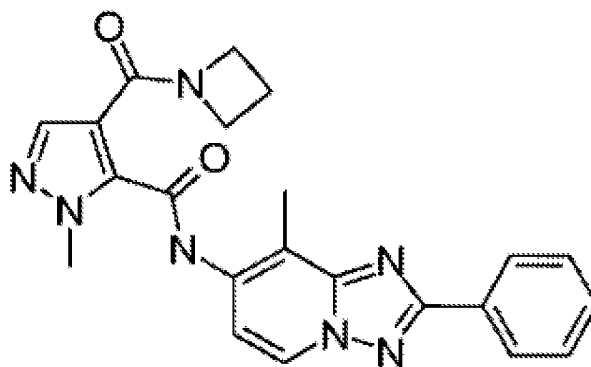
secou-se com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporou-se, para se obter ácido 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxílico (710 mg, 118 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 254,1 (M+H⁺).

e) 8-Metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina



A uma suspensão do ácido 8-metil-2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxílico (710 mg, 2,81 mmole) e trietilamina (1,17 mL, 8,42 mmole), em terc-butanol (20 mL), adicionou-se fosforazidato de difenilo (909 µL, 4,21 mmole), a 25 °C. Depois da adição, fez-se o refluxo da suspensão branca, durante 24 horas. Carregou-se o material impuro em sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-100 % e depois acetato de etilo/metanol a 10 %, para se obter 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (160 mg, 25,4 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 213-5 °C. EM: m/z = 225,2 (M+H⁺).

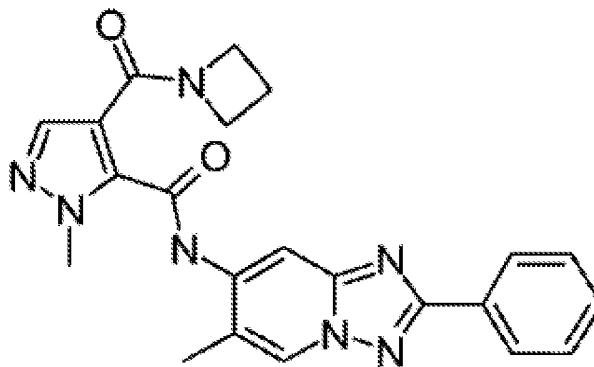
f) 4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



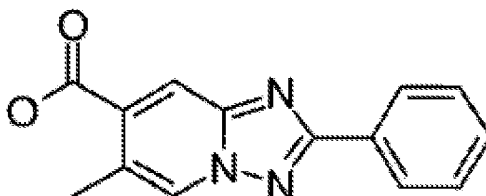
A uma solução, purgada com árgon, de 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (60 mg, 268 μ mole), em dioxano (5 mL), adicionou-se trimetilalumínio (solução 2 M em tolueno, 401 μ L, 803 μ mole). Agitou-se a mistura resultante, durante 1 hora, a 25 $^{\circ}$ C, depois adicionou-se 4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (63,5 mg, 268 μ mole), aqueceu-se a mistura para 100 $^{\circ}$ C e agitou-se, durante 72 horas. Carregou-se o material impuro em sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 50-100 %, para se obter 4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (77 mg, 69,3 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 243-5 $^{\circ}$ C. EM: m/z = 416,2 (M+H⁺).

Exemplo 10

4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

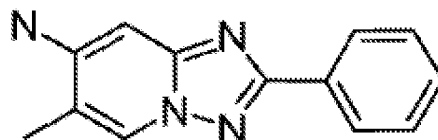


- a) Ácido 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxílico



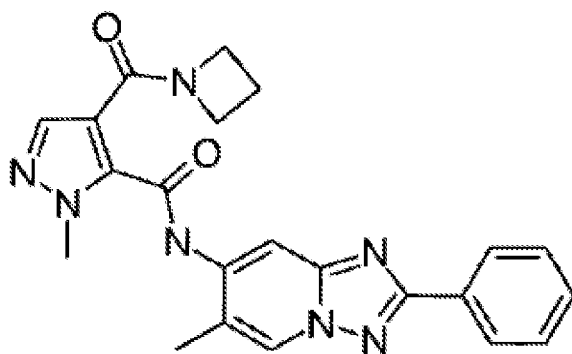
Agitou-se, durante 4 horas, a 25 °C, uma mistura de 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxilato de metilo (182 mg, 681 μ mole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (114 mg, 2,72 mmole), em tetra-hidrofurano (10 mL) e água (2 mL). Diluiu-se a mistura com acetato de etilo, acidificou-se para pH = 0 com ácido clorídrico a 37 % e lavou-se com água e salmoura. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporou-se até à secagem, para se obter ácido 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxílico (223 mg, 129 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 228-233 °C. EM: m/z = 254,2 (M+H⁺).

- b) 6-Metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina



A uma suspensão do ácido 6-metil-2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxílico (172 mg, 679 μ mole) e trietilamina (206 mg, 284 μ L, 2,04 mmole), em *terc*-butanol (10 mL), adicionou-se, a 25 $^{\circ}$ C, fosforazidato de difenilo (220 μ L, 1,02 mmole). Aqueceu-se a mistura resultante, à temperatura de refluxo e agitou-se, durante 18 horas. Carregou-se o material impuro em sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-100 %, para se obter 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (43 mg, 28 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: > 250 $^{\circ}$ C. EM: m/z = 225,3 (M+H⁺). O cloridrato pode ser preparado por agitação, em tetra-hidrofurano/ácido clorídrico 6 N em éter de dietilo (1:6), durante 2 horas e evaporação final até à secagem. Sólido castanho claro (quant.). EM: m/z = 225,3 (M+H⁺).

c) 4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

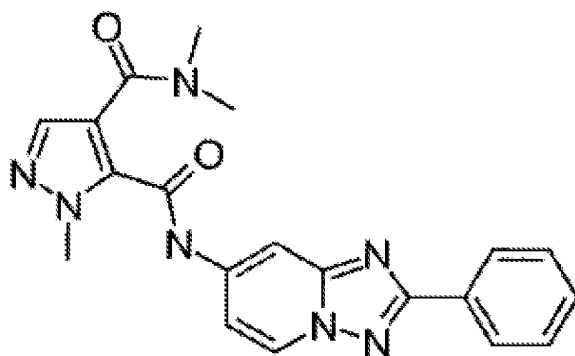


A uma solução, purgada com árgon, de cloridrato de 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (147 mg, 564 μ mole) e trietilamina (78,6 μ L, 564 μ mole), em dioxano (8 mL), adicionou-se trimetilalumínio (solução 2 M em tolueno, 705 μ L, 1,41 mmole). Agitou-se a mistura resultante,

durante 1 hora, a 25 °C, depois adicionou-se 4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (134 mg, 564 µmole); aqueceu-se a mistura para 100 °C e agitou-se, durante 18 horas. Como não se detectou nenhuma conversão, adicionou-se N-etil-di-isopropilamina (246 µL, 1,41 mmole) e outra porção de trimetilalumínio (solução 2 M em tolueno, 705 µL, 1,41 mmole), agitou-se a mistura, durante 1 hora, a 25 °C e depois durante mais 20 horas, a 100 °C. Carregou-se o material impuro em sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-100 %, para se obter 4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (57 mg, 24,3 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 226-8 °C. EM: m/z = 416,2 (M+H⁺).

Exemplo 11

3-[(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

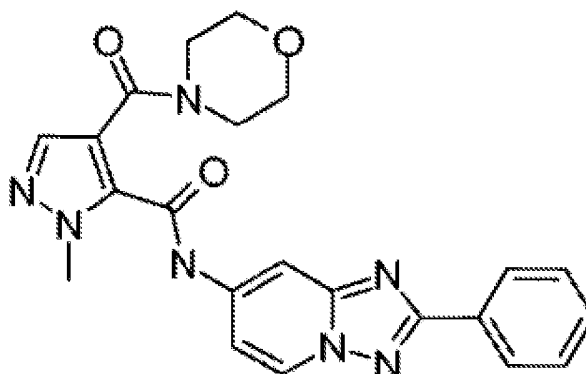


Agitou-se, durante 3 horas, a 70 °C, uma mistura de ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 µmole), cloridrato de dimetilamina (158 mg, 1,93 mmole), di-isopropiletilamina (434 µL, 2,48 mmole) e anidrido propil-

fosfônico (a 50 % em acetato de etilo, 407 μL , 690 μmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). Diluiu-se a suspensão com acetato de etilo e lavou-se com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio e água. Separou-se a camada orgânica, secou-se com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporou-se, para se obter 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (34 mg, 31,6 %), sob a forma de um sólido branco muito insolúvel. P.f.: > 250 $^{\circ}\text{C}$. EM: m/z = 390,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 12

1-Metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

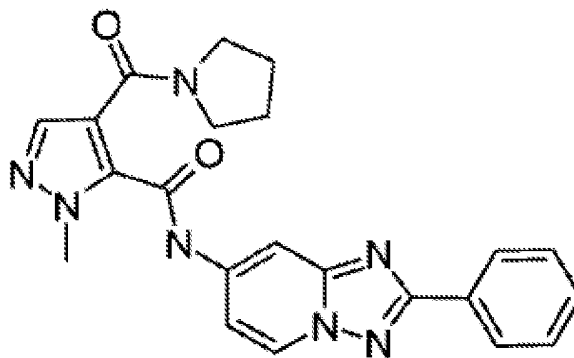


Agitou-se, durante 3 horas, a 70 $^{\circ}\text{C}$, uma mistura de ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μmole), morfolina (240 μL , 2,76 mmole) e anidrido propil-fosfônico (a 50 % em acetato de etilo, 407 μL , 690 μmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). Diluiu-se a mistura com acetato de etilo e lavou-se com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio e salmoura. Separou-se a camada orgânica, secou-se com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporou-se. Triturou-se o resíduo (76 mg de espuma branca)

com éter de dietilo e acetato de etilo, para se obter 1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (53 mg, 44,5 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 203-207 °C. EM: m/z = 432,4 (M+H⁺).

Exemplo 13

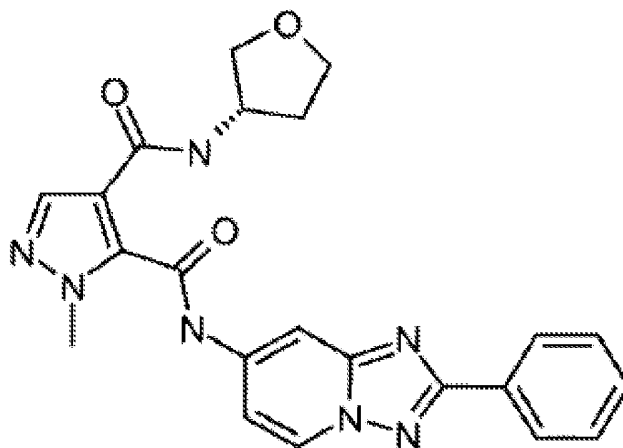
1-Metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



Agitou-se, durante 3 horas, a 70 °C, uma mistura de ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 µmole), pirrolidina (228 µL, 2,76 mmole) e anidrido propil-fosfônico (a 50 % em acetato de etilo, 407 µL, 690 µmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). Diluiu-se a mistura com acetato de etilo e lavou-se com uma solução aquosa, saturada de hidrogeno-carbonato de sódio e salmoura. Separou-se a camada orgânica, secou-se com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporou-se. Triturou-se o resíduo (65 mg de sólido branco) com éter de dietilo, para se obter (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (24 mg, 20,9 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 210-215 °C. EM: m/z = 416,2 (M+H⁺).

Exemplo 14

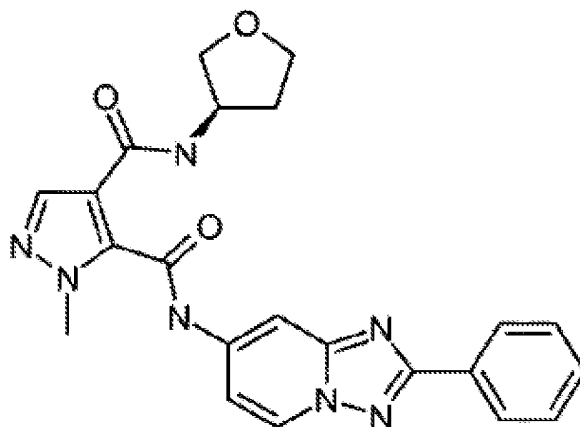
(S)-1-Metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetra-hidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura de ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ mole), cloridrato de (S)-tetra-hidrofuran-3-ilamina (68,2 mg, 552 μ mole), di-isopropiletilamina (193 μ L, 1,1 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 407 μ L, 690 μ mole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se e adicionou-se o resíduo a uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Agitou-se a mistura, durante 20 minutos, ao mesmo tempo que precipitava um sólido branco. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com éter de dietilo e secou-se, para se obter (S)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetra-hidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (118 mg, 99,1 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 432,4 (M+H⁺).

Exemplo 15

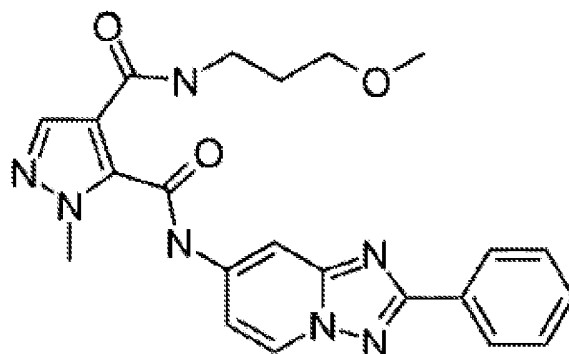
(R)-1-Metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetra-hidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ mole), 4-metilbenzeno-sulfonato de (R)-tetra-hidrofuran-3-ilamina (143 mg, 552 μ mole), di-isopropiletilamina (193 μ L, 1,1 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 407 μ L, 690 μ mole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se e adicionou-se o resíduo a uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Agitou-se a mistura durante 20 minutos, ao mesmo tempo que precipitava um sólido branco. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com éter de dietilo e secou-se, para se obter (R)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetra-hidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (114 mg, 95,7 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 432,3 (M+H⁺).

Exemplo 16

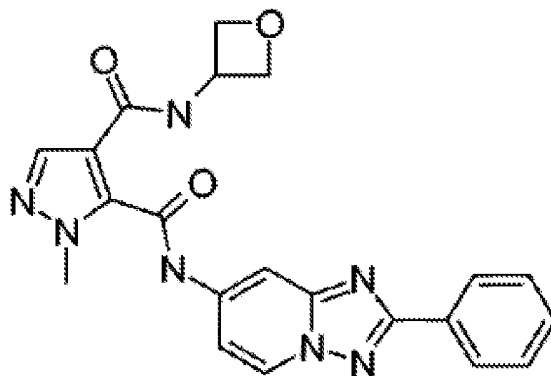
N4-(3-Metoxipropil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura de ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ mole), 3-metoxipropan-1-amina (169 μ L, 1,66 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 407 μ L, 690 μ mole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se e adicionou-se o resíduo a uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Agitou-se a mistura, durante 20 minutos, ao mesmo tempo que precipitava um sólido branco. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com éter de dietilo e secou-se, para se obter N4-(3-metoxipropil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (113 mg, 94,3 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 191-3 $^{\circ}$ C. EM: m/z = 434,4 ($M+H^{+}$).

Exemplo 17

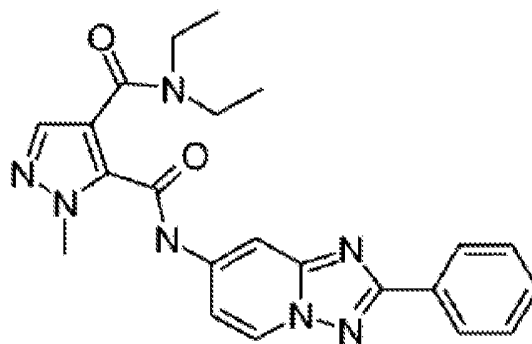
1-Metil-N4-(oxetan-3-il)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Agitou-se, durante 20 horas, à temperatura de refluxo, em atmosfera de azoto, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ mole), cloridrato de oxetan-3-amina (60,5 mg, 552 μ mole), di-isopropiletilamina (241 μ L, 1,38 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 407 μ L, 690 μ mole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se e adicionou-se o resíduo a uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Agitou-se a mistura, durante 20 minutos, ao mesmo tempo que precipitava um sólido branco. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com éter de dietilo e secou-se. Triturou-se o resíduo (94 mg de sólido branco) com acetato de etilo, filtrou-se e o filtrado evaporou-se, para se obter 1-metil-N4-(oxetan-3-il)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (44 mg, 38,2 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 418,3 (M+H⁺).

Exemplo 18

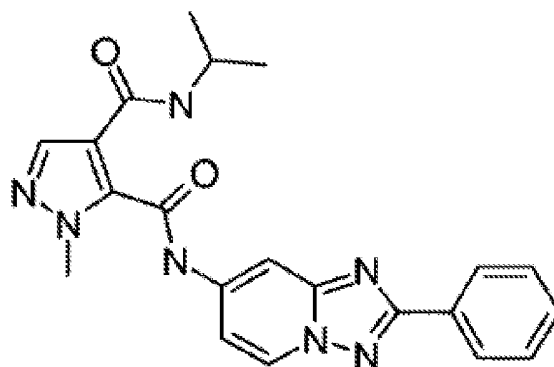
N4,N4-Dietil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Agitou-se, durante 20 horas, a 70 °C, em atmosfera de azoto, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 µmole), dietilamina (142 µL, 1,38 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 407 µL, 690 µmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se e adicionou-se o resíduo a uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Agitou-se a mistura, durante 20 minutos, ao mesmo tempo que precipitava um sólido branco. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com éter de dietilo e secou-se, para se obter N4,N4-diethyl-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (93 mg, 80,7 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 177-9 °C. EM: m/z = 418,3 (M+H⁺).

Exemplo 19

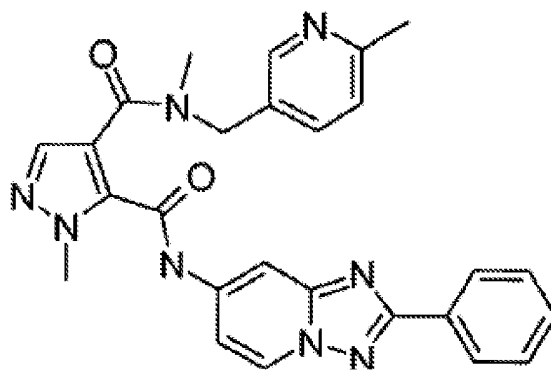
N4-Isopropil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Agitou-se, durante 20 horas, a 70 °C, em atmosfera de azoto, uma mistura de ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 µmole), isopropilamina (119 µL, 1,38 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 407 µL, 318,8 mmole), em tetra-hidrofurano (7,00 mL). O dissolvente evaporou-se e adicionou-se o resíduo a uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Agitou-se a mistura, durante 20 minutos, ao mesmo tempo que precipitava um sólido branco. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com éter de dietilo e secou-se, para se obter N4-isopropil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (93 mg, 83,8 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 404,4 (M+H⁺).

Exemplo 20

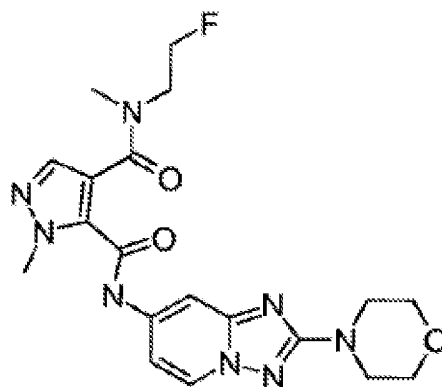
N4,1-Dimetil-N4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



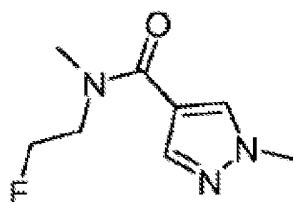
Agitou-se, durante 20 horas, a 70 °C, em atmosfera de azoto, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 µmole), N-metil-1-(6-metilpiridin-3-il)-metanamina (50 mg, 367 µmole), di-isopropiletilamina (145 µL, 828 µmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 407 µL, 690 µmole), em tetra-hidrofurano (7,00 mL). O dissolvente evaporou-se e adicionou-se o resíduo a uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Agitou-se a mistura, durante 20 minutos, ao mesmo tempo que precipitava um sólido branco. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com éter de dietilo e secou-se, para se obter N4,1-dimetil-N4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (124 mg, 93,5 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 110-150 °C. EM: m/z = 481,4 (M+H⁺).

Exemplo 21

N4-(2-Fluoroetil)-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

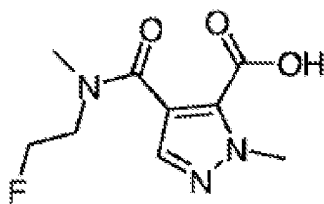


a) N-(2-Fluoroetil)-N,1-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida



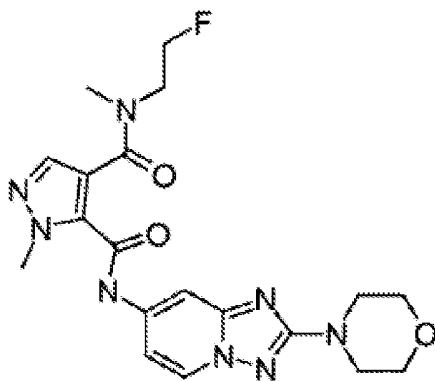
Combinou-se ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 7,93 mmole) com DMF (10,0 mL), para se obter uma solução incolor. Adicionou-se Et₃N (3,3 mL, 23,8 mmole) e tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio (TBTU, 2,8 g, 8,72 mmole) e agitou-se a mistura reaccional, à TA, durante 1 h. Adicionou-se cloridrato de 2-fluoroetil-metilamina (991 mg, 8,72 mmole) e continuou-se a agitação, durante a noite. Eliminou-se a DMF sob VF (vácuo forte) e purificou-se o produto impuro (5,93 g de óleo castanho) por cromatografia com um cartucho de 50 g de SiO₂-NH₂ (CH₂Cl₂/MeOH a 95:5). Secou-se o produto resultante, sob VF, à TA, durante 48 h. Obteve-se um óleo amarelo (1,40 g, 92 %). EM: m/z = 186,1 [M+H]⁺.

b) Ácido 4-((2-fluoroetil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



Num frasco de 50 mL, com três tubuladoras, combinou-se N-(2-fluoroetil)-N,1-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (500 mg, 2,7 mmole) com THF (10,0 mL), para se obter uma solução incolor. Adicionou-se 1,1,4,7,7-pentametildietileno-triamina (621 μ L, 2,97 mmole) e, depois de se arrefecer para -100 $^{\circ}$ C, adicionou-se, gota-a-gota, tBuLi (1,6 M em pentano, 2,53 mL, 4,05 mmole). Depois de se agitar, durante 30 min, adicionou-se, cuidadosamente, um excesso de gelo seco. Passados 5 min, retirou-se o banho de arrefecimento e deixou-se a mistura aquecer até à TA. Adicionou-se H₂O e eliminou-se o material inicial que não reagiu por meio da extracção com CH₂Cl₂. Depois, acidificou-se a camada aquosa utilizando uma solução de HCl 1 N e extraiu-se o ácido utilizando CH₂Cl₂. Após a secagem com Na₂SO₄, filtração e concentração em vácuo, secou-se o óleo viscoso, sob VF, para se obter 307 mg (50 %) do produto, sob a forma de um óleo viscoso castanho claro. EM: m/z = 230,2 [M+H]⁺.

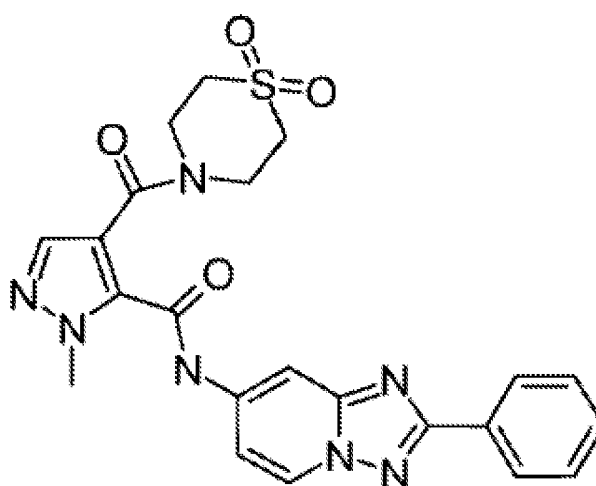
c) N4-(2-Fluoroetil)-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Agitou-se, durante a noite, a 75 °C, uma mistura do ácido 4-((2-fluoroetil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (100 mg, 436 µmole), cloridrato de 2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (100 mg, 391 µmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 576 µL, 978 µmole) e N-etildi-isopropilamina (273 µL, 1,56 mmole), em THF (7 mL). O dissolvente evaporou-se e dissolveu-se o resíduo em água (10 mL, pH 3). Ajustou-se a solução amarela para pH 8 com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio e agitou-se, durante 20 min. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter N4-(2-fluoroetil)-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (88 mg, 52,3 %), sob a forma de um sólido branco. EM: m/z = 431,2 [M+H]⁺.

Exemplo 22

(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(1,1-dioxo-tiomorfolino-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

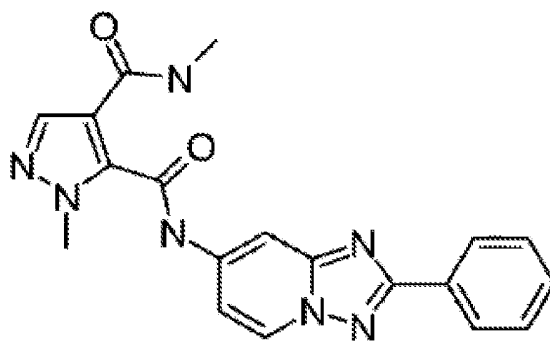


Agitou-se, durante 4 horas, a 70 °C e depois durante 60 horas, a 25 °C, em atmosfera de azoto, uma mistura do ácido

1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ mole), tio-morfolino-1,1-dióxido (44,8 mg, 331 μ mole), di-isopropiletilamina (145 μ L, 828 μ mole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 407 μ L, 690 μ mole), em tetra-hidrofurano (7,00 mL). O dissolvente evaporou-se e adicionou-se o resíduo a uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Agitou-se a mistura, durante 20 minutos, ao mesmo tempo que precipitava um sólido branco. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com éter de dietilo e secou-se, para se obter (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(1,1-dioxo-tiomorfolino-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (112 mg, 84,7 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 480,2 (M+H⁺).

Exemplo 23

N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

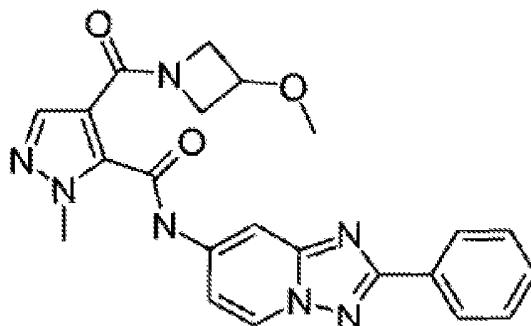


Agitou-se, durante 4 horas, a 70 °C e depois durante um fim-de-semana, a 25 °C, em atmosfera de azoto, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ mole), cloridrato de metanamina (186 mg, 2,76 mmole), di-isopropiletilamina (627 μ L, 3,59 mmole) e anidrido propil-

fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 407 μL , 690 μmole), em tetra-hidrofurano (7,00 mL). O dissolvente evaporou-se e adicionou-se o resíduo a uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Agitou-se a mistura, durante 20 minutos, ao mesmo tempo que precipitava um sólido branco. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com éter de dietilo e secou-se, para se obter N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (69 mg, 66,6 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 250 $^{\circ}\text{C}$. EM: $m/z = 376,2$ ($\text{M}+\text{H}^{+}$).

Exemplo 24

4-(3-Metoxiazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

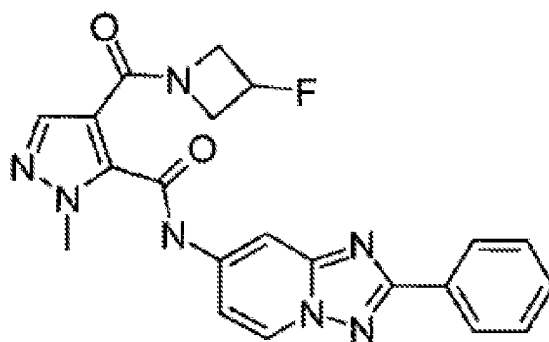


Agitou-se, durante 3 horas, a 70 $^{\circ}\text{C}$, em atmosfera de azoto, num recipiente fechado e depois durante um fim-de-semana, à temperatura ambiente, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μmole), cloridrato de 3-metoxiazetidina (37,5 mg, 304 μmole), di-isopropiletilamina (241 μL , 1,38 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 407 μL , 690 μmole), em tetra-hidrofurano (7,00 mL). O dissolvente evaporou-se e adicionou-se o resíduo a uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Agitou-se a mistura durante 20 minutos, ao mesmo tempo

que precipitava um sólido branco. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com éter de dietilo e secou-se, para se obter 4-(3-metoxiazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (75 mg, 66,6 %), sob a forma de um sólido branco muito insolúvel. P.f.: 269-270 °C. EM: m/z = 432,3 (M+H⁺).

Exemplo 25

4-(3-Fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

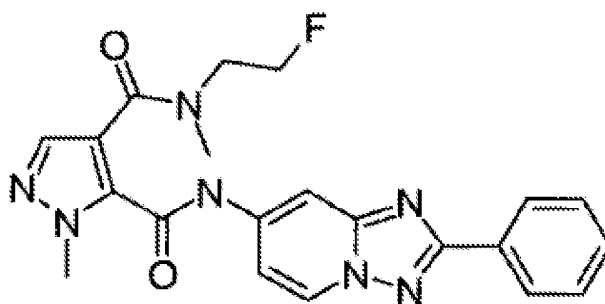


Agitou-se, durante 3 horas, a 70 °C, em atmosfera de azoto, num recipiente fechado e depois durante um fim-de-semana, à temperatura ambiente, uma mistura de ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 µmole), cloridrato de 3-fluoroazetidina (30,8 mg, 276 µmole), di-isopropiletilamina (241 µL, 1,38 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 407 µL, 690 µmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se e adicionou-se o resíduo a uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Agitou-se a mistura durante 20 minutos, ao mesmo tempo que precipitava um sólido branco. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com éter de dietilo e secou-se, para se obter 4-(3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (111 mg, 93,3 %), sob a forma de um sólido branco insolúvel. P.f.: 259-262 °C. EM: m/z = 420,2 (M+H⁺).

Exemplo 26

3-[(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[(2-fluoro-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

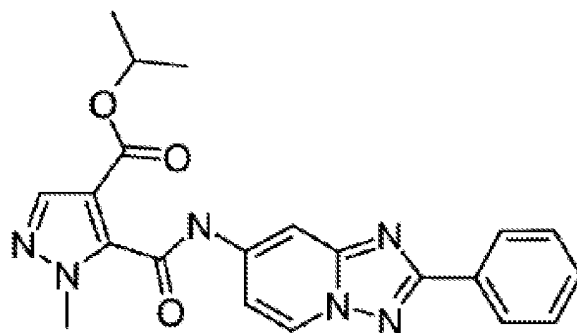


Num recipiente selado, de 20 mL, combinou-se ácido 4-((2-fluoroetil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (70 mg, 305 μ mole), 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (64 mg, 305 μ mole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 450 μ L, 763 μ mole) e N-etildi-isopropilamina (213 μ L, 1,22 mmole), com tetra-hidrofurano (7 mL), para se obter uma solução incolor. Agitou-se a mistura reaccional, a 75 °C, durante a noite. A CLEM mostrou a reacção incompleta mas sem subprodutos. Adicionou-se, novamente, anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 450 μ L, 763 μ mole) e agitou-se a mistura reaccional, durante um fim-de-semana, a 75 °C. O dissolvente evaporou-se e dissolveu-se o resíduo em água (10 mL, pH 3). Ajustou-se a solução amarela para pH 8 com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio e agitou-se, durante 20 min, ao mesmo tempo que precipitava um sólido branco. Recolheu-se o sólido por filtração (66 mg) e purificou-se por

cromatografia (Si-NH₂, CH₂Cl₂/MeOH a 95:5), para se obter 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[(2-fluoro-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (50 mg, 36,9 %), sob a forma de um sólido branco. EM: m/z = 422,3 (M+H⁺).

Exemplo 27

1-Metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxilato de isopropilo

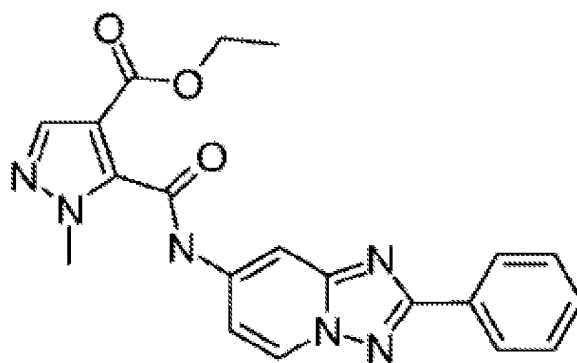


Arrefeceu-se, para 0 °C, uma suspensão branca do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico (90 mg, 248 µmole) e 2-propanol (23 µL, 298 µmole), em N,N-dimetilformamida (2 mL). Adicionou-se, gota-a-gota, a 0 °C, uma solução de 4-dimetilaminopiridina (15,2 mg, 124 µmole, 0,5 eq.) e PYBROP (127 mg, 273 µmole, 1,1 eq.), em N,N-dimetilformamida (2 mL), seguido, passados 5 min, de trietilamina (105 µL, 745 µmole). Deixou-se a suspensão branca aquecer para a temperatura ambiente, dando origem a uma solução clara incolor e agitou-se, durante 4,5 dias. Vereteu-se a solução incolor em água, neutralizou-se para pH 7-8 com ácido clorídrico aquoso 1 N e extraiu-se com diclorometano (3 x 70 mL). Lavaram-se as camadas aquosas combinadas com água (3 x 50 mL), secaram-se com sulfato de magnésio e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. A purificação do resíduo (77 mg) por cromatografia num cartucho de 10 g de

sílica (eluente: heptano/acetato de etilo a 30-60 % 25'), originou 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de isopropilo (10 mg, 9,96 %), sob a forma de um sólido branco. EM: $m/z = 405,3$ ($M+H^+$).

Exemplo 28

1-Metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

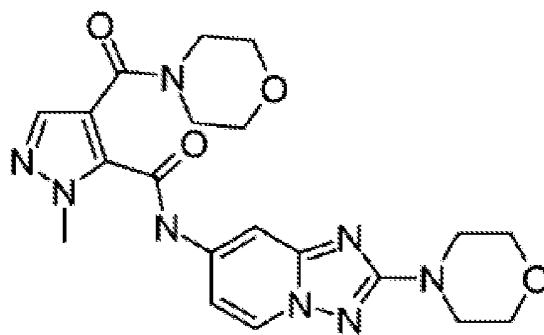


Agitou-se, durante 2,5 dias, a 25 °C, uma mistura de 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (945 mg, 4,49 mmole), ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,07 g, 5,39 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 6,62 mL, 11,2 mmole) e di-isopropil-etilamina (3,93 mL, 22,5 mmole), em tetra-hidrofurano (50 mL). Carregou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 50 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 20-100 % e depois acetato de etilo/metanol a 10-30 %. As fracções contendo o produto evaporaram-se até à secagem e dissolveu-se o resíduo (4,23 g de sólido amarelo claro), em tetra-hidrofurano (20 mL); adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio (30 mL) e agitou-se a mistura, durante 30 minutos, a 25 °C. Recolheu-se o sólido por filtração,

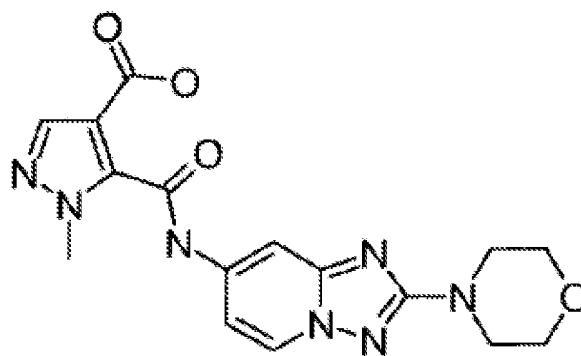
lavou-se com água e secou-se, para se obter 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,336 g, 76,1 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 242-3 °C. EM: m/z = 391,2 (M+H⁺).

Exemplo 29

1-Metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



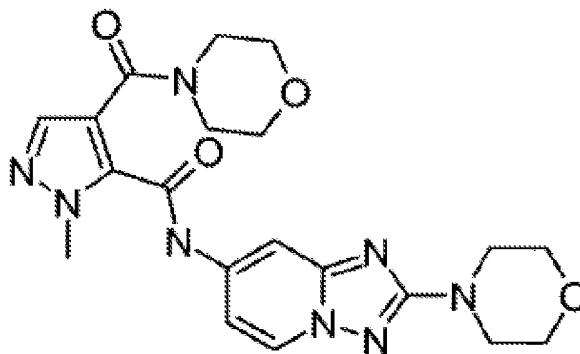
a) Ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Agitou-se, durante 6 horas, a 50 °C, uma mistura de 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,22 g, 3,05 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (641 mg, 15,3 mmole), em metanol (30 mL) e água (5 mL). O dissolvente evaporou-se,

diluiu-se o resíduo com água, acidificou-se para pH = 0 com ácido clorídrico aquoso 2 N. Recolheu-se o sólido precipitado por filtração, lavou-se com acetato de etilo e secou-se, para se obter ácido 1-metil-5-(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (851 mg, 75 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: m/z = 369,9 (M-H⁺).

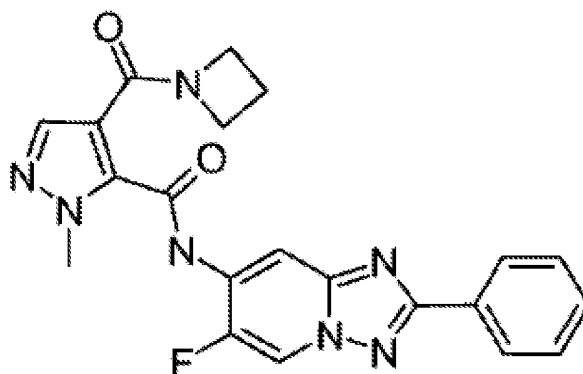
b) 1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



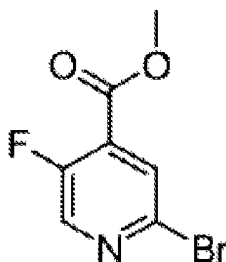
Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 269 μ mole), morfolina (141 μ L, 1,62 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 397 μ L, 673 μ mole), em tetra-hidro-furano (7 mL). O dissolvente evaporou-se, diluiu-se o resíduo com acetato de etilo e lavou-se com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com água. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*, para se obter 1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (94 mg, 79,3 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 206-8 °C. EM: m/z = 441,3 (M+H⁺).

Exemplo 30

4-(Azetidino-1-carbonil)-N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

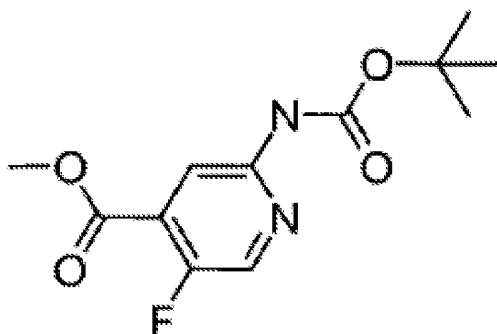


a) 2-Bromo-5-fluoroisonicotinato de metilo



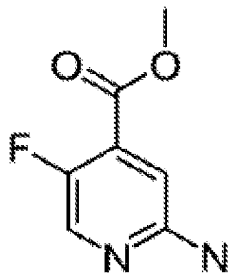
A uma solução arrefecida de ácido 2-bromo-5-fluoroisonicotínico (3,0 g, 13,6 mmole), em benzeno (20 mL) e metanol (10 mL), adicionou-se, gota-a-gota, ao longo de um período de 15 min, sob agitação e arrefecimento, (trimetilsilil)diazometano (2 M em éter, 14 mL, 28 mmole). Agitou-se a solução amarela, durante 1,5 h, sem arrefecimento e evaporou-se até à secagem. A purificação do resíduo (3,3 g) por cromatografia num cartucho de 50 g de sílica Silicycle, utilizando um gradiente de heptano/acetato de etilo a 10-50 %, originou 2-bromo-5-fluoroisonicotinato de metilo (2,82 g, 88,4 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 43-6 °C. EM: m/z = 233,9 (M+H⁺).

b) 2-(Terc-butoxicarbonilamino)-5-fluoroisonicotinato de metilo



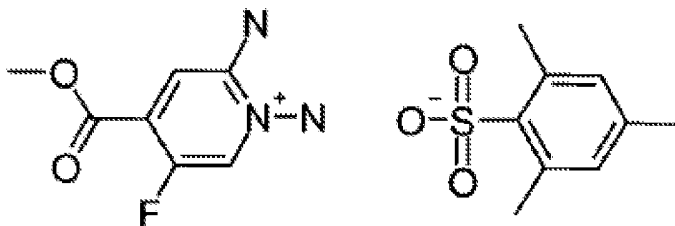
A uma suspensão, purgada com azoto, de 2-bromo-5-fluoroisonicotinato de metilo (2,8 g, 12 mmole), em dioxano (55 mL), adicionou-se, sucessivamente, carbamato de terc-butilo (1,68 g, 14,4 mmole), tris(dibenzilideno-acetona)-dipaládio (0) (219 mg, 239 μ mole), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (277 mg, 479 mmole) e carbonato de césio (5,46 g, 16,8 mmole). Agitou-se então a mistura, durante 5,5 h, a 100 °C, em atmosfera de azoto. Passados 5 min, a 100 °C, a suspensão castanha avermelhada tornou-se verde. Diluiu-se a mistura com acetato de etilo, lavou-se, duas vezes, com água, uma vez, com salmoura, secou-se com sulfato de magnésio e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Isolou-se o produto por cromatografia do resíduo (3,85 g) num cartucho de 70 g de sílica Silicycle, utilizando um gradiente de heptano/acetato de etilo a 10-40 %, para se obter 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-fluoroisonicotinato de metilo (1,8 g, 55,7 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: m/z = 271,2 (M+H⁺).

c) 2-Amino-5-fluoroisonicotinato de metilo



Agitou-se, durante 20 horas, a 25 °C, uma mistura de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-fluoroisonicotinato de metilo (1,80 g, 6,66 mmole) e ácido clorídrico (6 N em éter, 40 mL, 240 mmole). O dissolvente evaporou-se e diluiu-se a pasta castanha clara com acetato de etilo, arrefeceu-se para 0 °C e ajustou-se para pH 8 com uma solução aquosa, saturada de carbonato de sódio. Lavou-se a camada orgânica com salmoura, secou-se com sulfato de magnésio e eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida, para se obter 2-amino-5-fluoroisonicotinato de metilo (932 mg, 82,2 %), sob a forma de um sólido ceroso castanho. EM: $m/z = 171,0$ ($M+H^+$).

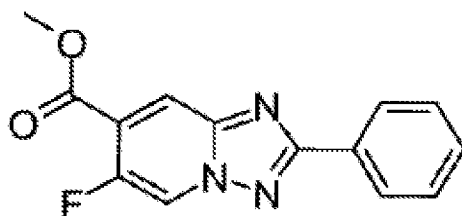
d) 2,4,6-Trimetilbenzeno-sulfonato de 1,2-diamino-5-fluoro-4-(metoxicarbonil)piridínio



A uma suspensão branca, arrefecida com gelo, de 0-(mesitilsulfonil)hidroxilamina (1,18 g, 5,48 mmole), em diclorometano (8,44 mL), adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de 2-amino-5-fluoroisonicotinato de metilo (932 mg, 5,48 mmole), em diclorometano (2,53 mL). Agitou-se a

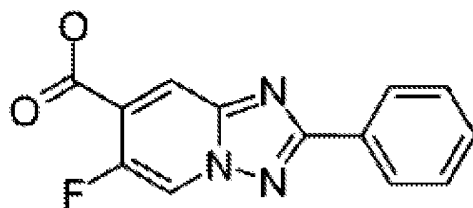
suspensão castanha clara resultante, durante 2 horas, à temperatura ambiente. Arrefeceu-se a suspensão para $-5-0\text{ }^{\circ}\text{C}$, diluiu-se com éter de dietilo (15 mL) e agitou-se, durante 30 minutos. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com éter de dietilo e secou-se, para se obter 2,4,6-trimetilbenzeno-sulfonato de 1,2-diamino-5-fluoro-4-(metoxicarbonil)piridínio (1,72 g, 81,4 %), sob a forma de um sólido castanho claro. EM: $m/z = 186,0\text{ (M}^{\text{+}})$.

e) 6-Fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxilato de metilo



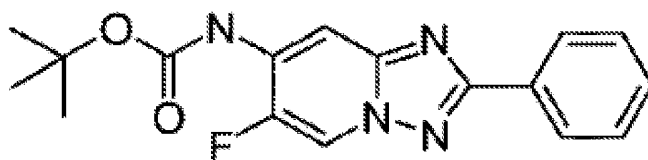
Agitou-se, durante 20 horas, a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, uma mistura de 2,4,6-trimetilbenzeno-sulfonato de 1,2-diamino-5-fluoro-4-(metoxicarbonil)piridínio (1,719 g, 4,46 mmole) e cloreto de benzoílo (1,03 mL, 8,92 mmole), em piridina (12 mL). O dissolvente evaporou-se e agitou-se o resíduo, durante 2,5 horas, com uma solução aquosa, saturada de cloreto de amónio e depois fez-se a sua neutralização para pH 6-7 com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter 6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxilato de metilo (603 mg, 49,8 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: $162-8\text{ }^{\circ}\text{C}$. EM: $m/z = 272,2\text{ (M+H}^{\text{+}})$.

f) Ácido 6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxílico



Agitou-se, durante 3 horas, a 25 °C, uma mistura de 6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxilato de metilo (600 mg, 2,21 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (186 mg, 4,42 mmole), em tetra-hidrofurano (10 mL) e água (2,0 mL). O dissolvente evaporou-se, diluiu-se o resíduo com água (aproximadamente 10 mL) e acidificou-se com ácido clorídrico aquoso 2 N (2,2 mL), recolheu-se o sólido vermelho precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter ácido 6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxílico (497 mg, 87,4 %), sob a forma de um sólido cor-de-rosa. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 329,2 (M-H⁺).

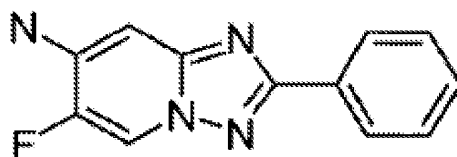
g) 6-Fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de *terc*-butilo



A uma suspensão do ácido 6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridino-7-carboxílico (495 mg, 1,92 mmole) e trietilamina (805 µL, 5,77 mmole), em *terc*-butanol (28,9 mL), adicionou-se, a 25 °C, fosforazidato de difenilo (623 µL, 2,89 mmole). Aqueceu-se a mistura resultante, à temperatura de refluxo e agitou-se, durante 18 horas. Carregou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 30-100 %, para se obter 6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-

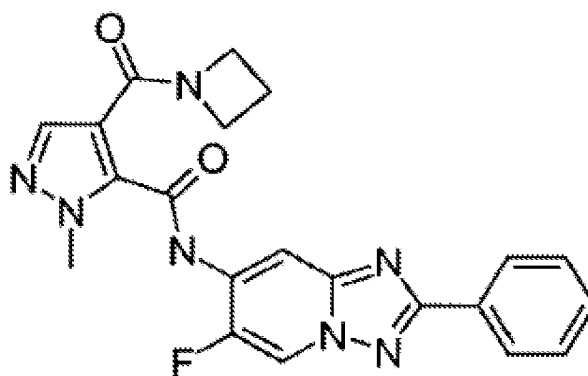
7-ilcarbamato de terc-butilo (252 mg, 39,9 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 180-8 °C. EM: m/z = 329,2 (M+H⁺).

h) 6-Fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina



Agitou-se, durante 18 horas, a 25 °C, uma mistura de 6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (252 mg, 767 µmole) e ácido clorídrico (5 N em éter, 6 mL, 30,0 mmole). Ajustou-se a mistura para pH = aproximadamente 8 com uma solução aquosa, saturada de carbonato de sódio e extraiu-se, duas vezes, com acetato de etilo, separaram-se as camadas orgânicas, secaram-se com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporou-se a pressão reduzida, para se obter 6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (175 mg, 100 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 229,2 (M+H⁺).

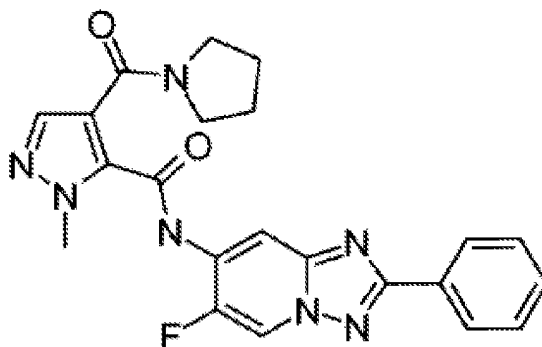
i) 4-(Azetidino-1-carbonil)-N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura de 6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (50 mg, 219 μ mole), ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (45,8 mg, 219 μ mole), anidrido propilfosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 323 μ L, 548 μ mole) e di-isopropiletilamina (115 μ L, 657 μ mole), em tetra-hidrofurano (5 mL). Carregou-se o material impuro em sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 20-100 %, para se obter (6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (40 mg, 43,5 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 420,3 (M+H⁺).

Exemplo 31

N-(6-Fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida

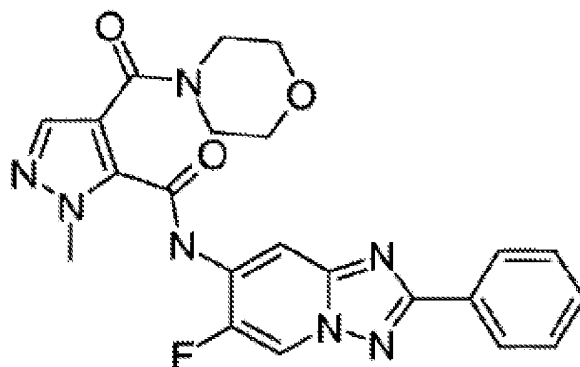


Agitou-se, durante 2,5 dias, a 70 °C, uma mistura de ácido 5-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (138 mg, 363 μ mole), pirrolidina (240 μ L, 2,9 mmole), anidrido propilfosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 534 μ L, 907 μ mole) e di-isopropiletilamina (190 μ L, 1,09 mmole), em tetra-hidrofurano (10 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o

resíduo com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio e filtrou-se o precipitado sólido e secou-se *in vacuo*. Carregou-se o material em sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de sílica, utilizando como eluente heptano/EtOAc a 10-100 %, para se obter N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (83 mg, 52,8 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 250-251 °C. EM: m/z = 434,4 (M+H⁺).

Exemplo 32

(6-Fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

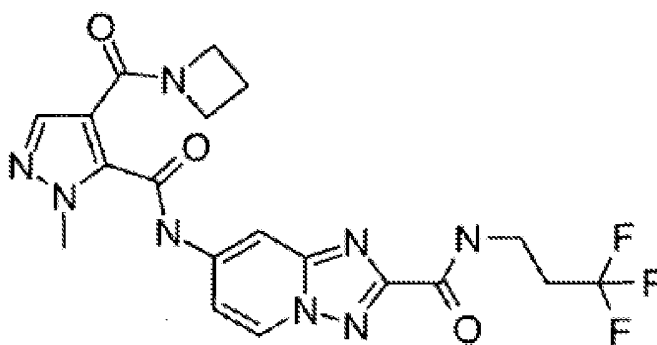


Agitou-se, durante 2,5 dias (fim-de-semana), a 70 °C, em atmosfera de azoto, uma mistura do ácido 5-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (138 mg, 363 µmole), morfolina (253 µL, 2,9 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 534 µL, 907 µmole) e di-isopropiletilamina (190 µL, 1,09 mmole), em tetra-hidrofurano (10 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio e filtrou-se o precipitado sólido e secou-se em vácuo. Aplicou-se o material impuro em sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa

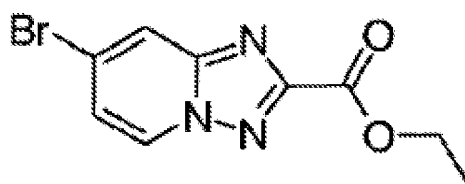
coluna de 20 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-100 %, para se obter (6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (67 mg, 41,1 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 224-225 °C. EM: m/z = 450,0 (M+H⁺).

Exemplo 33

7-(4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxamida



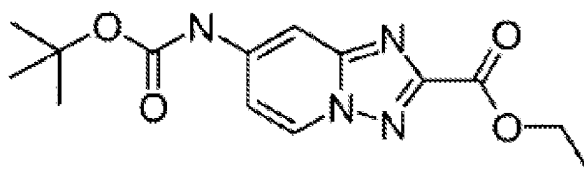
a) 7-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxilato de etilo



Aqueceu-se, durante 18 horas, a 100 °C, uma mistura de 2,4,6-trimetilbenzeno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromo-piridínio (4,18 g, 10,8 mmole) e 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (2,4 mL, 21,5 mmole), em piridina (25 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo cor-de-laranja com uma solução aquosa, saturada de hidrogeno-

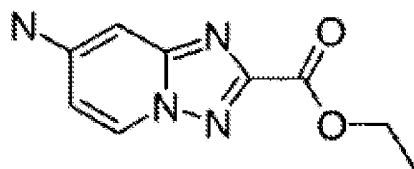
carbonato de sódio, durante 2 horas. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se, várias vezes, com água e secou-se, para se obter 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxilato de etilo (1,759 g, 60,5 %), sob a forma de um sólido cor-de-rosa claro. P.f.: 158-160 °C. EM: m/z = 270,2 (M+H⁺).

b) 7-(Terc-butoxicarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxilato de etilo



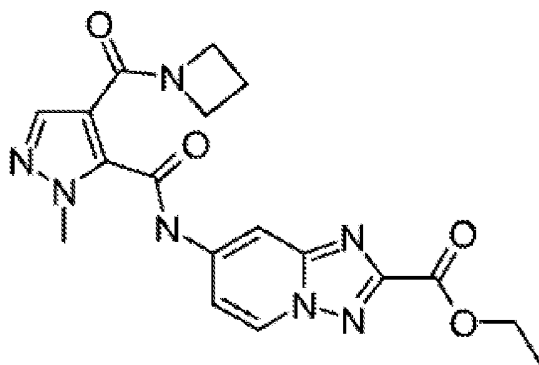
A uma solução, purgada com argón, de 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxilato de etilo (1,76 g, 6,52 mmole), em dioxano (45 mL), adicionou-se carbamato de terc-butilo (916 mg, 7,82 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (119 mg, 130 µmole), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (151 mg, 261 µmole) e carbonato de céσιο (2,97 g, 9,12 mmole). Aqueceu-se a mistura resultante, para 110 °C e agitou-se, durante 20 horas. Carregou-se a mistura reaccional em sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 50 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 30-100 %, para se obter 7-(terc-butoxicarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxilato de etilo (1,07 g, 54 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 220-2 °C. EM: m/z = 307,3 (M+H⁺).

c) 7-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxilato de etilo



Agitou-se, durante 3 horas, a 25 °C, uma solução de 7-(terc-butoxicarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxilato de etilo (1,07 g, 3,49 mmole), em diclorometano (5 mL) e ácido trifluoroacético (5,38 mL, 69,9 mmole). Tornou-se uma mistura básica utilizando uma solução aquosa, saturada de carbonato de sódio e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e salmoura, secou-se com sulfato de magnésio e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*, para se obter 7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxilato de etilo (543 mg, 75,4 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 150-171 °C. EM: m/z = 207,0 (M+H⁺).

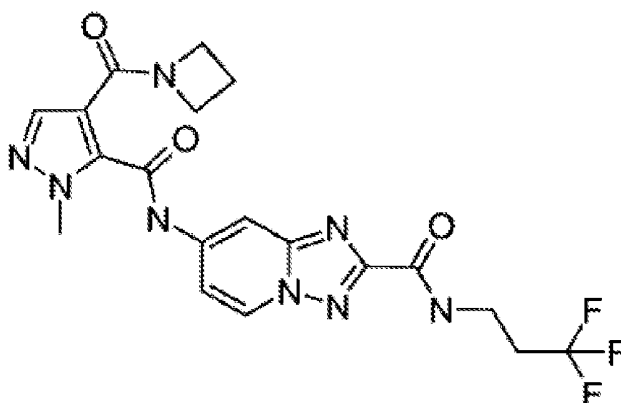
d) Éster etílico do ácido 7-{{[4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxílico



Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura de 7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxilato de etilo (540 mg, 2,62 mmole), ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (548 mg, 2,62 mmole), anidrido

propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 3,86 mL, 6,55 mmole) e di-isopropiletilamina (1,37 mL, 7,86 mmole), em tetra-hidrofurano (10 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Recolheu-se o sólido precipitado por filtração, lavou-se, várias vezes, com água e secou-se, para se obter éster etílico do ácido 7-{{[4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxílico (665 mg, 63,9 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: 252-5 °C. EM: m/z = 398,2 (M+H⁺).

- e) 7-(4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxamida

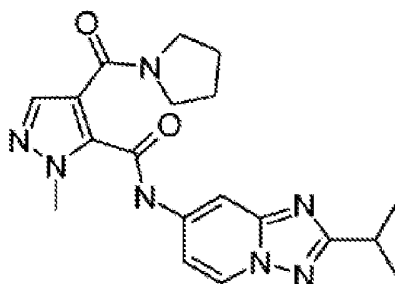


Agitou-se, durante 10 h, à temperatura ambiente, uma mistura do ácido 7-(4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxílico (140 mg, 0,379 mmole), 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (214 mg, 1,9 mmole), N-etildi-isopropilamina (265 µL, 1,52 mmole) e anidrido cíclico do ácido 1-propano-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 569 µL, 0,948 mmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). Verteu-se a mistura reaccional numa solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio (60 mL) e

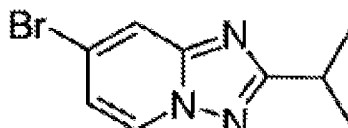
extraiu-se com acetato de etilo (2 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas, uma vez, com água, uma vez, com salmoura, secaram-se com sulfato de magnésio e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. A purificação do resíduo por cromatografia num cartucho de 12 g de sílica (eluente: diclorometano + metanol a 2 %), originou 7-(4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxamida (31 mg, 17,6 %), sob a forma de uma espuma branca. EM: m/z = 465,3 (M+H⁺).

Exemplo 34

N-(2-Isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



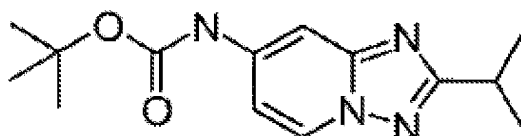
a) 7-Bromo-2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Agitou-se, durante 18 horas, a 100 °C, uma mistura de 2,4,6-trimetilbenzeno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridínio (2 g, 5,15 mmole) e cloreto de isobutirilo (809 µL, 7,73 mmole), em piridina (12 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo cor-de-laranja, durante 2 h, com uma solução aquosa, saturada de hidrogeno-carbonato de sódio.

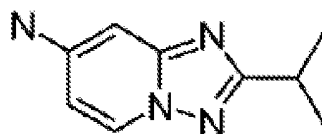
Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se, várias vezes, com água e secou-se, para se obter 7-bromo-2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (378 mg, 30,6 %), sob a forma de um sólido castanho claro. EM: $m/z = 240,242 (M+H^+)$.

b) 2-Isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo



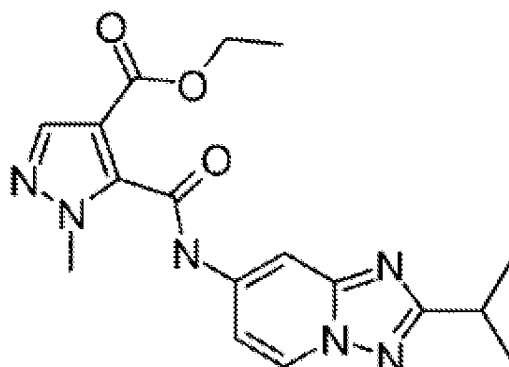
A uma solução, purgada com árgon, de 7-bromo-2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (378 mg, 1,57 mmole), em dioxano (10 mL), adicionou-se carbamato de terc-butilo (221 mg, 1,89 mmole), carbonato de césio (718 mg, 2,2 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (28,8 mg, 31,5 μ mole) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (36,4 mg, 63,0 μ mole). Fez-se o refluxo da mistura resultante, durante 2,5 dias (fim-de-semana), em atmosfera de árgon. Carregou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 20-70 %, para se obter 2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (405 mg, 93,1 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 215-8 °C. EM: $m/z = 277,1 (M+H^+)$.

c) 2-Isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina



A uma solução de 2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (400 mg, 1,45 mmole), em tetra-hidrofurano (10 mL), adicionou-se ácido clorídrico (5 N em éter de dietilo, 20 mL, 100 mmole). Agitou-se a suspensão resultante, durante 18 horas, a 25 °C. O dissolvente evaporou-se e diluiu-se o resíduo com acetato de etilo, tornou-se básico com hidróxido de sódio 2 N e lavou-se com água e salmoura. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo (416 mg) por cromatografia numa coluna de 20 g de gel de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 50-100 %, para se obter 2-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (159 mg, 62,3 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 174-6 °C. EM: m/z = 177,2 (M+H⁺).

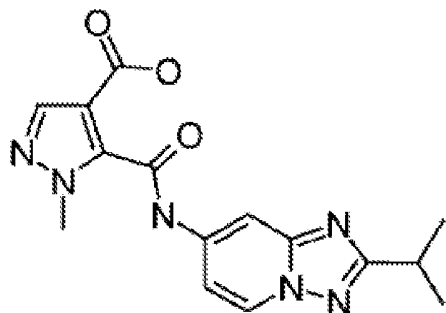
d) 5-(2-Isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura de 2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (159 mg, 902 μmole), ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (215 mg, 1,08 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 1,33 mL, 2,26 mmole) e di-isopropiletilamina (473 μL, 2,71 mmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se e agitou-se o resíduo,

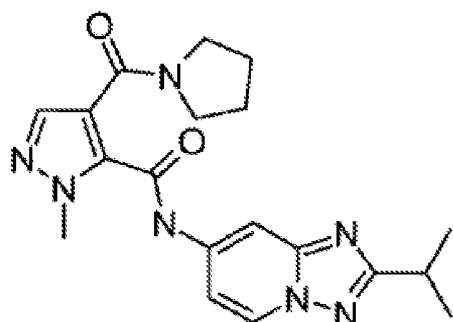
durante 1 h, com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Recolheu-se o sólido precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (332 mg, 103 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 175-7 °C. EM: m/z = 357,2 (M+H⁺).

e) Ácido 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Agitou-se, durante 18 horas, a 25 °C, uma mistura de 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (330 mg, 926 μmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (155 mg, 3,7 mmole), em metanol (6 mL) e água (2 mL). Os dissolventes evaporaram-se, dissolveu-se o resíduo branco em água e acidificou-se com ácido clorídrico aquoso a 37 %. Recolheu-se o sólido branco precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter ácido 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (285 mg, 93,7 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 327,3 (M-H⁺).

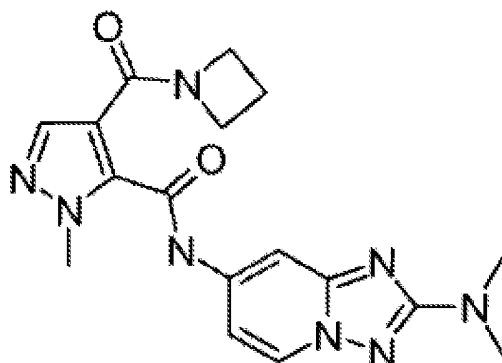
f) N-(2-Isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



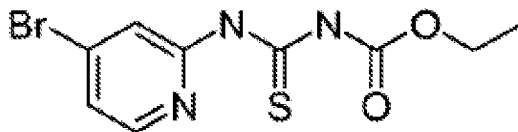
Agitou-se, durante 3,5 dias, a 25 °C, uma mistura do ácido 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamóil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 213 µmole), pirrolidina (70,5 µL, 853 µmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 314 µL, 533 µmole) e diisopropiletilamina (112 µL, 640 µmole), em tetra-hidrofurano (4 mL). O dissolvente evaporou-se e agitou-se o resíduo, durante 1 h, com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Recolheu-se o sólido precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (76 mg, 93,5 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 141-3 °C. EM: m/z = 380,3 (M-H⁺).

Exemplo 35

4-(Azetidino-1-carbonil)-N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

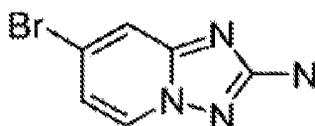


a) 1-Etoxicarbonil-3-(4-bromo-piridin-2-il)-tioureia



A uma solução de 4-bromopiridin-2-amina (2,895 g, 16,7 mmole), em dioxano (70 mL), adicionou-se isotiocianato de etoxicarbonilo (1,89 mL, 16,7 mmole). Agitou-se a mistura resultante, durante 18 horas, à temperatura ambiente. O dissolvente evaporou-se, diluiu-se o resíduo sólido amarelo com acetato de etilo e lavou-se com água e salmoura; secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio e eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida, para se obter 1-etoxicarbonil-3-(4-bromo-piridin-2-il)-tioureia (4,81 g, 94,5 %) sob a forma de um sólido amarelo. P.f.: 107-110 °C. EM: m/z = 301,8, 303,9 (M+H⁺).

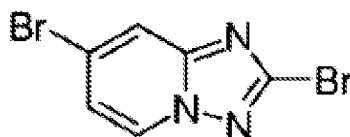
b) 7-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



Agitou-se, durante alguns minutos, à temperatura ambiente, uma mistura de cloridrato de hidroxilamina (20,0 g, 288 mmole) e N-etildi-isopropilamina (30,1 mL, 173 mmole), em etanol (367 mL) e adicionou-se a mistura a 1-etoxicarbonil-3-(4-bromo-piridin-2-il)-tioureia (17,5 g, 57,5 mmole). Fez-se o refluxo da mistura resultante, durante 1 dia. O dissolvente evaporou-se e adicionou-se 100 mL água ao resíduo. Agitou-se a suspensão, durante 10 minutos, recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (10,71 g, 87,4 %)

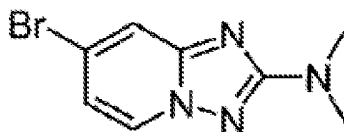
sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 190-2 °C. EM: m/z = 213,0, 215,0 (M+H⁺).

c) 2,7-Dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



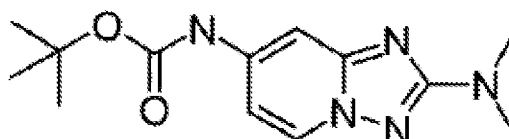
Agitou-se, durante 30 minutos, a 25 °C, uma suspensão de 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (3,17 g, 14,9 mmole), brometo de benziltriethylamônio (12,2 g, 44,6 mmole) e nitrito de sódio (10,3 g, 149 mmole), em bromofórmio (78,1 mL, 893 mmole), depois adicionou-se ácido dicloro-acético (2,46 mL, 29,8 mmole) e agitou-se a solução resultante (embrulhada numa folha de alumínio para proteger a mistura da luz), durante 18 horas, à temperatura ambiente. Depois da adição de 200 mL de água e agitação, durante 30 minutos, extraiu-se, 3 vezes, a mistura com diclorometano, combinaram-se as camadas orgânicas, lavaram-se com água, secaram-se com sulfato de magnésio e os dissolventes evaporaram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo (3,15 g de sólido castanho) por cromatografia numa coluna de 50 g de sílica, utilizando como eluente diclorometano/metanol a 5 %, para se obter 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,17 g, 52,6 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 183-4 °C. EM: m/z = 275,8, 277,9 (M+H⁺).

d) 7-Bromo-N,N-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



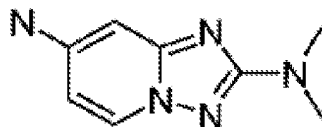
Aqueceu-se uma mistura de 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,16 g, 7,8 mmole), em dimetilamina (30 % em EtOH, 60 mL, 355 mmole), em 4 porções, aproximadamente, de 540 mg/15 mL de dimetilamina, num reactor de alta pressão, para 100 °C, durante 3 horas cada. Combinam-se os lotes e o dissolvente evaporou-se. Carregou-se o material castanho claro impuro (4,77 g) em gel de sílica e purificou-se por cromatografia numa coluna de 70 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-40 %, para se obter 7-bromo-N,N-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1,36 g, 72,3 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 133-4 °C. EM: m/z = 243,2 (M+H⁺).

e) 2-(Dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-ilcarbamato de terc-butilo



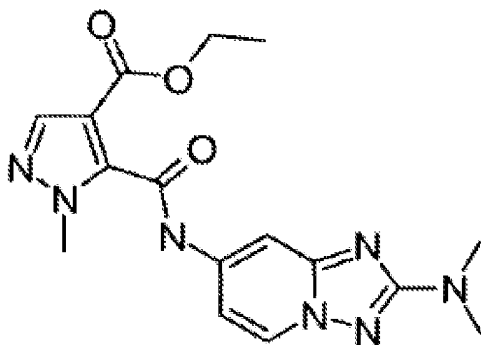
A uma solução, purgada com árgon, de 7-bromo-N,N-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-amina (300 mg, 1,24 mmole), em dioxano (11 mL), adicionou-se carbamato de terc-butilo (175 mg, 1,49 mmole), carbonato de céσιο (568 mg, 1,74 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (22,8 mg, 24,9 µmole) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (28,8 mg, 49,8 µmole). Agitou-se a mistura resultante, durante 18 horas, a 100 °C, em atmosfera de árgon. Carregou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia numa coluna de 20 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-70 %, para se obter 2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-ilcarbamato de terc-butilo (310 mg, 89,8 %), sob a forma de uma espuma amarela. EM: m/z = 278,3 (M+H⁺).

f) N₂,N₂-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,7-diamina



Agitou-se, durante 18 horas, à temperatura ambiente, uma mistura de 2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (1,8 g, 6,49 mmole), em diclorometano (15 mL) e ácido clorídrico (5 N em éter de dietilo, 50 mL, 250 mmole). O dissolvente evaporou-se e dissolveu-se o resíduo em água (100 mL), tornou-se básico com hidróxido de sódio aquoso a 32 % e extraiu-se, duas vezes, com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água, secaram-se com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporou-se a pressão reduzida, para se obter N₂,N₂-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,7-diamina (727 mg, 63,2 %), sob a forma de um sólido amarelo. P.f.: 236-8 °C. EM: m/z = 178,1 (M+H⁺).

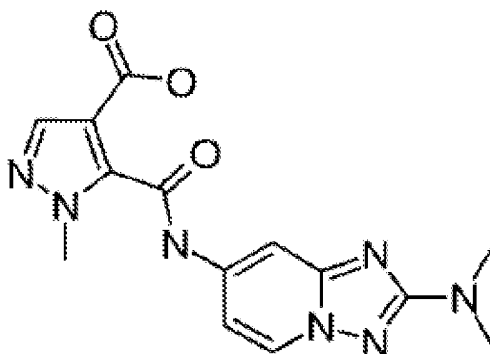
g) 5-(2-(Dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Fez-se o refluxo, durante 18 horas, em atmosfera de azoto, de uma mistura de N₂,N₂-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,7-diamina (700 mg, 3,95 mmole), ácido de 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (812 mg,

4,1 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 5,82 mL, 9,88 mmole) e di-isopropiletilamina (2,07 mL, 11,9 mmole), em tetra-hidrofurano (40 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,26 g, 89,3 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: 193-5 °C. EM: m/z = 358,4 (M+H⁺).

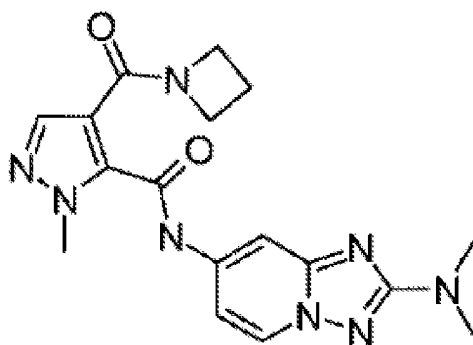
h) Ácido 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Agitou-se, durante 4 horas, a 50 °C, uma mistura de 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,24 g, 3,47 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (291 mg, 6,94 mmole), em metanol (20 mL) e água (5 mL). O dissolvente evaporou-se. Dissolveu-se o resíduo oleoso castanho em água e acidificou-se para pH = 5 com ácido clorídrico aquoso 2 N (3,47 mL). Recolheu-se o sólido branco precipitado por filtração, dissolveu-se em metanol e evaporou-se, para se obter ácido 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,09 g,

95,3 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 328,0 (M-H⁺).

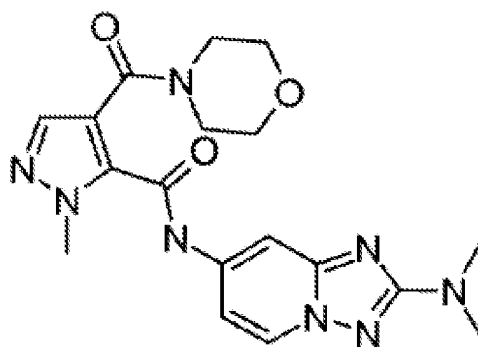
- i) 4-(Azetidino-1-carbonil)-N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



Agitou-se, durante 18 horas, à temperatura ambiente, em atmosfera de azoto, uma mistura do ácido 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 455 µmole), azetidina (123 µL, 1,82 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 671 µL, 1,14 mmole) e di-isopropiletilamina (398 µL, 2,28 mmole), em tetra-hidrofurano (8 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Recolheu-se o sólido precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter 4-(azetidino-1-carbonil)-N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (119 mg, 70,9 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 240-1 °C. EM: m/z = 369,1 (M+H⁺).

Exemplo 36

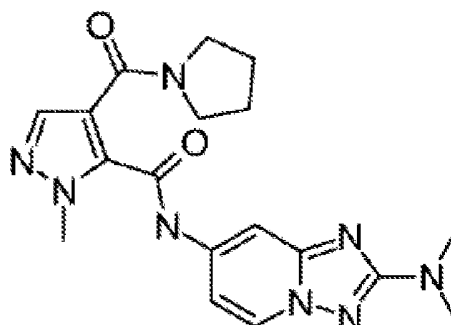
N-(2-(Dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



Agitou-se, durante 18 horas, a 70 °C, em atmosfera de azoto, uma mistura do ácido 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamóil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 455 µmole), morfolina (317 µL, 3,64 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 671 µL, 1,14 mmole) e di-isopropiletilamina (239 µL, 1,37 mmole), em tetra-hidrofurano (8 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Recolheu-se o sólido precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (152 mg, 83,8 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 196-8 °C. EM: m/z = 399,0 (M+H⁺).

Exemplo 37

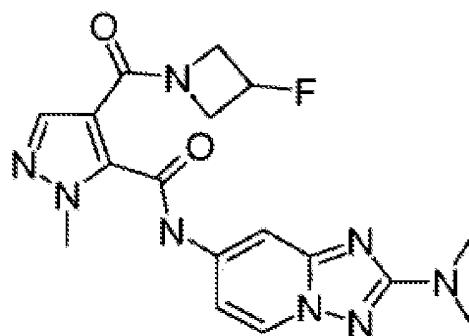
N-(2-(Dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



Agitou-se, durante 18 horas, a 70 °C, em atmosfera de azoto, uma mistura do ácido 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 455 µmole), pirrolidina (226 µL, 2,73 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 671 µL, 1,14 mmole) e di-isopropiletilamina (239 µL, 1,37 mmole), em tetra-hidrofurano (8 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Recolheu-se o sólido precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (155 mg, 89 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: 199-201 °C. EM: m/z = 383,4 (M+H⁺).

Exemplo 38

N-(2-(Dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

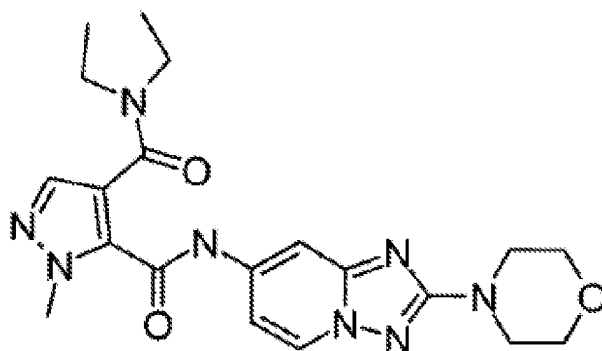


Agitou-se, durante 18 horas, à temperatura ambiente, em atmosfera de azoto, uma mistura de ácido 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 455 µmole), cloridrato de 3-fluoroazetidina (152 mg, 1,37 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 671 µL, 1,14 mmole) e di-isopropiletilamina (398 µL, 2,28 mmole), em tetra-hidro-

furano (8 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo com uma solução aquosa, saturada de hidrogenocarbonato de sódio; recolheu-se o sólido precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (158 mg, 89,8 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 243-4 °C. EM: m/z = 387,2 (M+H⁺).

Exemplo 39

N4,N4-Dietil-1-metil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

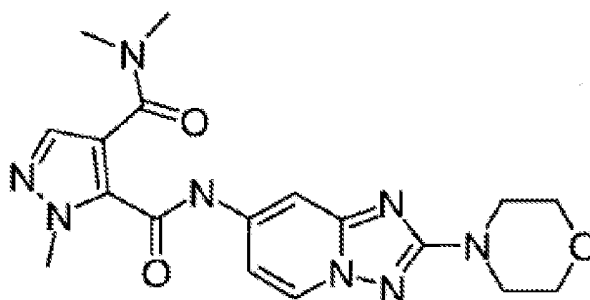


Agitou-se, durante 22 h, a 70 °C, uma mistura de ácido 1-metil-5-(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,404 mmole), dietilamina (250 µL, 2,42 mmole), N-etildi-isopropilamina (282 µL, 1,62 mmole) e anidrido cíclico do ácido propilfosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 606 µL, 1,01 mmole), em tetra-hidrofurano (5 mL). Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida e triturou-se o resíduo, durante 1 h, com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio (30 mL). Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter N4,N4-dietil-1-metil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxa-

mida (140 mg, 81,3 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 165 - 7 °C. EM: m/z = 427,4 (M+H⁺).

Exemplo 40

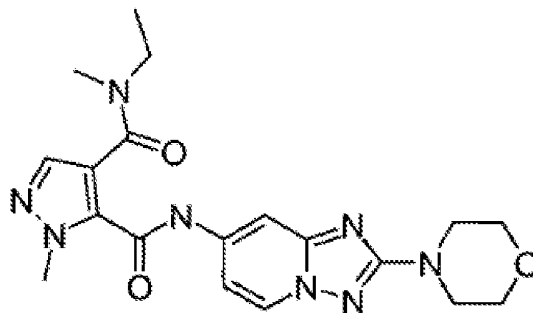
N4,N4,1-Trimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Agitou-se, durante 22 h, a 70 °C, uma mistura de ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,404 mmole), cloridrato de dimetilamina (198 mg, 2,42 mmole), N-etildiisopropilamina (564 µL, 3,23 mmole) e anidrido cíclico do ácido 1-propano-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 606 µL, 1,01 mmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida e triturou-se o resíduo, durante 1 h, com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio (30 mL). Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter N4,N4,1-trimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (138 mg, 85,7 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 237-240 °C. EM: m/z = 399,2 (M+H⁺).

Exemplo 41

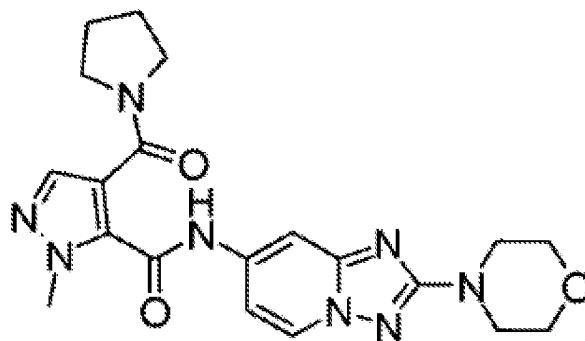
N4-Etil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Agitou-se, a 70 °C, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,404 mmole), N-metil-etanamina (174 µL, 2,02 mmole), N-etildi-isopropilamina (564 µL, 3,23 mmole) e anidrido cíclico do ácido 1-propano-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 606 µL, 1,01 mmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida e triturou-se o resíduo, durante 1 h, com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio (30 mL). Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (149 mg, 89,4 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 201 - 3 °C. EM: m/z = 413,3 (M+H⁺).

Exemplo 42

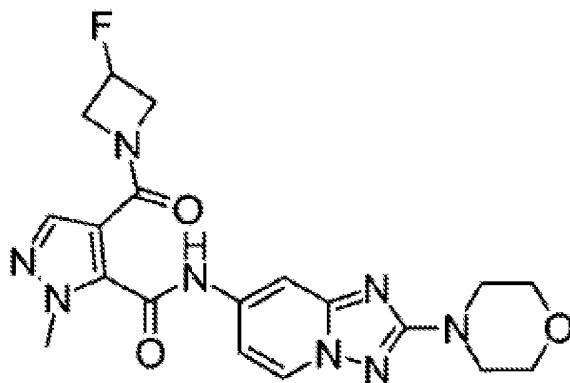
1-Metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



Agitou-se, durante 22 h, a 70 °C, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,404 mmole), cloridrato de 3-fluoroazetidina (202 µL, 2,42 mmole), N-etildi-isopropilamina (282 µL, 1,62 mmole) e anidrido cíclico do ácido 1-propano-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 606 µL, 1,01 mmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida e triturou-se o resíduo (772 mg), durante 1 h, com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio (30 mL). Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter 1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (152 mg, 88,7 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 210-2 °C. EM: m/z = 429,4 (M+H⁺).

Exemplo 43

4-(3-Fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

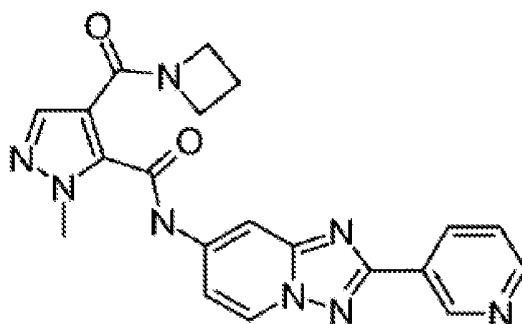


Agitou-se, durante 22 h, à temperatura ambiente, uma mistura de ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,404 mmole), cloridrato de 3-fluoroazetidina (135 mg, 1,21 mmole), N-etildi-isopropilamina (353 µL,

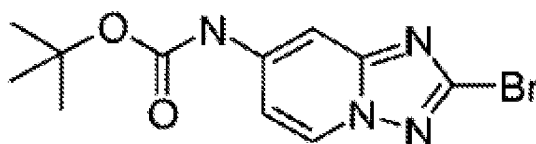
2,02 mmole) e anidrido cíclico do ácido 1-propano-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 606 µL, 1,01 mmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida e triturou-se o resíduo (994 mg), durante 2 h, com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio (30 mL). Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(3-fluoro-azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (68 mg, 39,3 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 247-250 °C. EM: m/z = 425,1 (M+H⁺).

Exemplo 44

4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



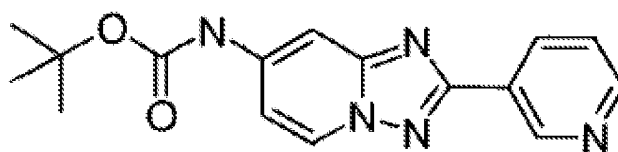
a) 2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de *terc*-butilo



A uma solução, purgada com árgon, de 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,9 g, 6,86 mmole), em dioxano (70,3 mL), adicionou-se carbamato de *terc*-butilo

(965 mg, 8,23 mmole), carbonato de céσιο (3,13 g, 9,61 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (126 mg, 137 μ mole) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (159 mg, 274 μ mole). Agitou-se a mistura resultante, durante 18 horas, a 100 °C, em atmosfera de árgon. Carregou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia numa coluna de 70 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-40 %, para se obter 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (1,39 g, 64,6 %), sob a forma de um sólido branco. EM: m/z = 313,0, 314,9 (M+H⁺).

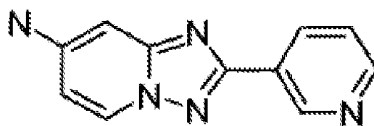
b) 2-(Piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo



Fez-se borbulhar azoto, durante 10 minutos, através de uma mistura de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (1,39 g, 4,44 mmole) e ácido piridin-3-ilborónico (818 mg, 6,66 mmole), em dioxano (23,8 mL) e adicionou-se uma solução aquosa, saturada de carbonato de sódio (5,94 mL), depois cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paládio(II) (181 mg, 222 μ mole) e fez-se o fluxo da mistura resultante, durante 18 horas, em atmosfera de azoto. Diluiu-se o resíduo com diclorometano e lavou-se com água, separou-se a camada orgânica, secou-se com sulfato de magnésio e eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida. Carregou-se o resíduo em gel de sílica e purificou-se por cromatografia numa coluna de 50 g de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 50-100 %, para se obter 2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-

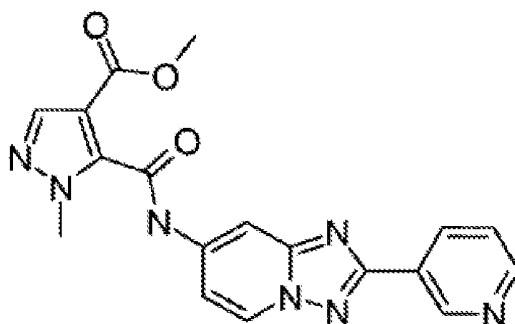
7-ilcarbamato de *terc*-butilo (762 mg, 55,1 %), sob a forma de uma espuma castanha clara. EM: $m/z = 312,4$ ($M+H^+$).

c) 2-(Piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina



Agitou-se, durante 7 horas, à temperatura ambiente, uma mistura de 2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de *terc*-butilo (755 mg, 2,43 mmole), em ácido clorídrico (5 N em éter, 15 mL, 75,0 mmole). O dissolvente evaporou-se e dissolveu-se o sólido amarelado em água e tornou-se básico com hidróxido de sódio a 32 %, recolheu-se o sólido precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter 2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (471 mg, 92 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: 228-233 °C. EM: $m/z = 212,1$ ($M+H^+$).

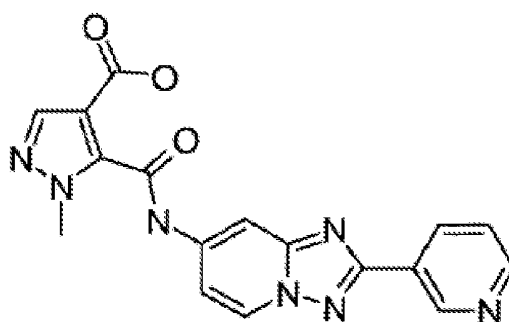
d) 1-Metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



Agitou-se, durante 18 horas, a 70 °C, em atmosfera de azoto, uma mistura de 2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (468 mg, 2,22 mmole), ácido 4-(metoxycarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (490 mg,

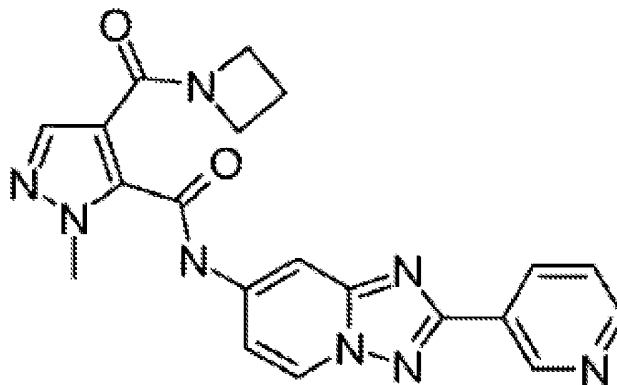
2,66 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 3,26 mL, 5,54 mmole) e N,N-di-isopropiletilamina (1,51 mL, 8,86 mmole), em tetra-hidrofurano (15 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (564 mg, 67,5 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: 228-231 °C. EM: m/z = 378,5 (M+H⁺).

e) Ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Agitou-se, durante 18 horas, a 50 °C, uma mistura de 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (560 mg, 1,48 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (125 mg, 2,97 mmole), em metanol (10 mL) e água (3 mL). O metanol evaporou-se e tratou-se a suspensão resultante com ácido clorídrico aquoso 2 N (1,485 mL, 2,97 mmole). O dissolvente evaporou-se, para se obter ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico, contendo 2 equivalentes de cloreto de lítio (670 mg, 101 %). P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 362,0 (M+H⁺).

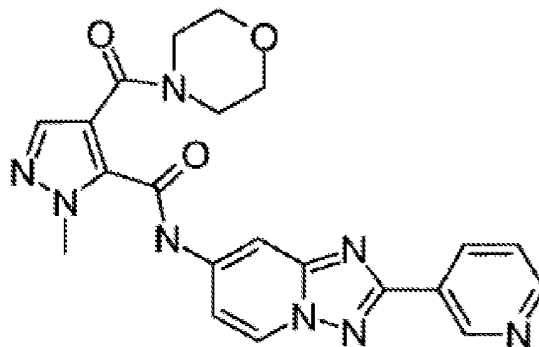
f) 4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



Agitou-se, durante 18 horas, à temperatura ambiente, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 223 μmole), azetidina (60,2 μL , 893 μmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 329 μL , 558 μmole) e N,N-di-isopropiletilamina (114 μL , 669 μmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter 4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (28 mg, 31,2 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: 253-4 $^{\circ}\text{C}$. EM: m/z = 403,4 ($\text{M}+\text{H}^{+}$).

Exemplo 45

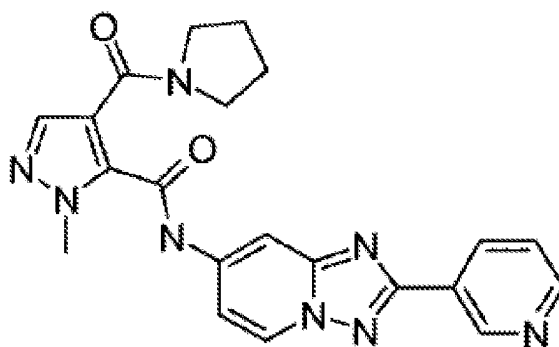
1-Metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 223 μ mole), morfolina (156 μ L, 1,79 mmole), anidrido propilfosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 329 μ L, 558 μ mole) e N,N-di-isopropiletilamina (114 μ L, 669 μ mole), em tetra-hidrofurano (7 mL). Dissolveu-se a mistura em acetato de etilo e lavou-se com uma solução de bicarbonato de sódio e salmoura. Separou-se a camada orgânica, secou-se com sulfato de magnésio e eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia numa coluna de 20 g de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo/metanol a 10 %, para se obter 1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (40 mg, 41,5 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 218-220 °C. EM: m/z = 433,3 (M+H⁺).

Exemplo 46

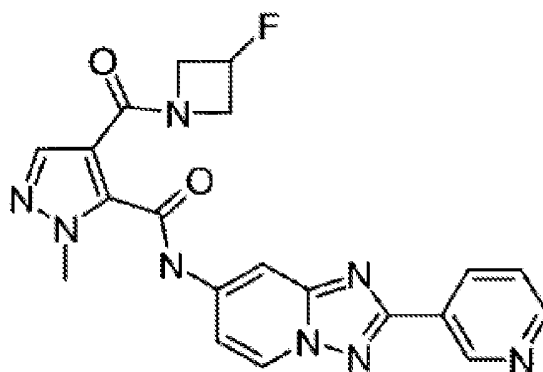
1-Metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamóil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 223 μ mole), pirrolidina (148 μ L, 1,79 mmole), anidrido propilfosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 329 μ L, 558 μ mole) e N,N-di-isopropiletilamina (114 μ L, 669 μ mole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter 1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (77 mg, 82,9 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: 226-8 °C. EM: m/z = 417,3 (M+H⁺).

Exemplo 47

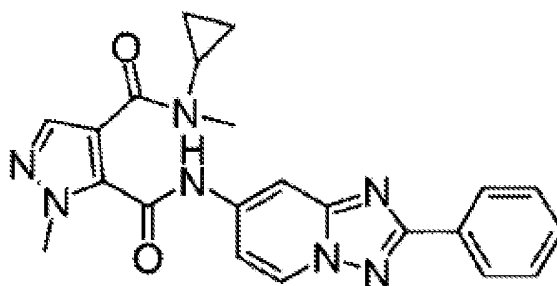
4-(3-Fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



Agitou-se, durante 18 horas, à temperatura ambiente, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 223 μ mole), cloridrato de 3-fluoroazetidina (74,7 mg, 669 μ mole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 329 μ L, 558 μ mole) e N,N-di-isopropiletilamina (228 μ L, 1,34 mmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, para se obter 4-(3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (36 mg, 37,3 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: 247-9 °C. EM: m/z = 421,1 (M+H⁺).

Exemplo 48

3-[(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

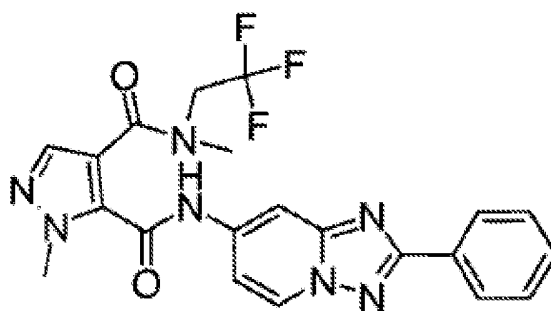


Agitou-se, a 70 °C, durante 18 horas, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ mole), N-metilciclopropanamina (58,9 mg, 828 μ mole), N,N-di-isopropiletilamina (235 μ L, 1,38 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 407 μ L, 690 μ mole), em tetra-hidrofurano (5,00 mL). O dissolvente evaporou-se,

trituro-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se, para se obter 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (103 mg, 89,9 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 156-157 °C. EM: m/z = 416,0 (M+H⁺).

Exemplo 49

3-[(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[metil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

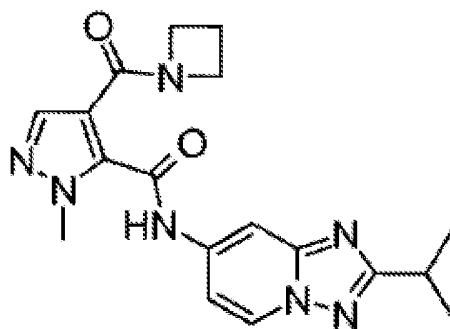


Agitou-se, durante 18 horas, a 60 °C, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (123 mg, 339 µmole), cloridrato de 2,2,2-trifluoro-N-metiletanamina (102 mg, 679 µmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 500 µL, 849 µmole) e N,N-di-isopropiletilamina (289 µL, 1,7 mmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se, para se obter 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[metil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-

dicarboxílico (75 mg, 48,3 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 458,1 (M+H⁺).

Exemplo 50

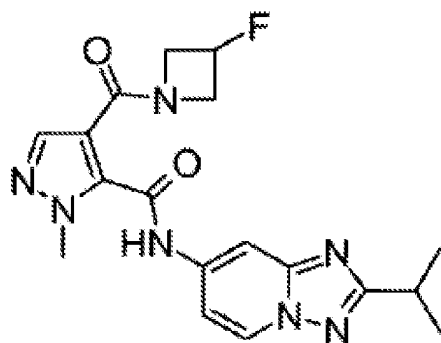
(2-Isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Agitou-se, durante 3,5 dias (fim-de-semana), a 25 °C, uma mistura do ácido 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 213 µmole), azetidina (71,6 µL, 1,07 mmole), anidrido propil-fosfônico (a 50 % em acetato de etilo, 314 µL, 533 µmole) e di-isopropiletilamina (112 µL, 640 µmole), em tetra-hidrofurano (4 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se, para se obter (2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (74 mg, 94,5 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 226-227 °C. EM: m/z = 366,1 (M-H⁺).

Exemplo 51

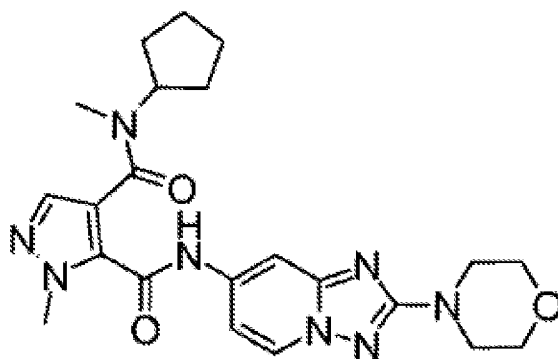
(2-Isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(3-fluoro-azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Agitou-se, durante 2,5 dias (fim-de-semana), a 25 °C, uma mistura do ácido 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamóil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 213 µmole), cloridrato de 3-fluoroazetidina (71,3 mg, 640 µmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 314 µL, 533 µmole) e di-isopropiletilamina (223 µL, 1,28 mmole), em tetra-hidrofurano (4 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se, para se obter (2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(3-fluoro-azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (71 mg, 86,4 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 226-227 °C. EM: m/z = 384,0 (M-H⁺).

Exemplo 52

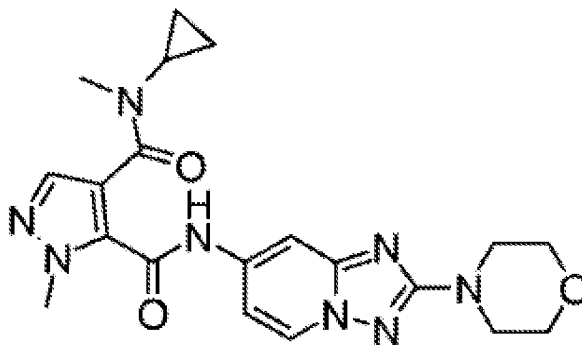
N4-ciclopentil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Agitou-se, durante 22 horas, a 70 °C, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,269 mmole), ciclopentil-metilamina (107 mg, 1,08 mmole), N-etildi-isopropilamina (376 µL, 2,15 mmole) e anidrido cíclico do ácido 1-propano-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 404 µL, 0,673 mmole), em tetra-hidrofurano (4 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se, para se obter N4-ciclopentil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (113 mg, 92,7 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 222-4 °C. EM: m/z = 453,5 (M+H⁺).

Exemplo 53

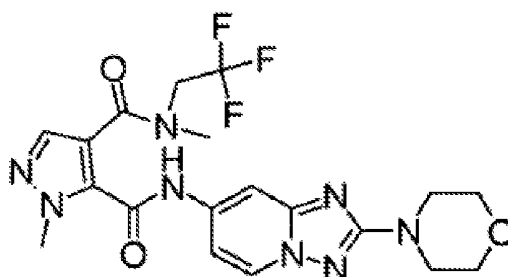
N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Agitou-se, durante 22 horas, a 70 °C, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (140 mg, 0,377 mmole), N-metil-ciclopropilamina (161 mg, 2,26 mmole), N-etildi-isopropilamina (527 µL, 3,02 mmole) e anidrido cíclico do ácido 1-propano-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 566 µL, 0,943 mmole), em tetra-hidrofurano (5 mL). Carregou-se a solução em gel de sílica (1,5 g) e purificou-se por cromatografia num cartucho de 10 g de sílica Silicycle, com acetato de etilo como eluente, para se obter N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (139 mg, 86,9 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 172-5 °C. EM: m/z = 415,4 (M+H⁺).

Exemplo 54

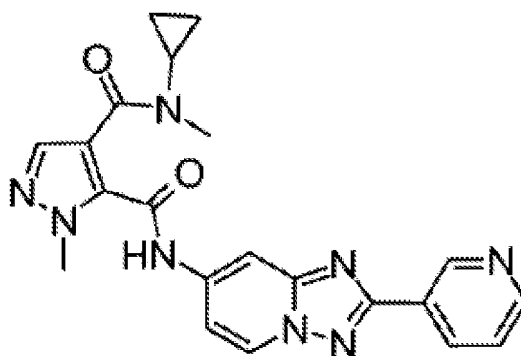
3-[(2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[metil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Agitou-se, durante 18 horas, a 60 °C, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (114 mg, 307 µmole), cloridrato de 2,2,2-trifluoro-N-metiletanamina (91,8 mg, 614 µmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 452 µL, 767 µmole) e N,N-di-isopropiletilamina (261 µL, 1,53 mmole), em tetra-hidrofurano (6,5 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se, para se obter 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[metil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (126 mg, 88,0 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 238,7. EM: m/z = 467,0 (M+H⁺).

Exemplo 55

3-[(2-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

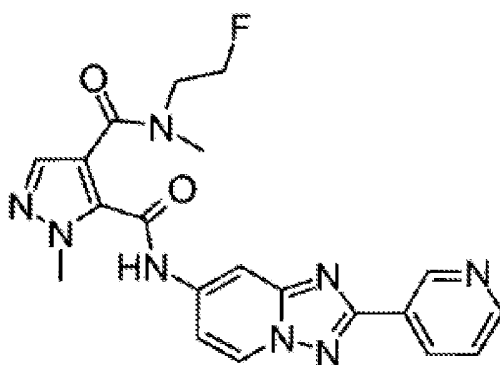


Agitou-se, durante 18 horas, a 70 °C, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 335 µmole), N-metilciclopropanamina (71,4 mg, 1,00 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 493

μL , 837 μmole) e *N,N*-di-isopropiletilamina (398 μL , 2,34 mmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se e diluiu-se o resíduo com diclorometano, lavou-se a camada orgânica com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e água, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se, para se obter 3-[(2-piridin-3-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (78 mg, 56,0 %), sob a forma de uma espuma amarela clara. EM: $m/z = 417,3$ ($M+H^+$).

Exemplo 56

3-[(2-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[(2-fluoro-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

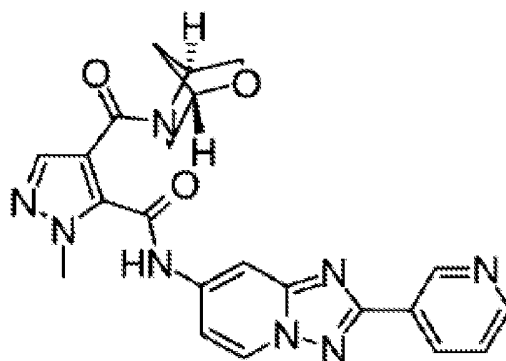


Aqueceu-se, durante 18 horas, para 70 °C, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 335 μmole), cloridrato de 2-fluoro-*N*-metiletanamina (114 mg, 1,00 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 493 μL , 837 μmole) e *N,N*-di-isopropiletilamina (398 μL , 2,34 mmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido,

lavou-se com água e secou-se, para se obter 3-[(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida da 4-[(2-fluoroetil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (36 mg, 25,5 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 200-208 °C. EM: m/z = 423,0 (M+H⁺).

Exemplo 57

(2-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-((1R,4R)-2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano-5-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

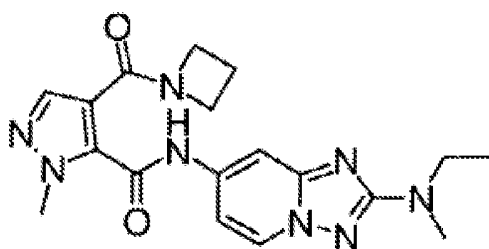


Fez-se o refluxo, durante 2,5 dias (fim-de-semana), de uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 335 µmole), cloridrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano (136 mg, 1,00 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 493 µL, 837 µmole) e N,N-di-isopropiletilamina (398 µL, 2,34 mmole), em tetra-hidrofurano (7,00 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se, para se obter (2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-((1R,4R)-2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano-5-carbonil)-2H-pi-razol-3-

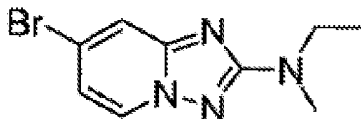
carboxílico (79 mg, 53,1 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 272-273 °C. EM: m/z = 445,1 (M+H⁺).

Exemplo 58

[2-(Etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

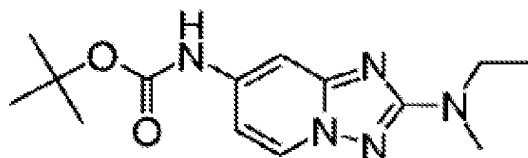


a) (7-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil-metil-amina



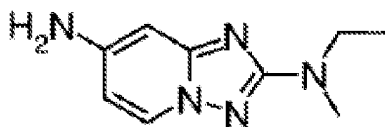
Aqueceu-se, durante 4 horas, para 120 °C, num recipiente de pressão elevada, uma mistura de 2,7-dibromo-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridina (1 g, 3,61 mmole) e N-metiletanamina (4,00 mL, 46,6 mmole), em etanol (4 mL). Aplicou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de gel de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-30 %, para se obter (7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil-metil-amina (549 mg, 59,6 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 109-111 °C. EM: m/z = 255/257 (M+H⁺).

b) Éster terc-butílico do ácido [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico



A uma solução, purgada com árgon, de 7-bromo-N-etil-N-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (549 mg, 2,15 mmole), em dioxano (20,6 mL), adicionou-se carbamato de terc-butilo (303 mg, 2,58 mmole), carbonato de césio (982 mg, 3,01 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (39,4 mg, 43,0 μ mole) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (49,8 mg, 86,1 μ mole). Aqueceu-se a mistura resultante, para 100 °C e agitou-se, durante 2,5 dias (fim-de-semana), em atmosfera de árgon. Aplicou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 50 g de gel de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-50 %, para se obter éster terc-butílico do ácido [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico (509 mg, 81,2 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 181-183 °C. EM: m/z = 292,3 (M+H⁺).

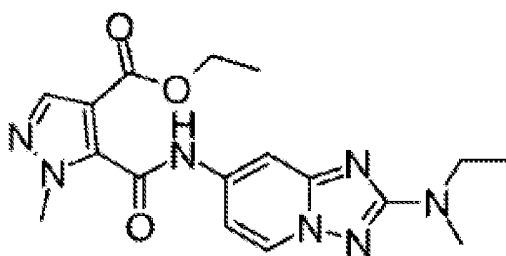
c) N2-Etil-N2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,7-diamina



Agitou-se, durante 18 horas, a 25 °C, uma mistura de 2-(etil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (500 mg, 1,72 mmole), em ácido clorídrico (5 N em éter, 20 mL, 658 mmole). O dissolvente evaporou-se, dissolveu-se o resíduo branco em acetato de etilo, lavou-se com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (pH = 9) e água. Separou-se a camada orgânica, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se, para se obter N2-etil-N2-

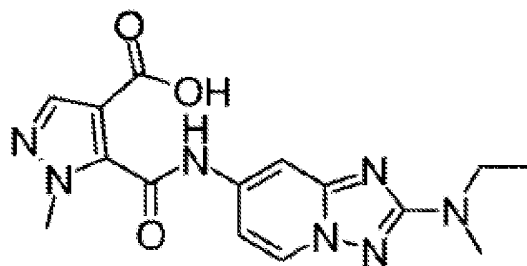
metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,7-diamina (222 mg, 67,6 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 216-219 °C. EM: m/z = 192,4 (M+H⁺).

d) Éster etílico do ácido 5-[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



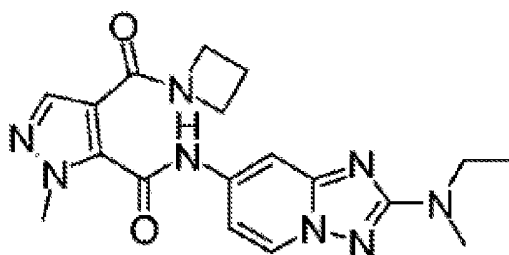
Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura de N2-etil-N2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,7-diamina (215 mg, 1,12 mmole), ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (267 mg, 1,35 mmole), anidrido propilfosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 1,66 mL, 2,81 mmole) e N,N-di-isopropiletilamina (574 µL, 3,37 mmole), em tetra-hidrofurano (10 mL). Aplicou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo a 100 %, para se obter éster etílico do ácido 5-[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (375 mg, 89,8 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 167 °C. EM: m/z = 372,5 (M+H⁺).

e) Ácido 5-[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Agitou-se, durante 5 horas, a 50 °C, uma mistura de 5-(2-(etil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (366 mg, 985 µmole) e hidrato de hidróxido de lítio (82,7 mg, 1,97 mmole), em metanol (15 mL) e água (5 mL). O metanol evaporou-se, diluiu-se o resíduo com água e depois neutralizou-se com ácido clorídrico 1 N (1,97 mL, 1,97 mmole). Filtrou-se o precipitado sólido branco, lavou-se, várias vezes, com água e secou-se, para se obter ácido 5-[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (306 mg, 90,4 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 342,1 (M-H⁺).

f) [2-(Etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

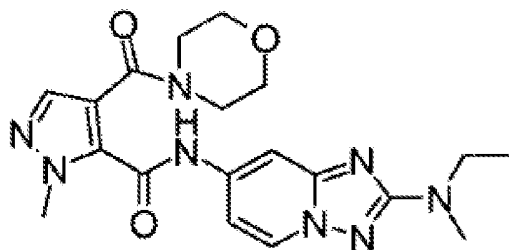


Fez-se o refluxo, durante 2,5 dias (fim-de-semana), de uma mistura do ácido 5-(2-(etil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (144 mg, 419 µmole), azetidina (84,8 µL, 1,26 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de

etilo, 618 μL , 1,05 mmole) e N,N-di-isopropiletilamina (214 μL , 1,26 mmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se, para se obter [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (151 mg de sólido branco, 94,1 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 229-232 $^{\circ}\text{C}$. EM: m/z = 383,1 ($\text{M}+\text{H}^{+}$).

Exemplo 59

[2-(Etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

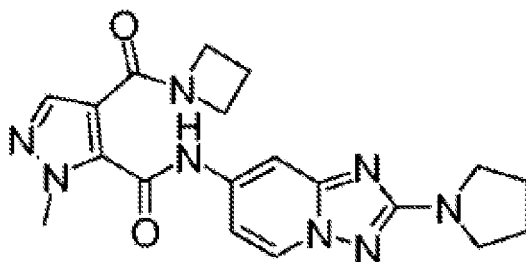


Fez-se o refluxo, durante 2,5 dias (fim-de-semana), de uma mistura do ácido 5-(2-(etil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (144 mg, 419 μmole), morfolina (365 mg, 4,19 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 618 μL , 1,05 mmole) e N,N-di-isopropiletilamina (214 μL , 1,26 mmole), em tetra-hidrofurano (7,00 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se, para se obter [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (141

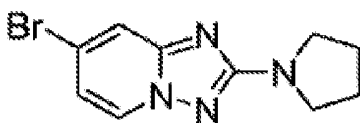
mg, 81,5 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 167-169 °C. EM: m/z = 413,4 (M+H⁺).

Exemplo 60

(2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

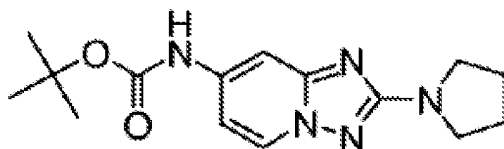


a) 7-Bromo-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



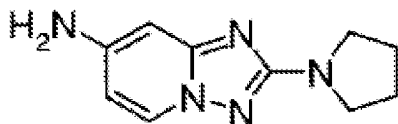
Fez-se o refluxo, durante 3 horas, em atmosfera de azoto, de uma mistura de 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (770 mg, 2,78 mmole) e pirrolidina (15 mL, 181 mmole). A pirrolidina evaporou-se. Diluiu-se o resíduo com acetato de etilo e lavou-se com água e salmoura. Separou-se a camada orgânica, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se. Aplicou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 50 g de gel de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-50 %, para se obter 7-bromo-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (383 mg, 51,5 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 170-172 °C. EM: m/z = 266,9, 269 (M+H⁺).

b) Éster terc-butílico do ácido (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbâmico



A uma solução, purgada com árgon, de 7-bromo-2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (383 g, 1,43 mole), em dioxano (14,4 mL), adicionou-se carbamato de terc-butilo (202 g, 1,72 mole), carbonato de césio (654 g, 2,01 mole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (26,3 g, 28,7 mmole) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (33,2 g, 57,4 mmole). Aqueceu-se a mistura resultante, para 100 °C e agitou-se, durante 18 horas, em atmosfera de árgon. Aplicou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de gel de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-70 %, para se obter éster terc-butílico do ácido (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbâmico (346 mg, 79,5 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 216-219 °C. EM: m/z = 304,1 (M+H⁺).

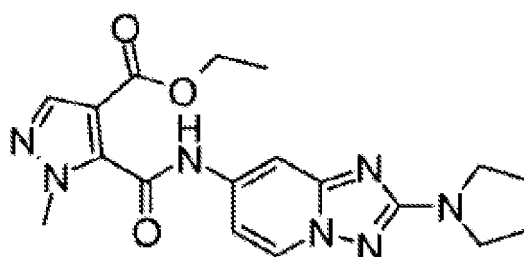
c) 2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



Agitou-se, durante 20 horas, a 25 °C, uma mistura de 2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (340 mg, 1,12 mmole) e ácido clorídrico (5 N em éter, 25 mL, 125 mmole), em diclorometano (10 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma

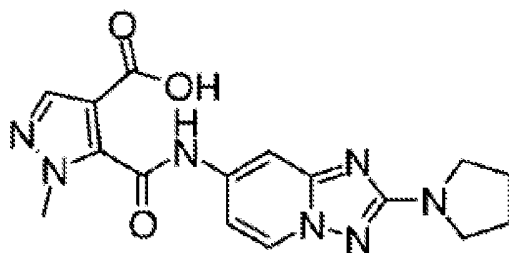
solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, filtrou-se o sólido, lavou-se, várias vezes, com água e secou-se, para se obter 2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-amina (194 mg, 85,2 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 221-225 °C. EM: m/z = 204,4 (M+H⁺).

d) Éster etílico do ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



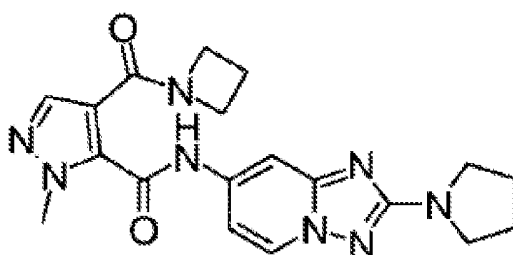
Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura de 2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (197 mg, 969 µmole), ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (231 mg, 1,16 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 1,43 mL, 2,42 mmole) e N,N-diisopropiletilamina (494 µL, 2,91 mmole), em tetra-hidrofurano (10 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se, para se obter éster etílico do ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (327 mg, 88,0 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: 233-234 °C. EM: m/z = 384,5 (M+H⁺).

e) Ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Agitou-se, durante 2,5 dias, a 25 °C, uma mistura de 1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (322 mg, 840 μ mole) e hidrato de hidróxido de lítio (141 mg, 3,36 mmole), em metanol (20 mL) e água (5 mL). O dissolvente evaporou-se, acidificou-se o resíduo com ácido clorídrico a 37 % para pH = 0, filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se, para se obter ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (316 mg, 106 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 356,4 (M+H⁺).

f) (2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

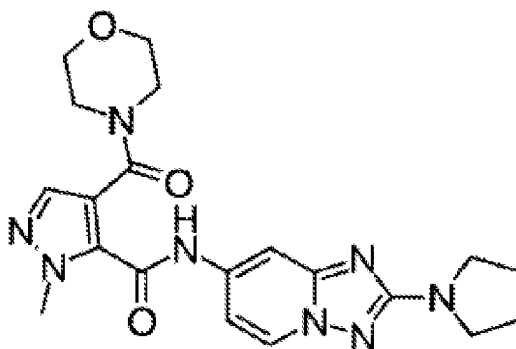


Agitou-se, durante 18 horas, a 70 °C, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 422 μ mole), azetidina (85,4 μ L, 1,27 mmole), anidrido propilfosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 622 μ L, 1,06 mmole) e N,N-di-isopropiletilamina (287 μ L, 1,69 mmole), em tetra-

hidrofurano (6 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se, para se obter (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (136 mg, 81,7 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 395,4 (M+H⁺).

Exemplo 61

(2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

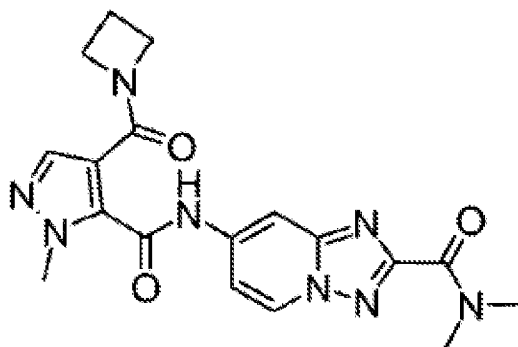


Agitou-se, durante 18 horas, a 70 °C, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 422 µmole), morfolina (368 µL, 4,22 mmole), anidrido propilfosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 622 µL, 1,06 mmole) e N,N-di-isopropiletilamina (215 µL, 1,27 mmole), em tetrahidrofurano (6 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Extraiu-se a mistura com acetato de etilo e lavou-se com água. Separou-se a camada orgânica, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se, para se obter (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do

ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (109 mg, 60,8 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 194-197 °C. EM: m/z = 425,3 (M+H⁺).

Exemplo 62

Dimetilamida do ácido 7-{[4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxílico

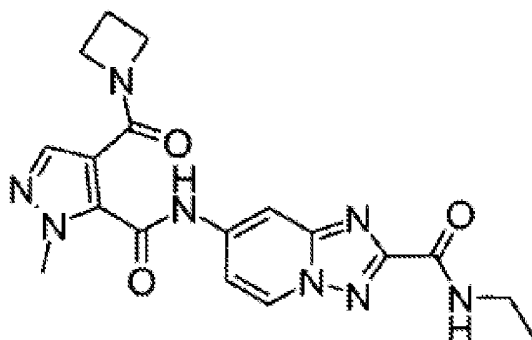


Agitou-se, durante 6 horas, a 60 °C, uma mistura de 7-(4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxilato de etilo (exemplo 33, etapa d) (658 mg, 1,66 mmole) e hidrato de hidróxido de lítio (139 mg, 3,31 mmole), em metanol (20 mL) e água (5 mL) e tetra-hidrofurano (10 mL) (solúvel quando aquecido). Neutralizou-se a mistura utilizando ácido clorídrico 2 N (1,655 mL, 3,31 mmole) e a mistura evaporou-se, para se obter ácido 7-{[4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxílico (776 mg, 77,4 %), sob a forma de um sólido castanho claro, que se utilizou nas reacções seguintes. Agitou-se, durante 20 horas, a 25 °C, uma mistura do ácido 7-(4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxílico (120 mg, 244 µmole), cloridrato de dimetilamina (99,4 mg, 1,22 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 359

μL , 609 μmole) e di-isopropiletilamina (298 μL , 1,71 mmole), em tetra-hidrofurano (7 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de bicarbonato de sódio, filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se. Aplicou-se o material em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 5 g de gel de sílica, utilizando como eluente diclorometano/metanol a 5 %, para se obter dimetilamida do ácido 7-{{4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil}-amino}-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxílico (39 mg, 40,4 %), sob a forma de uma espuma esbranquiçada. EM: $m/z = 397,1$ ($M+H^+$).

Exemplo 63

Etilamida do ácido 7-{{4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil}-amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxílico

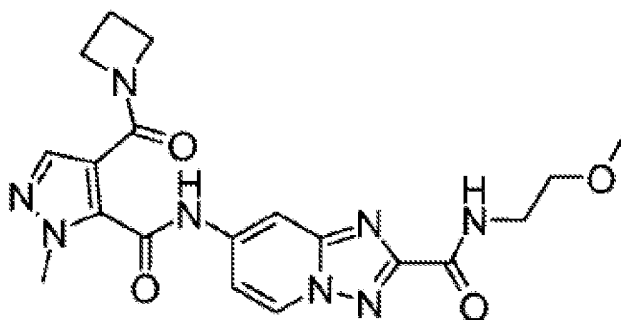


Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 62, utilizando ácido 7-(4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxílico (130 mg, 264 μmole) e cloridrato de etanamina (215 mg, 2,64 mmole) como materiais iniciais. A reacção deu origem a etilamida do ácido 7-{{4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil}-amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxílico (38 mg, 36,3 %), sob a

forma de um sólido branco. P.f.: 217-229 °C. EM: m/z = 397,1 (M+H⁺).

Exemplo 64

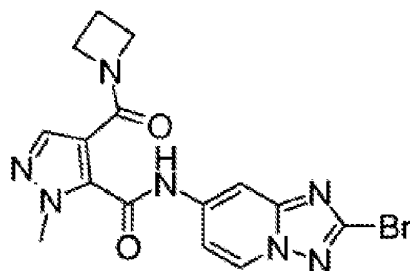
7-(4-(Azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxamida



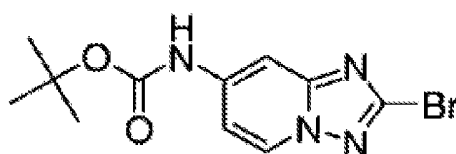
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 62, utilizando ácido 7-(4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxílico (140 mg, 0,379 mmole) e 2-metoxietanamina (163 µL, 1,9 mmole) como materiais iniciais. A reacção deu origem 7-(4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxamida (32 mg, 19,8 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 159-161 °C. EM: m/z = 427,3 (M+H⁺).

Exemplo 65

(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

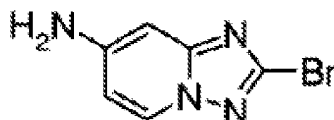


- a) Éster terc-butílico do ácido (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbâmico



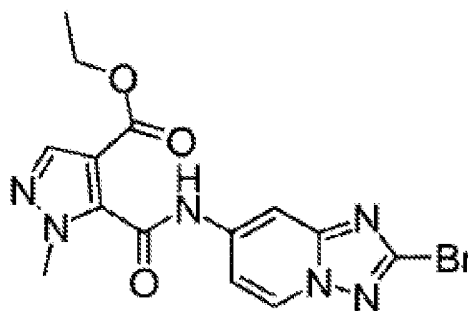
A uma solução, purgada com árgon, de 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (6,00 g, 21,7 mmole), em dioxano (222 mL), adicionou-se carbamato de terc-butilo (3,05 g, 26,0 mmole), carbonato de césio (9,88 g, 30,3 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (397 mg, 433 μ mole) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (501 mg, 867 μ mole). Aqueceu-se a mistura resultante, para 100 °C e agitou-se, durante 18 horas, em atmosfera de árgon. Aplicou-se o material em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de gel de sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-70 %, para se obter éster terc-butílico do ácido (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbâmico (5,19 g, 76,5 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: m/z = 313,0 ($M+H^+$).

- b) 2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



Agitou-se, durante 18 horas, a 25 °C, uma suspensão de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (5,19 g, 16,6 mmole), em diclorometano (150 mL) e ácido clorídrico (5 N em éter, 150 mL, 750 mmole). Os solventes evaporaram-se, fez-se a suspensão do resíduo em água (200 mL) e ajustou-se para pH = 14, utilizando hidróxido de sódio a 32 %. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se, 4 vezes, com água e secou-se *in vacuo*, para se obter 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (2,39 g, 67,7 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: m/z = 213,0, 215,1 (M+H⁺).

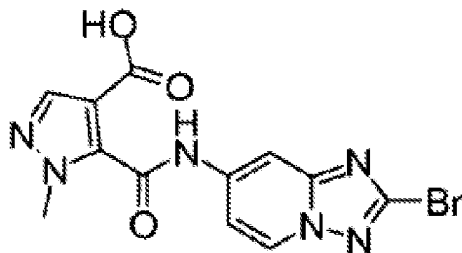
c) Éster etílico do ácido 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Fez-se o refluxo, durante 18 horas, em atmosfera de argon, de uma mistura de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (2,39 g, 11,2 mmole), ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (2,22 g, 11,2 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 16,5 mL, 28,0 mmole) e N,N-di-isopropiletilamina (5,72 mL, 33,7 mmole), em tetra-hidrofurano (80 mL). O dissolvente evaporou-se e triturou-se o óleo amarelado resultante com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se, 4 vezes, com água e secou-se *in vacuo*, para se obter éster etílico do ácido 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pira-

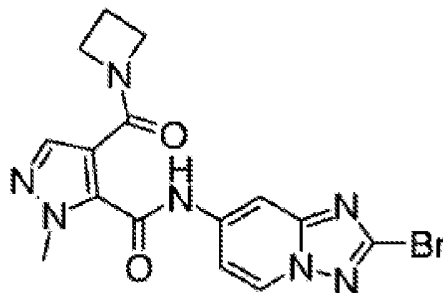
zol-4-carboxílico (3,64 g, 82,5 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 177-180 °C. EM: m/z = 393,0, 395,0 (M+H⁺).

d) Ácido 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Agitou-se, durante 4 horas, a 50 °C, uma mistura de 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,2 g, 3,05 mmole) e hidrato de hidróxido de lítio (512 mg, 12,2 mmole), em metanol (40 mL) e água (10 mL). O dissolvente evaporou-se, dissolveu-se o resíduo com água e acidificou-se para pH = 0 utilizando ácido clorídrico a 37 %. Filtrou-se o precipitado sólido e lavou-se com água e secou-se *in vacuo*, para se obter ácido 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (929 mg, 83,4 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 362,7, 364,8 (M-H⁺).

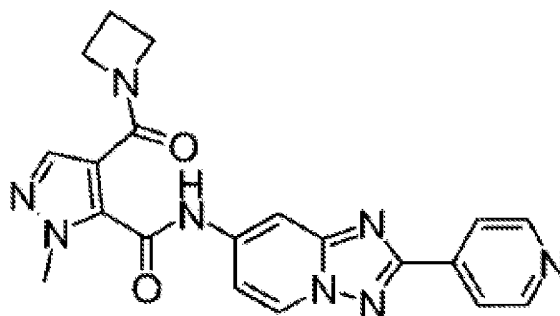
e) (2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Agitou-se, durante 18 horas, a 25 °C, uma mistura do ácido 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (929 mg, 2,54 mmole), azetidina (206 µL, 3,05 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 3,75 mL, 6,36 mmole) e N,N-diisopropiletilamina (1,3 mL, 7,63 mmole), em tetra-hidrofurano (20 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o sólido, lavou-se com água e secou-se *in vacuo*, para se obter (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (910 mg, 88,5 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 402,2/404,0 (M-H⁺).

Exemplo 66

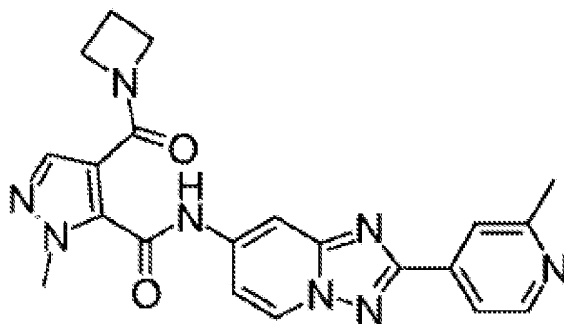
(2-Piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Fez-se borbulhar azoto, durante 10 minutos, através de uma mistura de 4-(azetidino-1-carbonil)-N-(2-bromo-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (150 mg, 371 μ mole) e ácido piridin-4-ilborónico (68,4 mg, 557 μ mole), em dioxano (4 mL) e uma solução saturada de carbonato de sódio (1 mL), depois adicionou-se cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II)/dppf (15,2 mg, 18,6 μ mole) e fez-se o refluxo da mistura resultante, durante 18 horas, em atmosfera de azoto. O dissolvente evaporou-se e diluiu-se o resíduo com acetato de etilo e lavou-se com água, separou-se a camada orgânica, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se. Aplicou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo/metanol a 2-5 %, para se obter (2-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (28 mg, 18,8 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 250 °C. EM: m/z = 403,0 (M+H⁺).

Exemplo 67

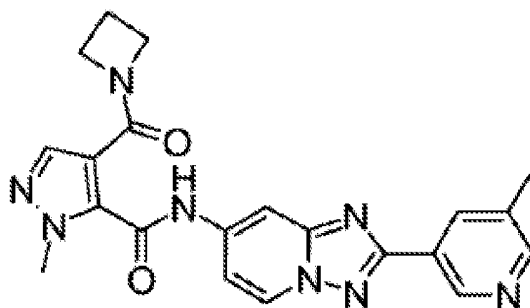
[2-(2-Metil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que o descrito no exemplo 66, utilizando 4-(azetidino-1-carbonil)-N-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (150 mg, 371 μ mole) e ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (76,2 mg, 557 μ mole) como materiais iniciais. Aplicou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo/metanol a 10 %, para se obter [2-(2-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (34 mg, 22,0 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 210-211 °C. EM: m/z = 417,4 (M+H⁺).

Exemplo 68

[2-(5-Metil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

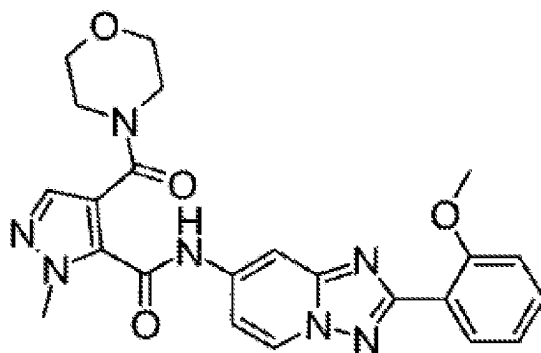


Preparou-se o produto da mesma maneira que o descrito no exemplo 66, utilizando 4-(azetidino-1-carbonil)-N-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (150 mg, 371 μ mole) e ácido 5-metilpiridin-3-ilborónico (76,2 mg, 557 μ mole) como materiais iniciais. Aplicou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 50 g de NH₂-gel de

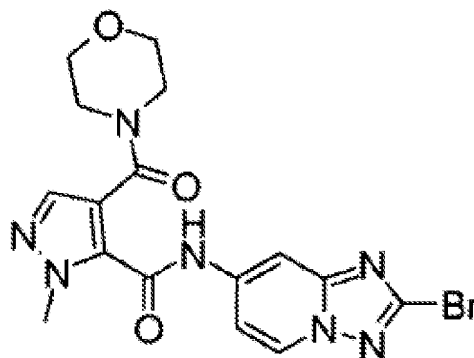
sílica, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 20-100 %, para se obter [2-(5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (90 mg, 19,4 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: 262-264 °C. EM: m/z = 417,3 (M+H⁺).

Exemplo 69

[2-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



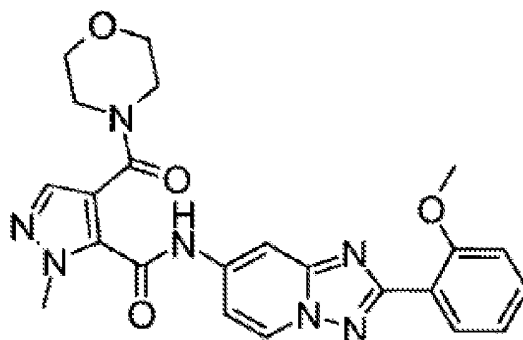
a) (2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura de ácido 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (238 mg, 652 μ mole),

morfolina (568 μL , 6,52 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 960 μL , 1,63 mmole) e N,N-diisopropiletilamina (333 μL , 1,96 mmole), em tetra-hidrofurano (20 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se *in vacuo*, para se obter (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (220 mg, 77,7 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 198-214 °C. EM: m/z = 434,2/436,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) [2-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

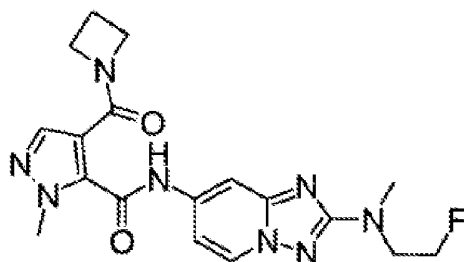


Preparou-se o produto da mesma maneira que o descrito no exemplo 66, utilizando N-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (200 mg, 461 μmole) e ácido 2-metoxifenilborónico (140 mg, 921 μmole) como materiais iniciais. Aplicou-se o material impuro em gel de sílica e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 20 g de gel de sílica, utilizando como eluente acetato de etilo/metanol a 10 %, para se obter [2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-

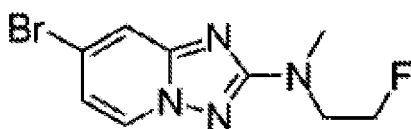
carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (109 mg, 51,3 %), sob a forma de uma espuma castanha clara. EM: m/z = 462,5 (M+H⁺).

Exemplo 70

{2-[(2-Fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



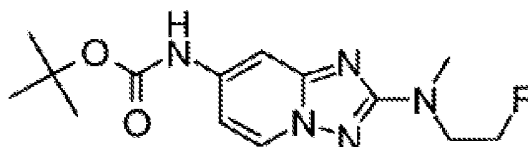
a) (7-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-(2-fluoro-etil)-metil-amina



A uma solução de 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (5 g, 18,05 mmole) e cloridrato de (2-fluoroetil)-metil-amina (20 g, 180,5 mmole), em etanol (30 mL), adicionou-se di-isopropiletilamina (47 mL, 270,75 mmole) e aqueceu-se a mistura reaccional, a 130 °C, num tubo selado, durante 84 horas. Concentrou-se a mistura reaccional a pressão reduzida, diluiu-se o resíduo resultante com diclorometano (100 mL). Lavou-se a camada orgânica com água (2 x 75 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o material impuro por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando como eluente metanol/diclorometano a 0,5 %, para se obter (7-bromo-[1,2,4]-

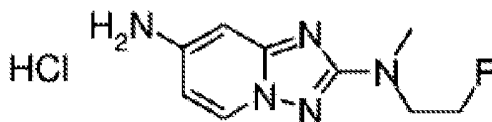
triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-(2-fluoro-etil)-metil-amina (1,7 g, 34,5 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. EM: m/z = 275,2 (M+H⁺).

b) Éster terc-butílico do ácido {2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-carbâmico



Preparou-se o produto da mesma maneira que o descrito no exemplo 65a, utilizando 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-(2-fluoro-etil)-metil-amina (0,710 g, 2,6 mmole) como material inicial. Eliminou-se os voláteis *in vacuo* e purificou-se directamente o resíduo impuro por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando como eluente metanol/diclorometano a 2 %, para se obter éster terc-butílico do ácido {2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-carbâmico (710 mg, 94,5 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: m/z = 310,4 (M+H⁺).

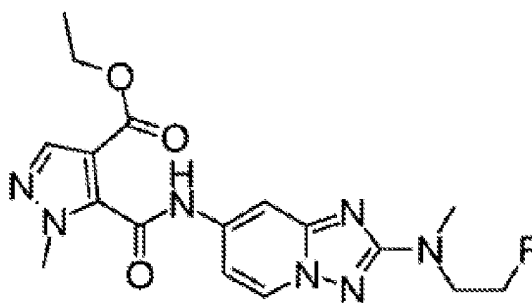
c) Cloridrato de N2-(2-fluoro-etil)-N2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,7-diamina



Agitou-se, a 25 °C, durante 16 h, uma mistura do éster terc-butílico do ácido {2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-carbâmico (1,7 g, 5,5 mmole) e ácido clorídrico, em dioxano (4 N, 39,2 mL, 156,7

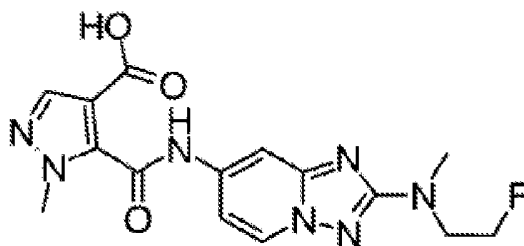
mmole). Eliminou-se os voláteis *in vacuo*, para se obter cloridrato de N2-(2-Fluoro-etil)-N2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,7-diamina, sob a forma de um sólido amarelo claro (1,3 g, 96,3 %). EM: m/z = 210,2 (M+H⁺).

d) Éster etílico do ácido 5-{2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



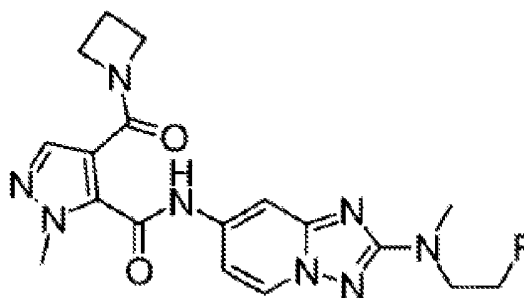
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 65c, utilizando cloridrato de N2-(2-fluoro-etil)-N2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,7-diamina (1,3 g, 5,3 mmole) e éster 4-etílico do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (1,08 g, 5,45 mmole) como materiais iniciais. O dissolvente evaporou-se e triturou-se o óleo amarelado resultante com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se, 4 vezes, com água e secou-se *in vacuo*, para se obter éster etílico do ácido 5-{2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,57 g, 76,2 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: m/z = 390,5 (M+H⁺).

e) Ácido 5-{2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Agitou-se, durante 2,5 horas, a 50 °C, uma solução do éster etílico do ácido 5-{2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (2,5 g, 6,42 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (534 mg, 12,84 mmole), numa mistura de metanol (40 mL) e água (10 mL). O dissolvente evaporou-se e dissolveu-se o resíduo numa pequena quantidade de água. Depois acidificou-se para pH ~3 utilizando uma solução aquosa de HCl 2 N. Filtrou-se a massa sólida resultante, lavou-se sequencialmente com água (10 mL), hexano (2 x 10 mL), diclorometano (2 x 15 mL) e, finalmente, com metanol (2 x 15 mL) e secou-se em vácuo, para se obter ácido 5-{2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (2,09 g, 88,8 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. EM: m/z = 362,4 (M+H⁺).

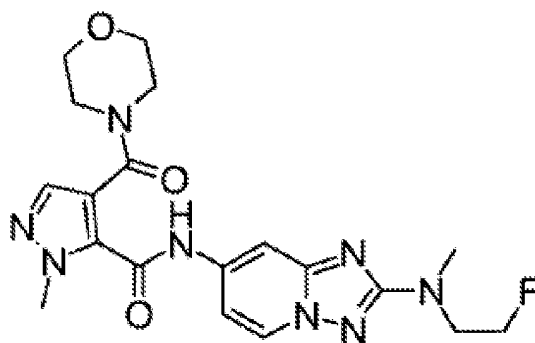
f) {2-[(2-Fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Agitou-se, durante 18 horas, a 25 °C, uma mistura do ácido 5-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 µmole), azetidina (74,6 µL, 1,11 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 408 µL, 692 µmole), em tetra-hidrofurano (5 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se *in vacuo*, para se obter {2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (93 mg, 83,9 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 236-237 °C. EM: m/z = 401,1 (M+H⁺).

Exemplo 71

{2-[(2-Fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

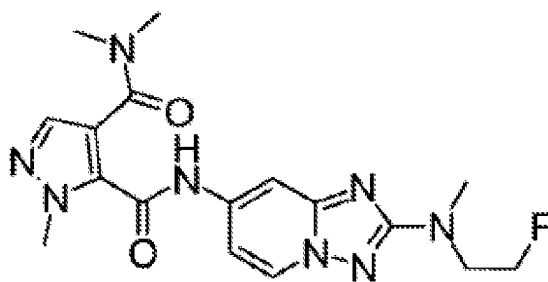


Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura do ácido 5-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 µmole), morfolina (121 µL, 1,38 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 408 µL, 692 µmole), em tetra-hidrofurano (5,00 mL). O dissolvente

evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio, a 5 °C. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se *in vacuo*, para se obter {2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 83,9 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 144-145 °C. EM: m/z = 431,0 (M+H⁺).

Exemplo 72

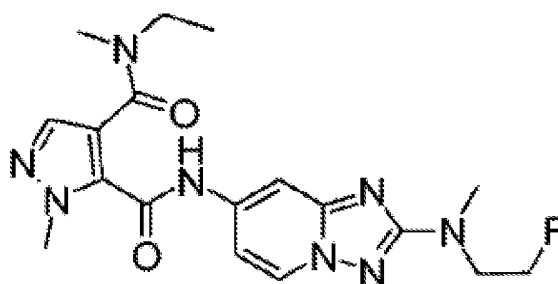
3-({2-[(2-Fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Agitou-se, a 25 °C, durante 18 horas, uma mistura do ácido 5-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 µmole), cloridrato de dimetilamina (113 mg, 1,38 mmole), N,N-di-isopropiletilamina (377 µL, 2,21 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 408 µL, 692 µmole), em tetra-hidrofurano (5,00 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se *in vacuo*, para se obter 3-({2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (96 mg, 89,3 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 203-204 °C. EM: m/z = 389,1 (M+H⁺).

Exemplo 73

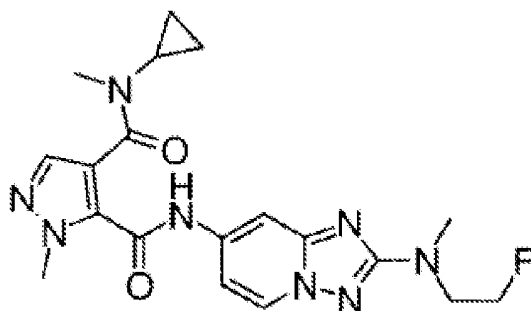
3-({2-[(2-Fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-7-il}-amida) da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Agitou-se, a 25 °C, durante 18 horas, uma mistura do ácido 5-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 µmole), N-metiletanamina (81,8 mg, 1,38 mmole), N,N-di-isopropiletilamina (235 µL, 1,38 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 408 µL, 692 µmole), em tetra-hidrofurano (5,00 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se *in vacuo*, para se obter 3-({2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (90 mg, 80,8 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 145-147 °C. EM: m/z = 403,3 (M+H⁺).

Exemplo 74

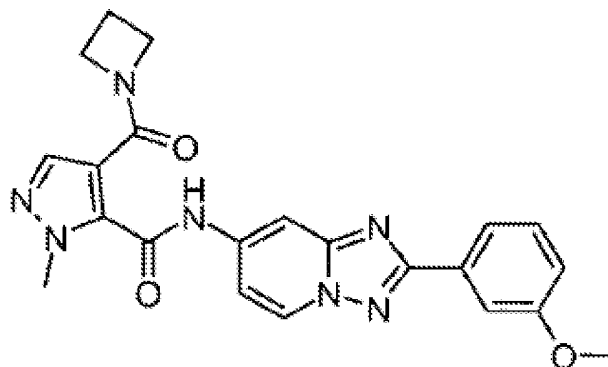
3-({2-[(2-Fluoroetil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-7-il}-amida) da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



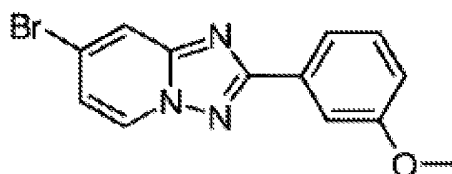
Agitou-se, a 25 °C, durante 18 horas, uma mistura do ácido 5-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 µmole), N-metilciclopropan-amina (19,7 mg, 277 µmole), N,N-di-isopropiletilamina (235 µL, 1,38 mmole) e anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 408 µL, 692 µmole), em tetra-hidrofurano (5,00 mL). O dissolvente evaporou-se, triturou-se o resíduo com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio, a 0 °C. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se *in vacuo*, para se obter 3-((2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida) da 4-(ciclopropilmetil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (87 mg, 75,9 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 148-1 °C. EM: m/z = 415,0 (M+H⁺).

Exemplo 75

[2-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

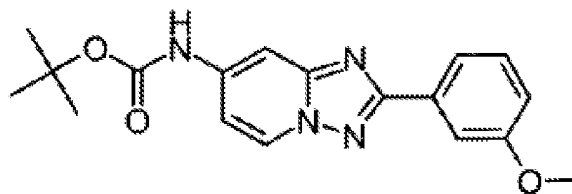


- a) 7-Bromo-2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



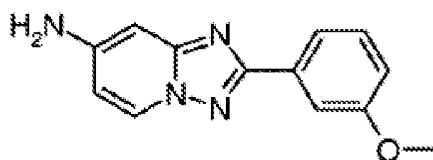
A uma solução de 2,4,6-trimetil-benzeno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromo-piridínio (exemplo 1, etapa a) (8 g, 20,7 mmole), em piridina (50 mL), adicionou-se cloreto de 3-metoxi-benzoílo (6 mL, 41,3 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional, a 85 °C, durante 3 h. Eliminou-se os voláteis em vácuo e diluiu-se o resíduo resultante com EtOAc (300 mL). Lavou-se a camada orgânica, sucessivamente, com água (2 x 250 mL) e salmoura (100 mL), secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se em vácuo. Purificou-se o material impuro assim obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (EtOAc/hexano a 10-15 %), para se obter 7-bromo-2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (8 g, quant.), sob a forma de um sólido branco. CL-EM: m/z = 303,8 [M+H]⁺.

- b) Éster terc-butílico do ácido [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico



Desgaseificou-se com árgon, durante 20 min, a 25 °C, uma solução de 7-bromo-2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (5,0 g, 16,4 mmole), carbamato de terc-butilo (2,88 g, 24,7 mmole) e carbonato de césio (10,6 g, 32,9 mmole), em dioxano (85 mL). Adicionou-se a esta solução tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (3,0 g, 3,28 mmole) e xantfos (3,8 g, 6,57 mmole) e desgaseificou-se, novamente, a mistura resultante com árgon, durante mais 20 min. Aqueceu-se a mistura reaccional, a 100 °C, em atmosfera de árgon, durante 16 h. Diluiu-se a mistura reaccional com EtOAc (500 mL). Lavou-se a camada orgânica, sucessivamente, com água (2 x 250 mL) e salmoura (100 mL), secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se, e evaporou-se em vácuo. Purificou-se o material impuro assim obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (EtOAc/hexano a 20-40 %), para se obter éster terc-butílico do ácido [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico (2,8 g, 51 %), sob a forma de um sólido amarelo. CL-EM: m/z = 341 [M+H]⁺.

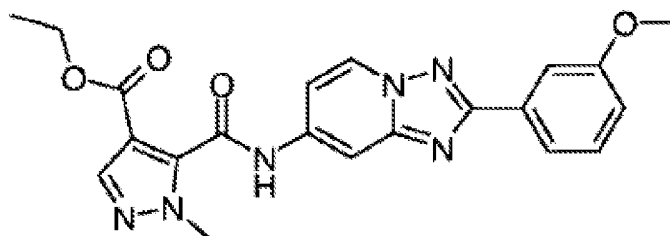
c) 2-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-
amina



A uma solução do éster terc-butílico do ácido [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico (5,5 g, 16,2 mmole), em DCM (100 mL), adicionou-se uma

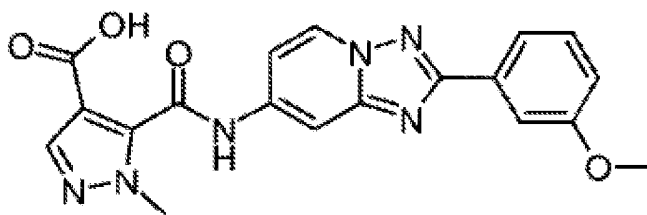
solução de HCl, em dioxano (4 N, 20 mL). Agitou-se a mistura reaccional resultante, a 25 °C, durante 16 h. Eliminou-se os voláteis em vácuo e secou-se o resíduo resultante em vácuo, para se obter 2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (5 g, quant.), sob a forma de um sólido amarelo claro. CL-EM: m/z = 241,0 [M+H]⁺.

d) Éster etílico do ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



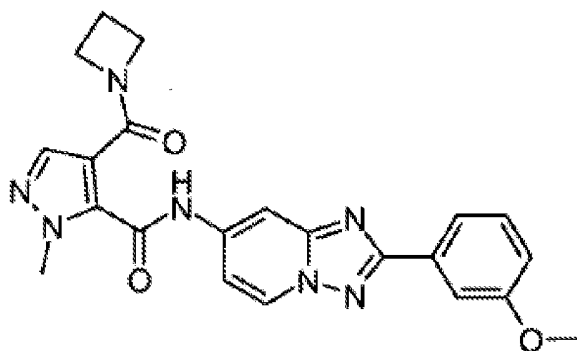
A uma solução do éster 4-etílico do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (8,0 g, 40,4 mmole), em DMF (120 mL), adicionou-se HATU (34 g, 88,9 mmole), 2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (10,6 g, 44,4 mmole) e DIPEA (30 mL, 161,1 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura reaccional, a 25 °C, durante 16 h. Diluiu-se a mistura reaccional com água. Filtrou-se o precipitado sólido resultante, lavou-se com água, secou-se azeotropicamente com tolueno, seguido de vácuo, para se obter éster etílico do ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, sob a forma de um sólido branco (7,8 g, 56 %). CL-EM: m/z = 421,2 [M+H]⁺.

e) Ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



A uma solução do éster etílico do ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (3,5 g, 8,33 mmole), numa mistura de THF (20 mL), MeOH (14 mL) e água (7 mL), adicionou-se LiOH x H₂O (1,0 g, 25,0 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura reaccional, a 25 °C, durante 4 h. Eliminaram-se os dissolventes em vácuo e diluiu-se o material impuro resultante com água (150 mL). Lavou-se a camada aquosa com éter (2 x 100 mL), arrefeceu-se para 0 °C e acidificou-se, lentamente (pH 5), com uma solução aquosa de HCl 1 N, sob agitação. Filtrou-se o precipitado sólido resultante e secou-se em vácuo, para se obter ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, sob a forma de um sólido branco (5,9 g, impuro, quant.). CL-EM: m/z = 393,0 [M+H]⁺.

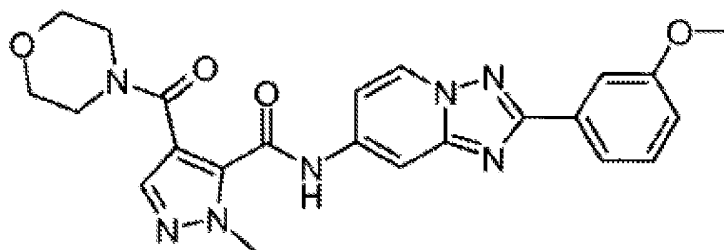
f) [2-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



A uma solução do ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (4,0 g, 10,2 mmole), em DMF (50 mL), adicionou-se HATU (8,5 g, 22 mmole), cloridrato de azetidina (1,05 g, 93,5 mmole) e DIPEA (7,5 mL, 40 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura reaccional resultante, a 25 °C, durante 16 h. Diluiu-se a mistura com água (100 mL) e agitou-se, durante 15 min. Filtrou-se o precipitado sólido resultante, lavou-se, cuidadosamente, com água, e secou-se azeotropicamente com tolueno, seguida por vácuo, para se obter [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, sob a forma de um sólido esbranquiçado (1,9 g, 44 %). CL-EM: m/z = 432,4 [M+H]⁺.

Exemplo 76

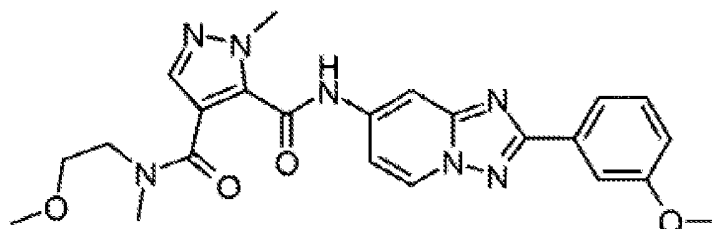
[2-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 75, partindo do ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo 75, etapa e) (1,0 g, 2,55 mmole) e morfolina (245 µL, 2,80 mmole). Sólido esbranquiçado (937 mg, 80 %). CL-EM: m/z = 462,6 [M+H]⁺.

Exemplo 77

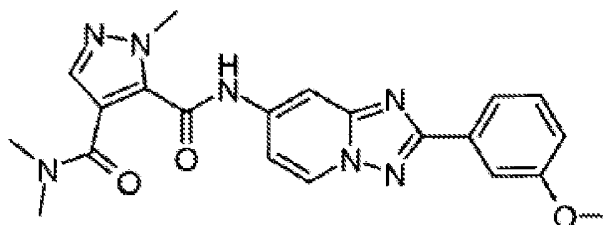
3-{[2-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 75, partindo do ácido 5-[2-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo 75, etapa e) (600 mg, 1,53 mmole) e (2-metoxi-etil)-metilamina (180 μ L, 1,68 mmole). Sólido castanho (35 mg, 5 %). CL-EM: m/z = 464,2 [M+H]⁺.

Exemplo 78

3-{[2-(3-Metoxifenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

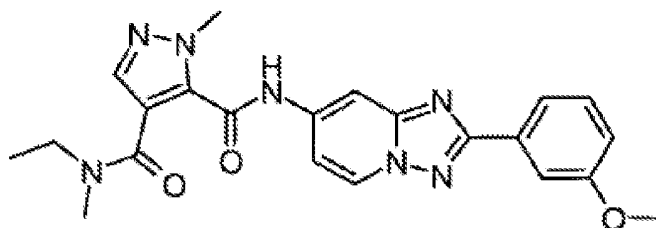


Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 75, partindo do ácido 5-[2-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo 75, etapa e) (600 mg, 1,53

mmole) e cloridrato de dimetilamina (137 mg, 1,68 mmole). Sólido branco (125 mg, 19 %). CL-EM: m/z = 420,2 [M+H]⁺.

Exemplo 79

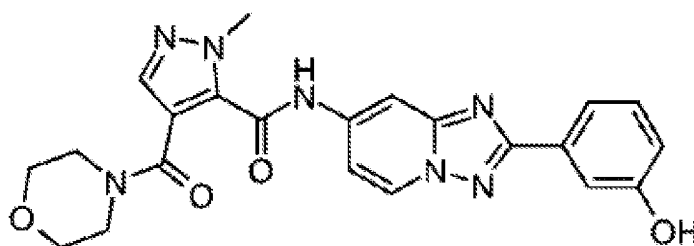
3-{[2-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 75, partindo do ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo 75, etapa e) (600 mg, 1,53 mmole) e N-etilmetilamina (146 µL, 1,68 mmole). Sólido branco (50 mg, 7 %). CL-EM: m/z = 434,2 [M+H]⁺.

Exemplo 80

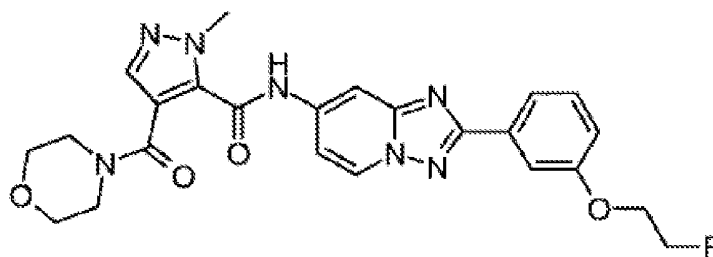
[2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



A uma solução da [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (exemplo 75) (2,7 g, 5,86 mmole), em DCM (50 mL), adicionou-se uma solução de tribrometo de boro, em DCM (solução 1 M, 15 mL, 14,6 mmole), a 25 °C. Agitou-se a mistura reaccional, a 25 °C, durante 4 h, em atmosfera de azoto. Diluiu-se a mistura com água (100 mL) e agitou-se, durante 15 min. Filtrou-se o precipitado sólido resultante, lavou-se, exaustivamente, com água e secou-se, azeotropicamente, com tolueno (3 x 100 mL), para se obter [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico, sob a forma de um sólido esbranquiçado (2,5 g, 96 %). CL-EM: m/z = 448,4 [M+H]⁺.

Exemplo 81

{2-[3-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

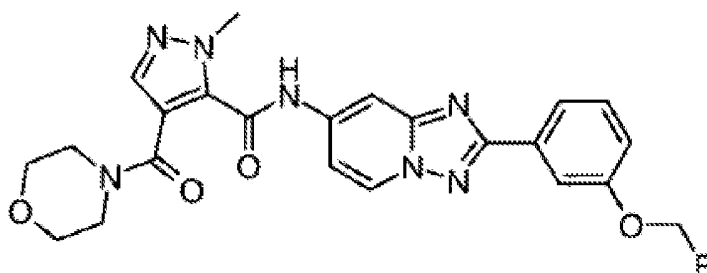


A uma solução da [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (exemplo 80) (350 mg, 0,782 mmole), em DMF (5 mL), adicionou-se 1-bromo-2-fluoroetano (250 mg, 1,96 mmole) e K₂CO₃ (108 mg, 0,782 mmole). Agitou-se a mistura reaccional, a 60 °C, durante 16 h. Diluiu-se a mistura reaccional com EtOAc (30 mL) e lavou-

se com água (2 x 10 mL) e salmoura (15 mL). Secou-se a camada orgânica com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se em vácuo. Purificou-se o material impuro assim obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (MeOH/DCM a 5 %), para se obter {2-[3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico, sob a forma de um sólido esbranquiçado (90 mg, 23 %). CL-EM: m/z = 494,2 [M+H]⁺.

Exemplo 82

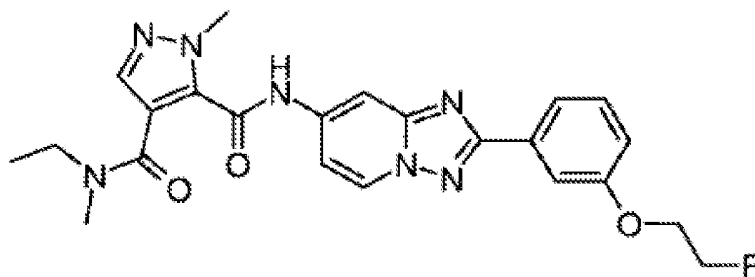
[2-(3-Fluorometoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



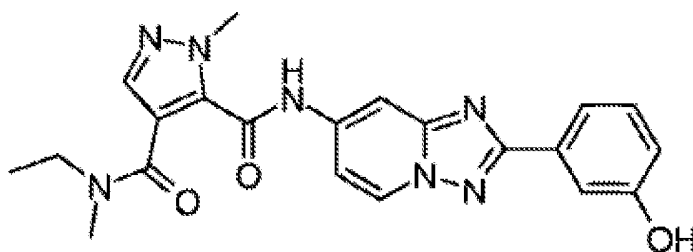
Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 81, partindo da [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (exemplo 80) (250 mg, 0,559 mmole) e éster fluorometílico do ácido tolueno-4-sulfônico (171 mg, 0,838 mmole). Sólido branco (10 mg, 4 %). CL-EM: m/z = 480,4 [M+H]⁺.

Exemplo 83

3-({2-[3-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

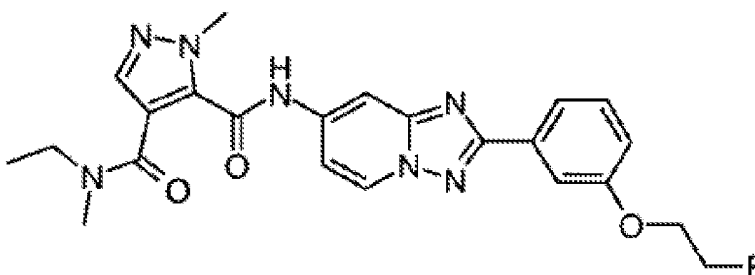


- a) 3-([2-(3-Hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida) da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 80, partindo de 3-([2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida) da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (exemplo 79) (1,1 g, 2,54 mmole). Sólido branco (210 mg, 20 %). CL-EM: $m/z = 419,8 [M+H]^+$.

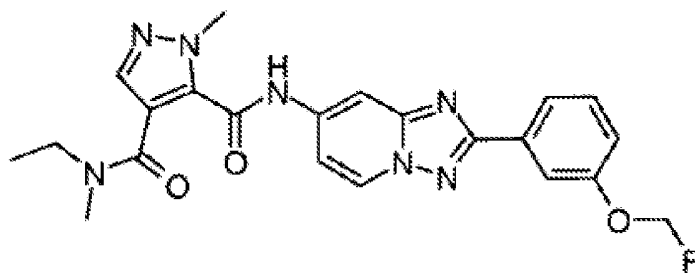
- b) 3-([2-[3-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida) da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 81 partindo da 3-{{2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (exemplo 83, etapa a) (210 mg, 0,501 mmole) e 1-bromo-2-fluoroetano (96 mg, 0,751 mmole). Sólido branco (30 mg, 12 %). CL-EM: m/z = 466,2 [M+H]⁺.

Exemplo 84

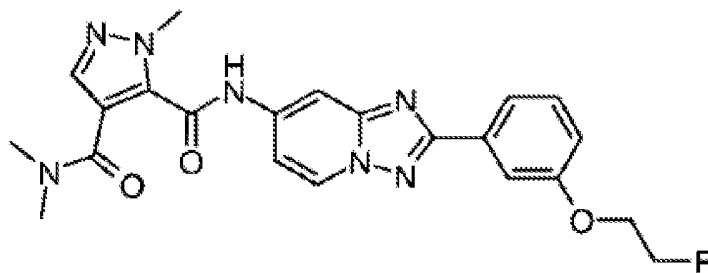
3-{{2-(3-Fluorometoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



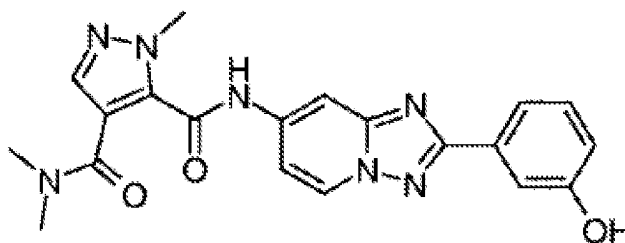
Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 81, partindo da 3-{{2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (exemplo 83, etapa a) (210 mg, 0,501 mmole) e éster fluorometílico do ácido tolueno-4-sulfônico (182 mg, 0,894 mmole). Sólido branco (15 mg, 5 %). CL-EM: m/z = 451,8 [M+H]⁺.

Exemplo 85

3-{{2-[3-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

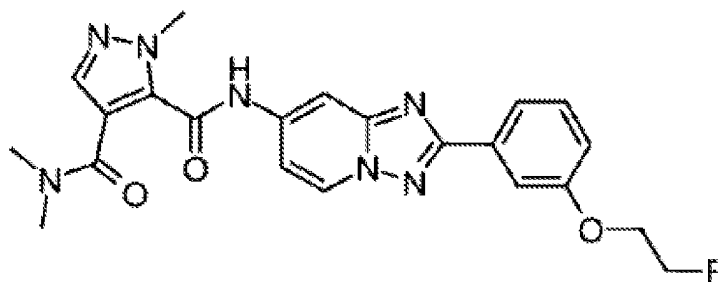


- a) 3-{{2-(3-Hidroxi-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 80, partindo da 3-{{2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (exemplo 78) (1,0 g, 2,39 mmole). Sólido branco (600 mg, 62 %). CL-EM: m/z = 406,2 [M+H]⁺.

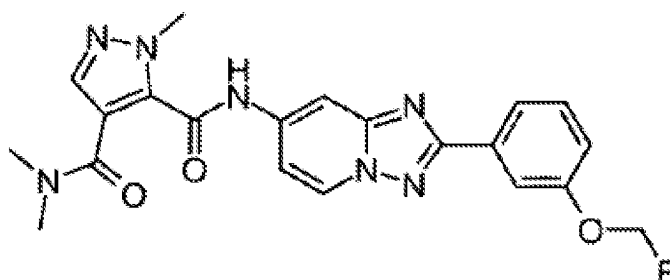
- b) 3-((2-[[3-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida) da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 81, partindo da 3-{{2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (500 mg, 1,23 mmole) e 1-bromo-2-fluoroetano (480 mg, 1,85 mmole). Sólido branco (130 mg, 23 %). CL-EM: m/z = 452,0 [M+H]⁺.

Exemplo 86

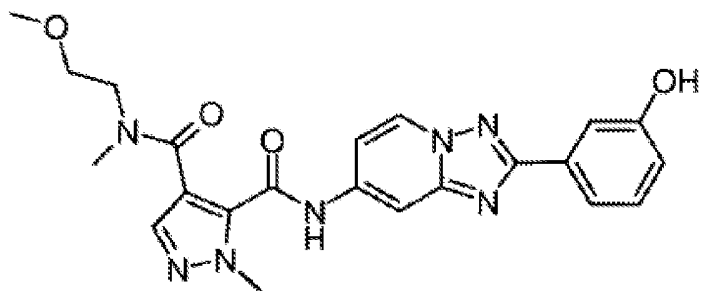
3-{{2-(3-Fluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



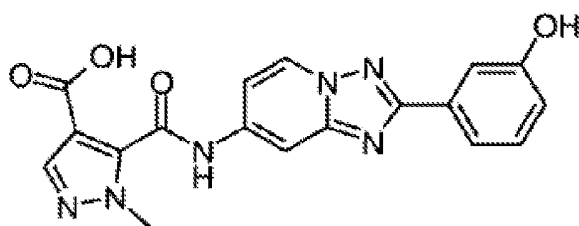
Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 81, partindo da 3-{{2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (exemplo 85, etapa a) (500 mg, 1,23 mmole) e éster fluorometílico do ácido tolueno-4-sulfônico. Sólido branco (25 mg, 9 %). CL-EM: m/z = 438,2 [M+H]⁺.

Exemplo 87

4-[(2-Metoxi-etil)-metil-amida] da 3-{{2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

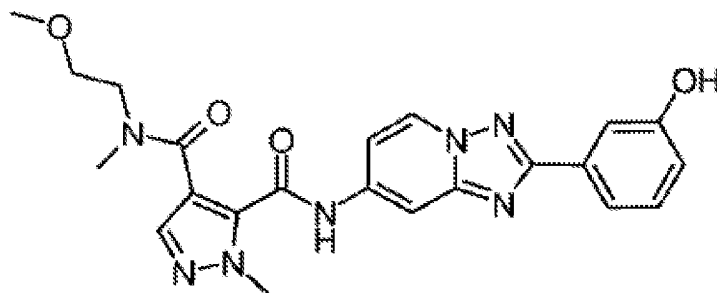


- a) Ácido 5-[2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 80, partindo do ácido 5-[2-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo 75, etapa e) (500 mg, 1,27 mmole). Sólido esbranquiçado (450 mg, 93 %). CL-EM: m/z = 379,4 [M+H]⁺.

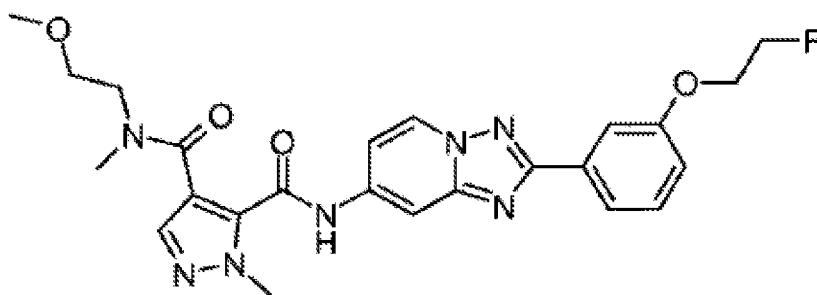
- b) 4-[(2-Metoxi-etil)-metil-amida] da 3-{[2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 75, etapa f, partindo do ácido 5-[2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (425 mg, 1,12 mmole) e (2-metoxi-etil)-metilamina (150 μ L, 1,34 mmole). Sólido castanho (400 mg, 79 %). CL-EM: m/z = 449,6 [M+H]⁺.

Exemplo 88

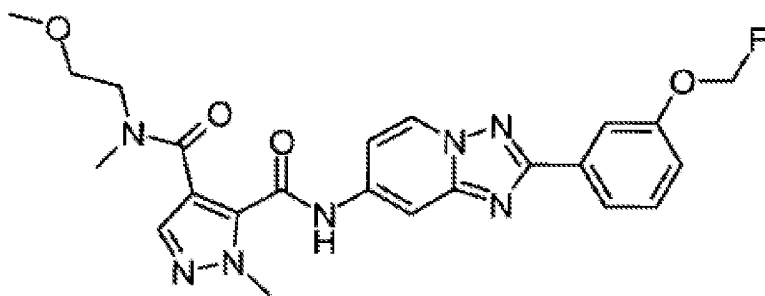
4-[(2-Metoxi-etil)-metil-amida] da 3-({2-[3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 81, partindo da 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] da 3-{{2-[3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (exemplo 87) (150 mg, 0,333 mmole) e 1-bromo-2-fluoroetano (42 mg, 0,333 mmole). Sólido esbranquiçado (40 mg, 24 %). CL-EM: m/z = 496,2 [M+H]⁺.

Exemplo 89

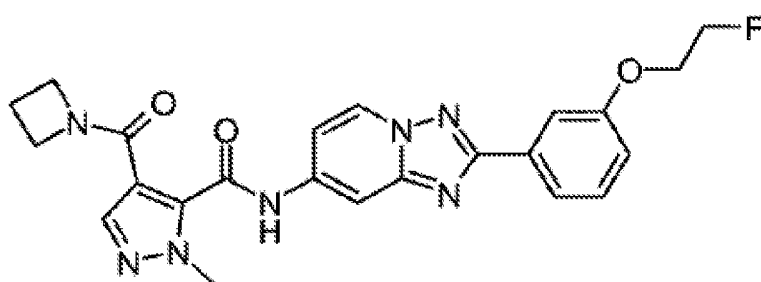
4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] da 3-{{2-[3-(2-fluorometoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



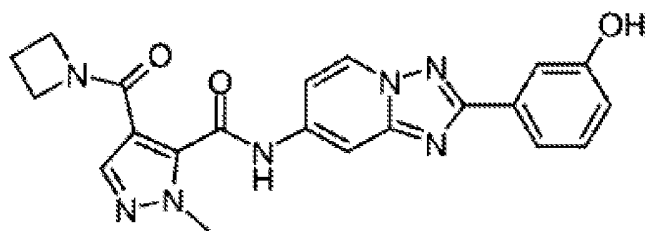
Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 81, partindo de 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] da 3-{{2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (exemplo 87) (400 mg, 0,668 mmole) e éster fluorometílico do ácido tolueno-4-sulfónico (186 mg, 0,668 mmole). Sólido esbranquiçado (20 mg, 5 %). CL-EM: m/z = 482,2 [M+H]⁺.

Exemplo 90

{2-[3-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

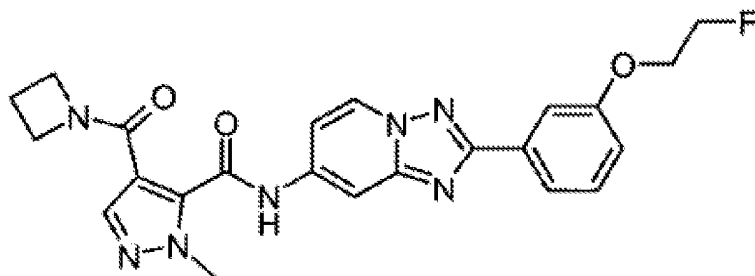


a) [2-(3-Hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 75, etapa f, partindo do ácido 5-[2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo 87, etapa a) (1,5 g, 3,97 mmole) e cloridrato de azetidina (556 mg, 5,95 mmole). Sólido castanho (1,0 g, 60 %). CL-EM: $m/z = 418,2 [M+H]^+$.

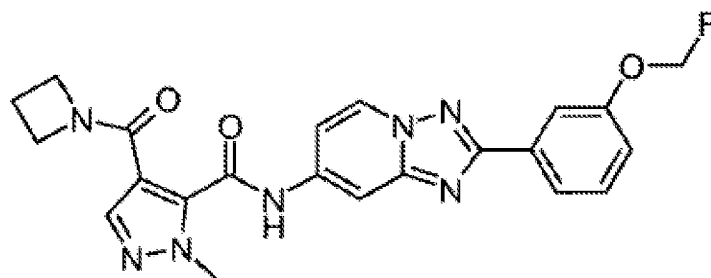
b) {2-[3-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 81, partindo da [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (750 mg, 1,80 mmole) e 1-bromo-2-fluoroetano (228 mg, 1,80 mmole). Sólido esbranquiçado (40 mg, 5 %). CL-EM: $m/z = 464,4 [M+H]^+$.

Exemplo 91

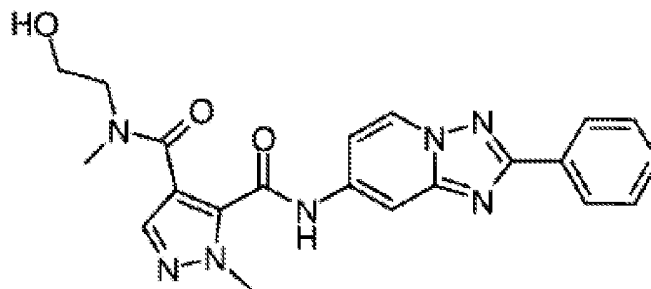
[2-(3-Fluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



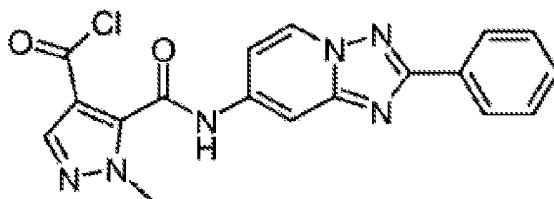
Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 81, partindo da [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (exemplo 90, etapa a) (260 mg, 0,623 mmole) e éster fluorometílico do ácido tolueno-4-sulfônico (127 mg, 0,623 mmole). Sólido esbranquiçado (50 mg, 18 %). CL-EM: $m/z = 450,4 [M+H]^+$.

Exemplo 92

3-[(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

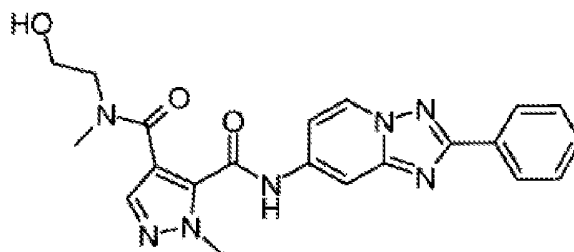


- a) Cloreto de 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonilo



Combinou-se ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo 2) (2,0 g, 5,52 mmole), com CH_2Cl_2 (54,4 mL) e DMF (272 μL), para se obter uma suspensão branca. Depois de se arrefecer para 0 °C, adicionou-se dicloreto de oxalilo (1,87 mL, 22,1 mmole) e agitou-se a mistura reaccional, a 0 °C, durante 15 min e depois à TA, durante 3 h. Concentrou-se a mistura em vácuo e secou-se o sólido branco obtido, durante a noite, sob VF. Utilizou-se o material impuro na etapa seguinte sem mais purificação.

- b) 3-[(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

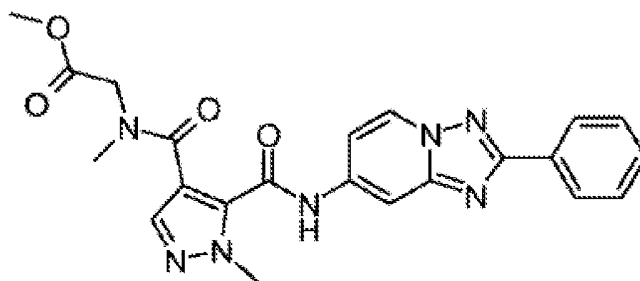


Combinou-se o cloreto de 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonilo (2,1 g, 5,51 mmole), com CH_2Cl_2 (40,0 mL), para se obter uma suspensão branca. Depois de se arrefecer para 0 °C, adicionou-se, gota-a-gota, 2-(metilamino)etanol (2,07 g, 2,21

mL, 27,6 mmole) e obteve-se uma solução amarela clara. Passados 10 min, a 0 °C, continuou-se a agitação, à TA. Passadas 2 h, adicionou-se CH₂Cl₂ e filtrou-se a suspensão. Obteve-se o produto puro (553 mg, 24 %) por recristalização em EtOH. Sólido branco. EM: m/z = 420,2 [M+H]⁺.

Exemplo 93

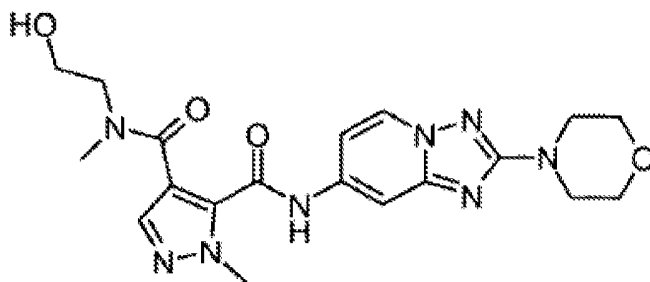
Éster metílico do ácido {metil-[1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-acético



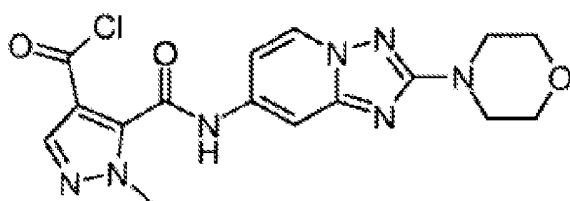
Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 92, partindo do cloreto de 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonilo (exemplo 92, etapa a) (263 mg, 691 μmole) e cloridrato de 2-(metilamino)acetato de metilo (482 mg, 3,45 mmole). Adicionou-se mais TEA (349 mg, 481 μL) à mistura reaccional. Isolou-se o produto final sob a forma de um sólido branco (146 mg, 46 %). EM: m/z = 448,2 [M+H]⁺.

Exemplo 94

3-[(2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

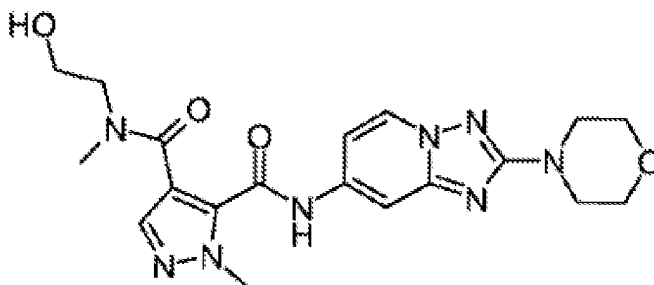


- a) Cloreto de 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonilo



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 92, etapa a, partindo do ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo 29, etapa a) (250 mg, 673 μ mole). Utilizou-se o material impuro na etapa seguinte sem mais purificação.

- b) 3-[(2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

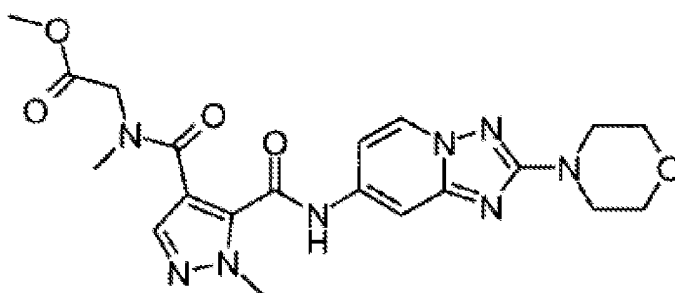


Combinou-se cloreto de 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonilo

(262 mg, 672 μ mole), com CH_2Cl_2 (10 mL), para se obter uma suspensão castanha clara. Adicionou-se, gota-a-gota, 2-(metilamino)etanol (252 mg, 3,36 mmole), à TA e obteve-se uma solução amarela clara. Agitou-se esta solução, durante a noite, à TA. Recolheu-se o produto precipitado por filtração e purificou-se por CLAR, para se obter 101 mg (35 %) de um sólido branco. EM: $m/z = 429,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 95

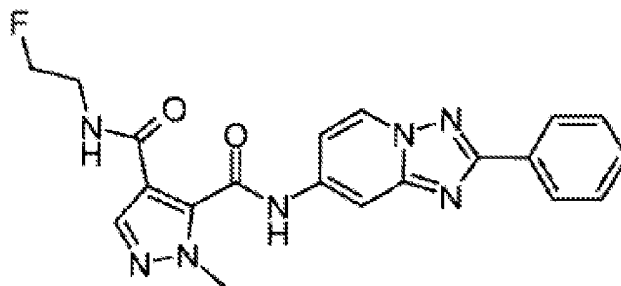
Éster metílico do ácido {metil-[1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-acético



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 93, partindo do cloreto de 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonilo (exemplo 94, etapa a) (250 mg, 641 μ mole). Sólido branco (107 mg, 34 %). EM: $m/z = 457,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 96

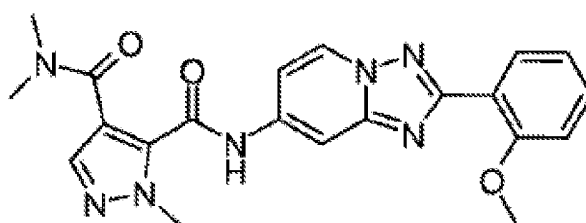
3-[(2-Fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-[(2-fluoro-etil)-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



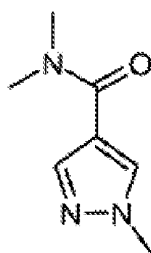
Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 93, partindo do cloreto de 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonilo (exemplo 92, etapa a) (116 mg, 305 μ mole) e cloridrato de 2-fluoroetanamina (152 mg, 1,52 mmole). Sólido esbranquiçado (85 mg, 68 %). EM: $m/z = 408,3 [M+H]^+$.

Exemplo 97

3-{{2-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

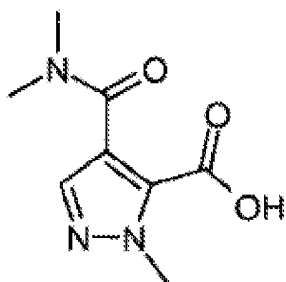


a) Dimetilamida do ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Combinou-se ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 7,93 mmole), com DMF (10,0 mL), para se obter uma solução amarela clara. Adicionou-se trietilamina (3,3 mL, 23,8 mmole) e tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio (2,8 g, 8,72 mmole). Manteve-se a mistura reaccional, em atmosfera de argon e agitou-se, durante 1 h, à TA. Depois adicionou-se cloridrato de dimetilamina (679 mg, 8,33 mmole). Agitou-se a mistura reaccional, durante a noite. O dissolvente evaporou-se e o resíduo foi absorvido em sílica gel e fez-se uma cromatografia (cartucho de gel de sílica e amina, CH₂Cl₂). Secou-se o óleo castanho resultante, em VF, durante a noite. Rendimento: 1,16 g (96 %). Óleo castanho. EM: m/z = 154,1 [M+H]⁺.

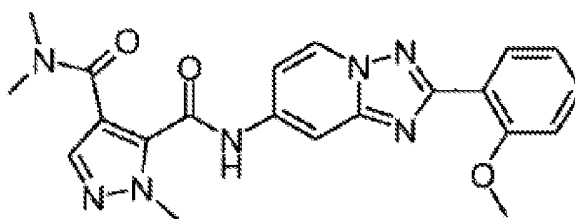
b) Ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Adicionou-se uma solução amarela clara de dimetilamida do ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (898 mg, 5,86 mmole) a um frasco de 50 mL com três tubuladoras, em atmosfera de argon, em THF (25,1 mL). Adicionou-se 1,1,4,7,7-pentametildietilenotriamina (1,35 mL, 6,45 mmole) e arrefeceu-se a mistura reaccional para -75 °C. Adicionou-se, gota-a-gota, terc-butil-lítio (1,6 M em pentano, 5,5 mL, 8,79 mmole). Agitou-se a mistura reaccional, durante 30 min, a -75 °C. Depois retirou-se o banho de gelo, adicionou-se um excesso de gelo seco e agitou-se a mistura reaccional,

durante 2,5 h. Diluiu-se a solução amarela com 30 mL de H₂O e extraiu-se com CH₂Cl₂ (2 x 30 mL), para eliminar as impurezas. Acidificou-se a camada aquosa com 15 mL de HCl 1 N (pH = 1) e extraiu-se com CH₂Cl₂ (4 x 40 mL). Secou-se a camada orgânica com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se para se obter o produto, sob a forma de um sólido vermelho claro (833 mg, 72 %). EM: m/z = 196,1 [M-H]⁻.

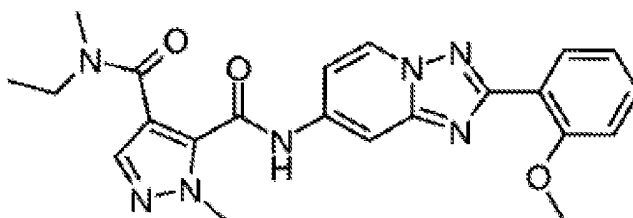
c) 3-{{2-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



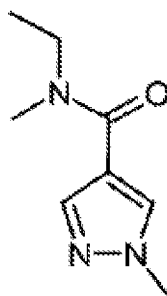
A uma solução agitada do ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,76 mmole), em THF anidro (10 mL), adicionou-se, à TA, 2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (110 mg, 0,46 mmole) (exemplo 102, etapa c), seguido de DIPEA (anidra, 0,505 mL, 3,05 mmole) e anidrido propil-fosfônico (a 50 % em acetato de etilo, 1,21 mL, 0,38 mmole). Depois, fez-se o refluxo da mistura reaccional, durante 15 h. Eliminou-se os voláteis a pressão reduzida, para se obter o produto impuro. Extraiu-se este material impuro com DCM e lavou-se a camada de DCM com salmoura, concentrou-se e purificou-se por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com MeOH em DCM a 2 %, seguido de lavagem com hexano, para se obter um sólido branco (150 mg, 47 %). CL-EM: m/z = 420,4 [M+H]⁺.

Exemplo 98

3-{[2-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

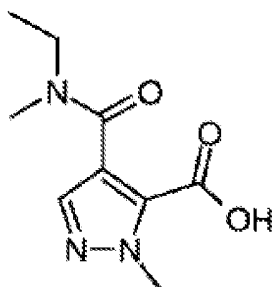


a) Etil-metil-amida do ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



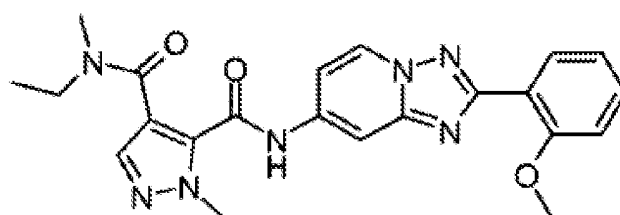
Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 97, etapa a, a partir do ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 7,93 mmole) e N-metiletanamina (715 μ L, 8,33 mmole). Rendimento: 995 mg (75 %). Sólido esbranquiçado. EM: $m/z = 168,1 [M+H]^+$.

b) Ácido 4-(etil-metil-carbamoil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 97, etapa b, partindo da etil-metil-amida do ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2,99 mmole). Rendimento: 519 mg (82 %). Sólido amarelo claro. EM: $m/z = 212,1 [M+H]^+$.

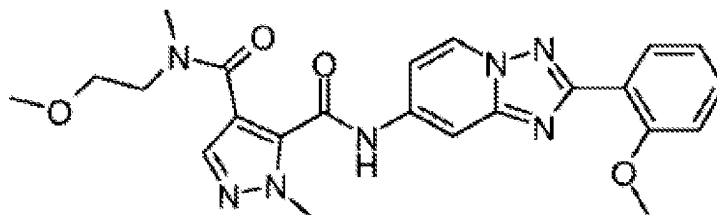
c) 3-{[2-(2-Metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



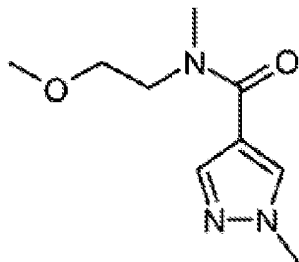
Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 97, etapa c, partindo do ácido 4-(etil-metil-carbamoil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,71 mmole) e 2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (102 mg, 0,43 mmole). Rendimento: 120 mg (39 %). Sólido esbranquiçado; CL-EM: $m/z = 434,2 [M+H]^+$.

Exemplo 99

3-{[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

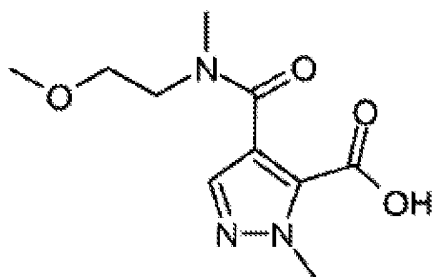


- a) (2-Metoxi-etil)-metil-amida do ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



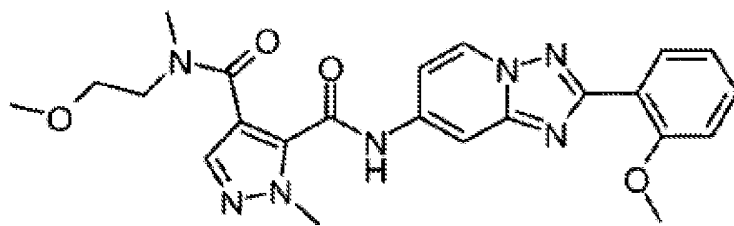
Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 97, etapa a, partindo do ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 3,96 mmole) e 2-metoxi-N-metiletanamina (389 mg, 4,36 mmole). Rendimento: 580 mg (74 %). Líquido incolor. EM: $m/z = 198,1 [M+H]^+$.

- b) Ácido 4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 97, etapa b, partindo da (2-metoxi-etil)-metil-amida do ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (550 mg, 2,79 mmole). Rendimento: 590 mg (88 %). Sólido ceroso incolor. EM: $m/z = 240,1 [M-H]^-$.

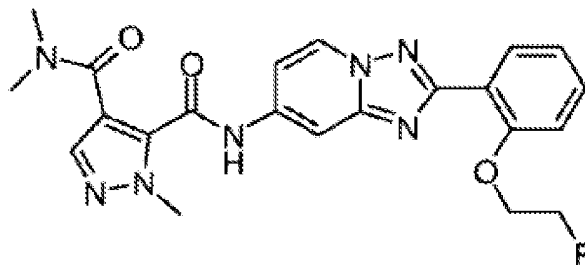
- c) 3-{[2-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



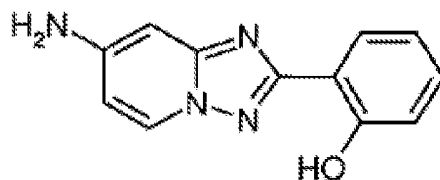
Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 97, etapa c, partindo do ácido 4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,62 mmole) e 2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (89 mg, 0,37 mmole). Rendimento: 84 mg (29 %). Sólido esbranquiçado. CL-EM: $m/z = 464,6$ $[M+H]^+$.

Exemplo 100

3-({2-[2-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



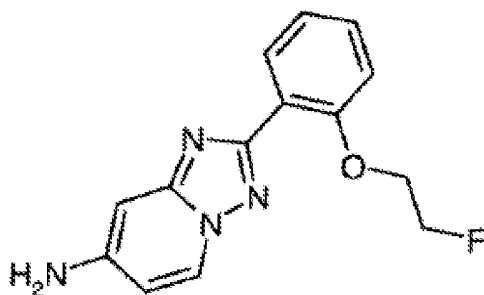
a) 2-(7-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-fenol



A uma solução de 2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (2,3 g, 9,6 mmole) (exemplo 102, etapa

c), em DCM (60 mL), adicionou-se uma solução de BBr₃ (1 M em DCM, 28,7 mL, 28,7 mmole). Deixou-se a mistura aquecer para 25 °C e agitou-se continuamente, durante 2 h. Eliminou-se os voláteis a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo impuro com DCM e lavou-se com uma solução aquosa de NaHCO₃. Lavou-se a camada orgânica com salmoura, secou-se com Na₂SO₄ e concentrou-se, para se obter o produto impuro, que se lavou com DCM em hexano a 10 %, para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido esbranquiçado (1,3 g, 60 %). CL-EM: m/z = 227,4 [M+H]⁺.

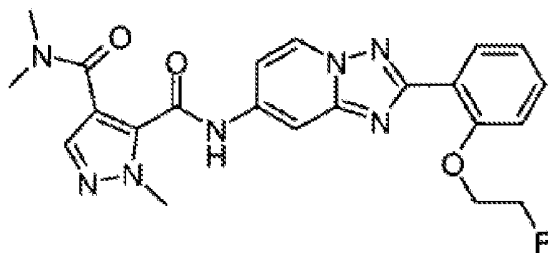
b) 2-[2-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



A uma solução de 2-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-fenol (250 mg, 1,10 mmole), em DMF anidro (6 mL), K₂CO₃ (611 mg, 4,42 mmole), adicionou-se azoto a uma pressão positiva e agitou-se a mistura, durante 20 min, à TA, num tubo selado. Adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de 1-fluoro-2-bromoetano (93 mg, 0,66 mmole), em DMF e aqueceu-se a mistura reaccional, durante 8 h, para 90 °C. Quando a reacção estava completa (monitorizada por CCF), arrefeceu-se a mistura, diluiu-se com água e extraiu-se com DCM. Secou-se a camada orgânica com Na₂SO₄ e concentrou-se a pressão reduzida, para se obter o produto impuro. A purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando como eluente MeOH em DCM a 2 %, originou o produto desejado (200

mg, 66 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. CL-EM: m/z = 273,2 [M+H]⁺.

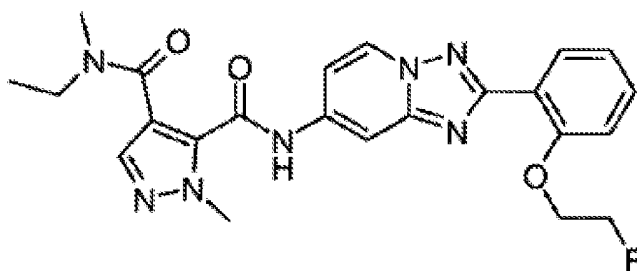
c) 3-({2-[2-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 97, etapa c, partindo de 2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (159 mg, 0,58 mmole) e do ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (exemplo 97, etapa b) (150 mg, 0,78 mmole). Rendimento: 135 mg (38 %). Sólido branco; CL-EM: m/z = 452,2 [M+H]⁺.

Exemplo 101

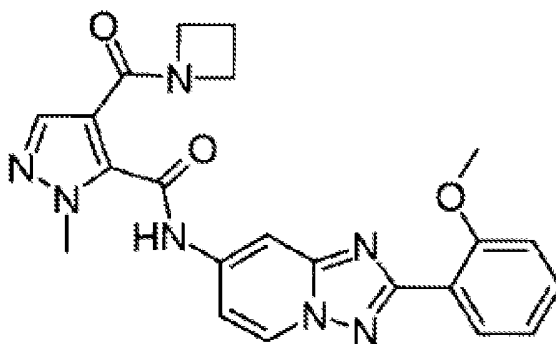
3-({2-[2-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



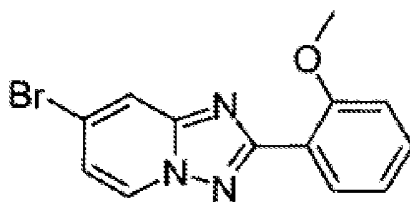
Preparou-se este composto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 100, partindo de 2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (126 mg, 0,46 mmole) e do ácido 4-(etil-metil-carbamoil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (exemplo 98, etapa b) (130 mg, 0,61 mmole). Rendimento: 142 mg (a 50 %). Sólido esbranquiçado; CL-EM: m/z = 466,2 [M+H]⁺.

Exemplo 102

[2-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



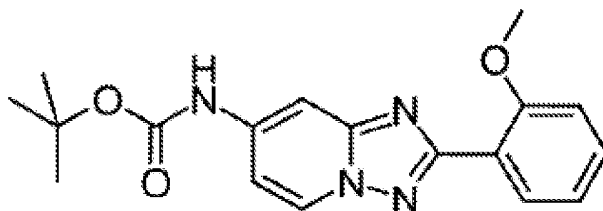
a) 7-bromo-2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1b, utilizando 2,4,6-trimetilbenzeno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridínio (2,2 g, 5,67 mmole) e cloreto de 2-metoxibenzoílo (1,52 mL, 11,3 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou 7-bromo-2-(2-metoxifenil)-

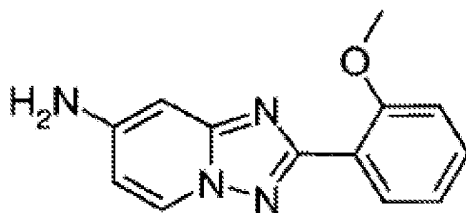
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (490 mg, 28,4 %), sob a forma de um sólido branco. EM: $m/z = 306,0$ ($M+H^+$).

b) Éster terc-butílico do ácido [2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1c, utilizando 7-bromo-2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (490 mg, 1,61 mmole) e carbamato de terc-butilo (350 mg, 2,99 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou éster terc-butílico do ácido [2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico (520 mg, 94,8 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 202,8 °C. EM: $m/z = 341,1$ ($M+H^+$).

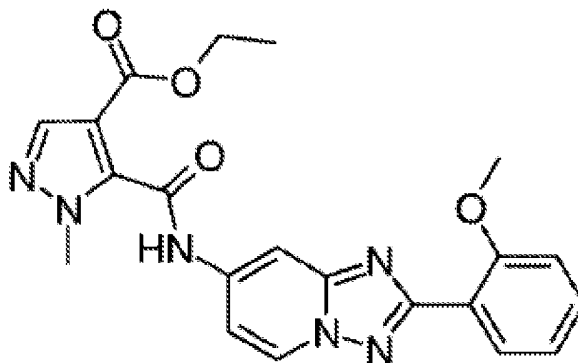
c) 2-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-amina



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1d, utilizando 2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (510 mg, 1,5 mmole) como material inicial. A reacção originou 2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (370 mg, 103

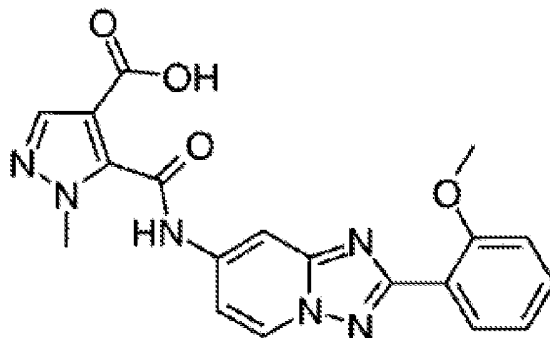
%), sob a forma de um espuma castanha clara. EM: $m/z = 241,1$ ($M+H^+$).

d) Éster etílico do ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



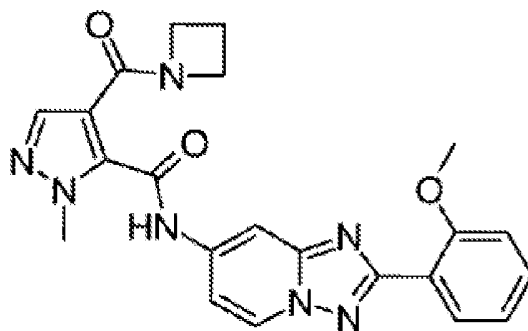
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 28, utilizando 2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (365 mg, 1,52 mmole) e ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (331 mg, 1,67 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou éster etílico do ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (410 mg, 64,2 %), sob a forma de um sólido branco. EM: $m/z = 421,1$ ($M+H^+$).

e) Ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 29a, utilizando 5-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 951 μ mole) como material inicial. A reacção originou ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (405 mg, 108 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: 283 °C. EM: m/z = 393,0 (M+H⁺).

f) [2-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

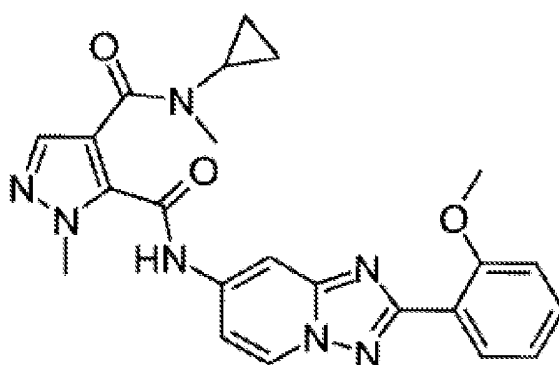


Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 191 μ mole) e azetidina (51,5 μ L, 765 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou [2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do

ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (36,6 mg, 44,4 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 258,1 °C. EM: m/z = 432,3 (M+H⁺).

Exemplo 103

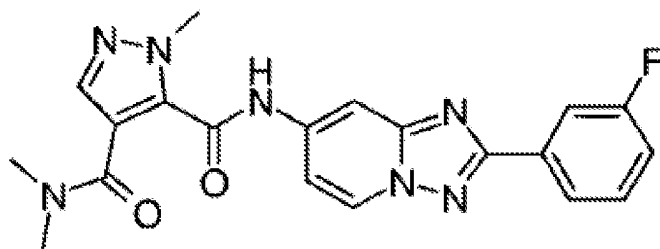
3-{[2-(2-Metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



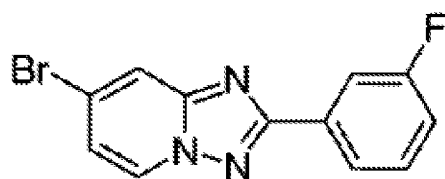
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 191 µmole) e N-metilciclopropanamina (54,4 mg, 765 µmole) como materiais iniciais. A reacção originou 3-{[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (35 mg, 41,1 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 239,2 °C. EM: m/z = 446,1 (M+H⁺).

Exemplo 104

3-{[2-(3-Fluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

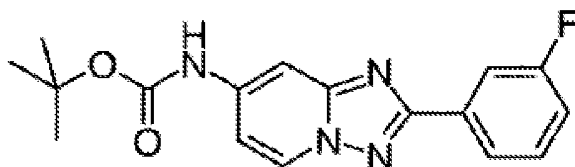


- a) 7-Bromo-2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1b, utilizando 2,4,6-trimetilbenzeno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridínio (2 g, 5,15 mmole) e cloreto de 3-fluorobenzoílo (1,24 mL, 10,3 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou 7-bromo-2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,067 g, 70,9 %), sob a forma de um sólido cor-de-rosa. P.f.: 186-188 °C. EM: m/z = 291,9/293,9 (M+H⁺).

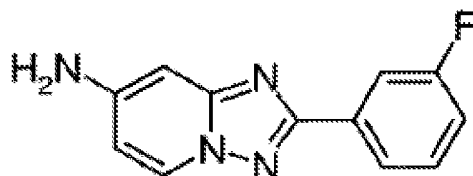
- c) Éster terc-butílico do ácido [2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1c, utilizando 7-bromo-2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1 g, 3,42 mmole) e carbamato de terc-butilo (481 mg, 4,11 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou éster terc-butílico do ácido 2-(3-fluoro-

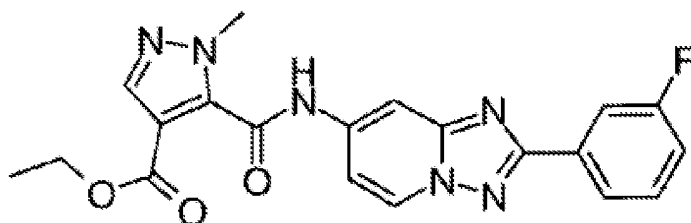
fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico (1,15 g, 102 %), sob a forma de uma espuma amarela clara. EM: m/z = 329,0 (M+H⁺).

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



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1d, utilizando 2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (1,0 g, 3,05 mmole) como material inicial. A reacção originou 2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (606 g, 87,2 %) sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 200-203 °C. EM: m/z = 229,1 (M+H⁺).

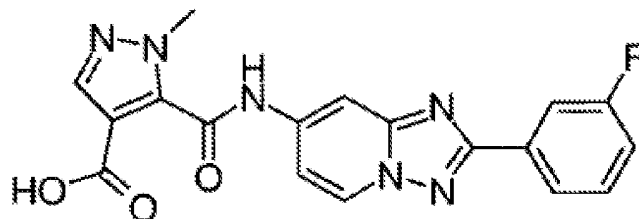
e) Éster etílico do ácido 5-[2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 28, utilizando 2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (580 mg, 2,54 mmole) e ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (604 mg, 3,05 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou éster etílico do ácido 5-[2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-

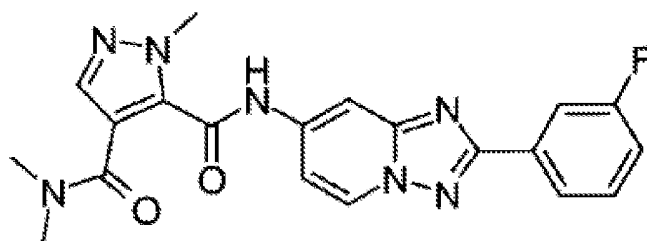
a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 57,8 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 246-249 °C. EM: m/z = 409,3 (M+H⁺).

f) Ácido 5-[2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 29a, utilizando 5-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato (550 mg, 1,35 mmole) como material inicial. A reacção originou ácido 5-[2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (421 mg, 82,2 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: > 270 °C. EM: m/z = 381,1 (M+H⁺).

g) 3-{{2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

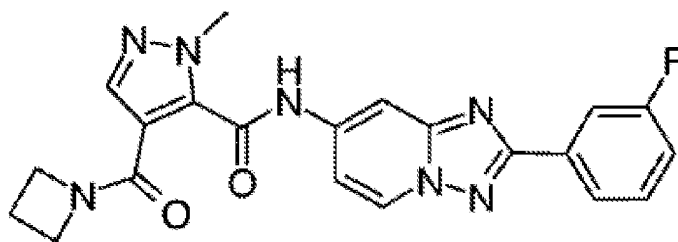


Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]-

triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 184 μ mole) e dimetilamina, em THF 2 M (276 μ L, 552 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou 3-{[2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (45 mg, 60 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 255-260 °C. EM: m/z = 408,1 (M+H⁺).

Exemplo 105

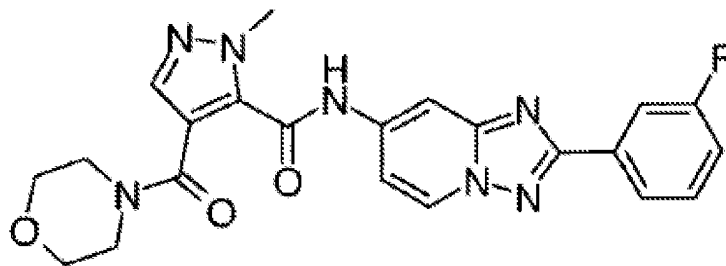
[2-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 184 μ mole) e azetidina (12,5 μ L, 184 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou [2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (70 mg, 90,7 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 232-236 °C. EM: m/z = 420,0 (M+H⁺).

Exemplo 106

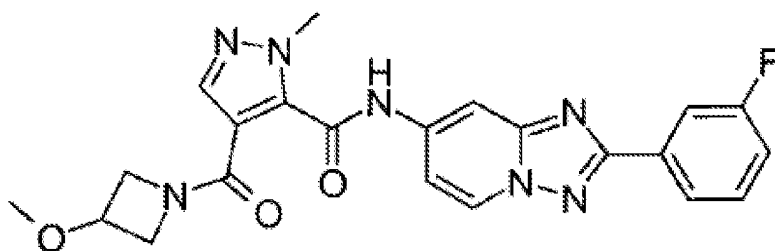
[2-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 184 μ mole) e morfolina (16 μ L, 184 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou [2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (44 mg, 53,2 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 212-214 $^{\circ}$ C. EM: m/z = 450,0 ($M+H^{+}$).

Exemplo 107

[2-(3-Fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(3-metoxi-azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

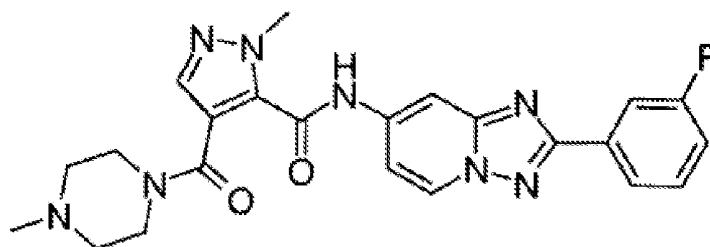


Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 158 μ mole) e cloridrato de 3-metoxiazetidina (58,5 mg, 473 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou [2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-

alpiridin-7-il]-amida do ácido 4-(3-metoxi-azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (10 mg, 14,1 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 255-257 °C. EM: m/z = 450,0 (M+H⁺).

Exemplo 108

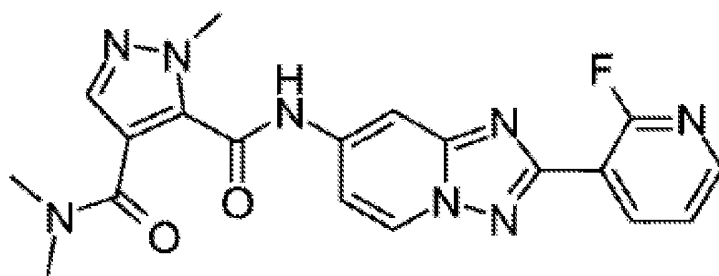
[2-(3-Fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



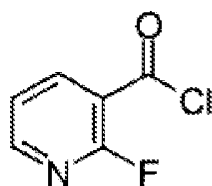
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 158 µmole) e 1-metilpiperazina (52,6 µL, 473 µmole) como materiais iniciais. A reacção originou [2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (35 mg, 48 %), sob a forma de um sólido cinzento claro. P.f.: 224-227 °C. EM: m/z = 263,0 (M+H⁺).

Exemplo 109

N5-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

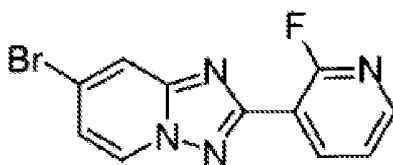


a) Cloreto de 2-fluoronicotinoílo



Fez-se o refluxo, durante 48 horas, de uma mistura do ácido 2-fluoronicotínico (5,00 g, 35,4 mmole) e cloreto de tionilo (35 mL, 480 mmole). Destilou-se o cloreto de tionilo à pressão ambiente e destilou-se o resíduo em vácuo forte. A reacção originou cloreto de 2-fluoronicotinoílo (4,45 g, 78,7 %), sob a forma de um sólido branco. EM: $m/z = 156,1$ ($M+H^+$).

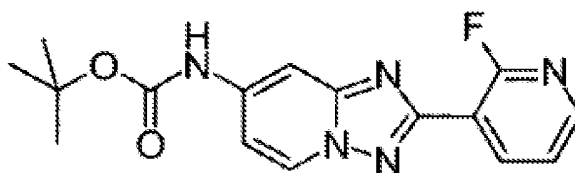
b) 7-Bromo-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1b, utilizando 2,4,6-trimetilbenzeno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridínio (2,2 g, 5,67 mmole) e cloreto de 2-fluoronicotinoílo (1,81 mL, 11,3 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou 7-bromo-2-(2-fluoro-piridin-3-

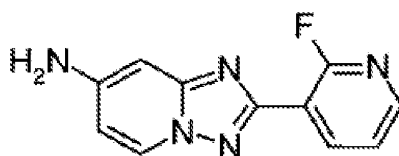
il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,175 g, 70,8 %), sob a forma de um sólido castanho claro. EM: $m/z = 294,9$ ($M+H^+$).

c) Éster terc-butílico do ácido [2-(2-fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico



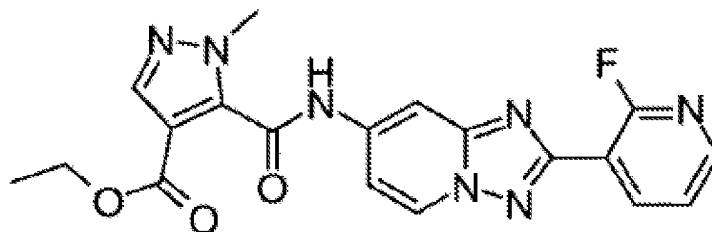
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1c, utilizando 7-bromo-2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,1 g, 3,75 mmole) e carbamato de terc-butilo (528 mg, 4,5 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou éster terc-butílico do ácido [2-(2-fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico (870 mg, 70,4 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: $m/z = 330,1$ ($M+H^+$).

d) 2-(2-Fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



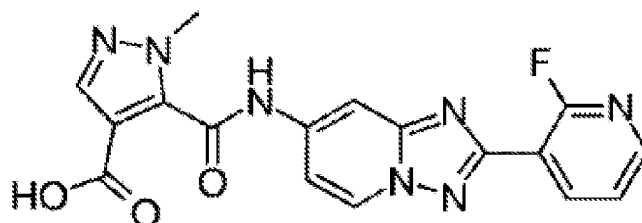
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1d, utilizando 2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (0,84 g, 2,55 mmole) como material inicial. A reacção originou 2-(2-fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (547 mg, 93,6 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: $m/z = 230,1$ ($M+H^+$).

- e) Éster etílico do ácido 5-[2-(2-fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 44d, utilizando 2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (500 mg, 2,18 mmole) e ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (519 mg, 2,62 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou éster etílico do ácido 5-[2-(2-fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (761 mg, 85,2 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 249-251 °C. EM: m/z = 410,0 (M+H⁺).

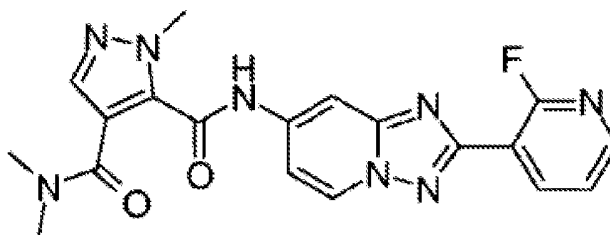
- f) Ácido 5-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 35h, utilizando 5-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato (700 mg, 1,71 mmole) como material inicial. A reacção originou ácido 5-[2-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-

carboxílico (420 mg, 64,4 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: >260 °C. EM: m/z = 382,1 (M+H⁺).

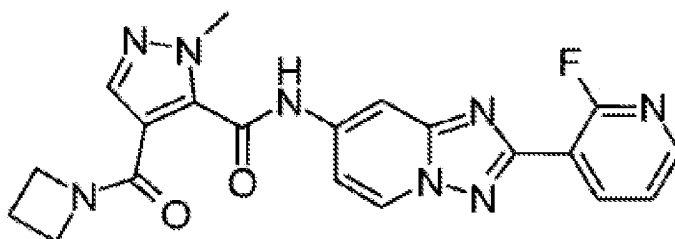
g) 3-{[2-(2-Fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 210 µmole) e dimetilamina (2 M em THF, 315 µL, 629 µmole) como materiais iniciais. A reacção originou 3-{[2-(2-fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (5,8 mg, 6,77 %), sob a forma de um sólido branco. EM: m/z = 409,1 (M+H⁺).

Exemplo 110

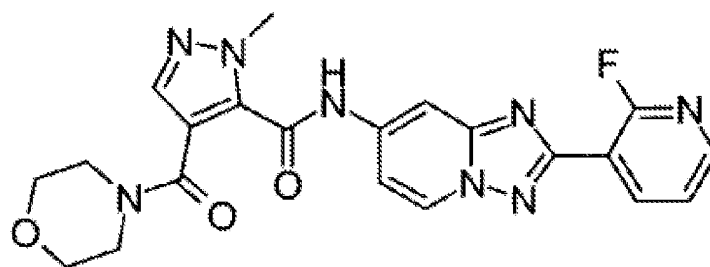
[2-(2-Fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 210 μ mole) e azetidina (42,8 μ L, 629 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou [2-(2-fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (38,2 mg, 43,3 %), sob a forma de um sólido branco. EM: m/z = 421,0 (M+H⁺).

Exemplo 111

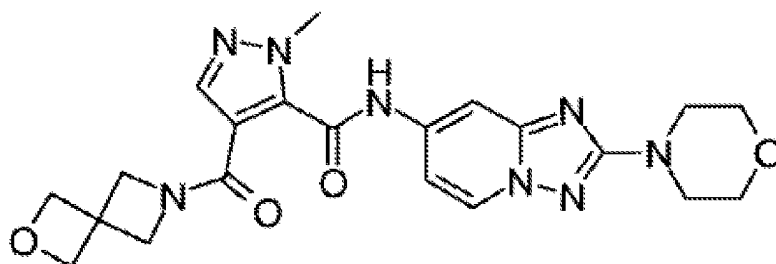
[2-(2-Fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 210 μ mole, 1 eq.) e morfolina (54,8 μ L, 629 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou [2-(2-fluoro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (48 mg, 50,8 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 267-269 °C. EM: m/z = 451,0 (M+H⁺).

Exemplo 112

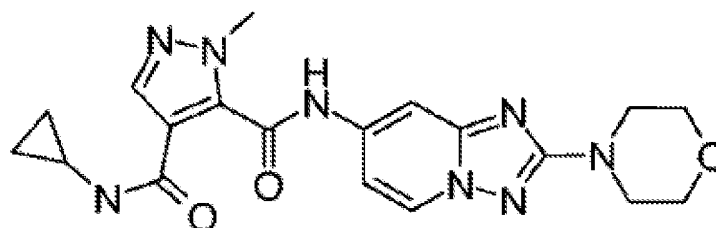
(2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 43, utilizando ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 162 μ mole) e hemioxalato de 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano (69,9 mg, 242 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (16,7 mg, 22,8 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 300 °C. EM: m/z = 453,0 (M+H⁺).

Exemplo 113

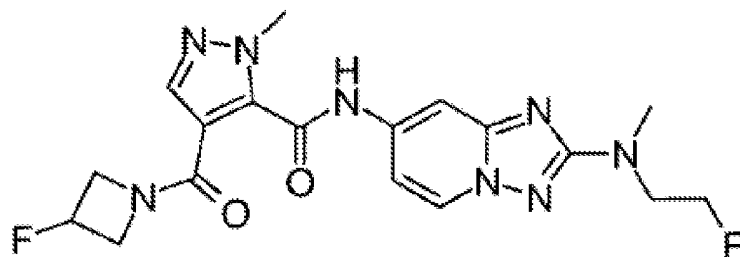
3-[(2-Morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-ciclopropilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 43, utilizando ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 215 μ mole) e ciclopropanamina (45,3 μ L, 646 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-ciclopropilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (30,8 mg, 34,8 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: decomposto > 250 °C. EM: m/z = 411,4 (M+H⁺).

Exemplo 114

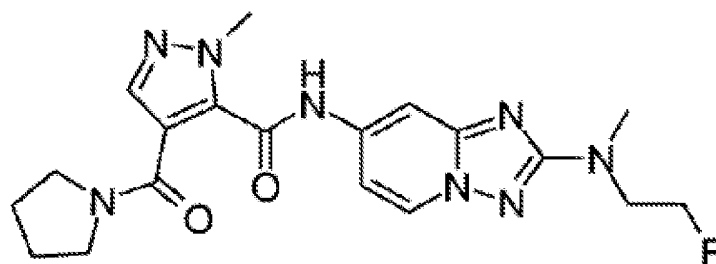
{2-[(2-Fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 4-(3-fluoro-azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 70f, utilizando ácido 5-(2-((2-fluoroetil)-(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 μ mole) e cloridrato de 3-fluoroazetidina (92,6 mg, 830 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou {2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 4-(3-fluoro-azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (98,2 mg, 84,8 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 233-236 °C. EM: m/z = 419,0 (M+H⁺).

Exemplo 115

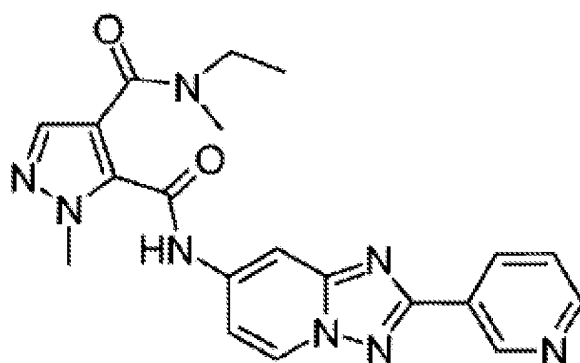
{2-[(2-Fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 2-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 70f, utilizando ácido 5-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 μ mole) e pirrolidina (68,7 μ L, 830 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou {2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 2-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (96,8 mg, 84,4 %), sob a forma de um sólido branco. EM: m/z = 415,0 (M+H⁺).

Exemplo 116

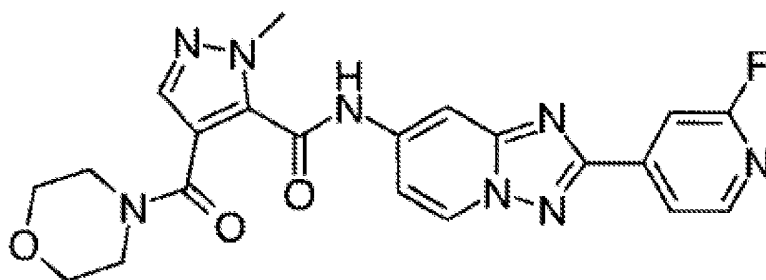
3-[(2-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



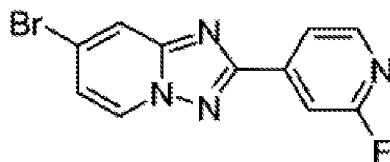
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 45, utilizando ácido 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (77 mg, 172 μ mole) e N-metiletanamina (59,1 μ L, 687 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou 3-[(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (7,1 mg, 10,2 %), sob a forma de um sólido branco. EM: m/z = 405,4 (M+H⁺).

Exemplo 117

N-(2-(2-Fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



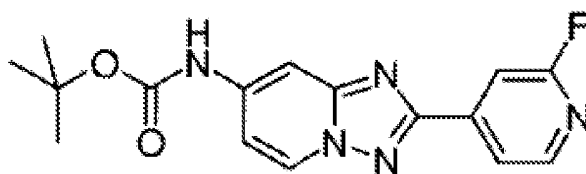
a) 7-Bromo-2-(2-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1b, utilizando 2,4,6-trimetilbenzeno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridínio (2,2 g, 5,67 mmole) e cloreto de 2-fluoroisonicotinoílo (1,81 g, 11,3 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou 7-bromo-2-(2-fluoropiridin-4-

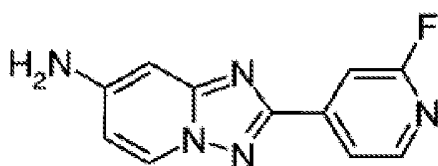
il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,29 g, 77,7 %), sob a forma de um pó branco. EM: $m/z = 294,9$ ($M+H^+$).

b) Éster terc-butílico do ácido [2-(2-fluoro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico



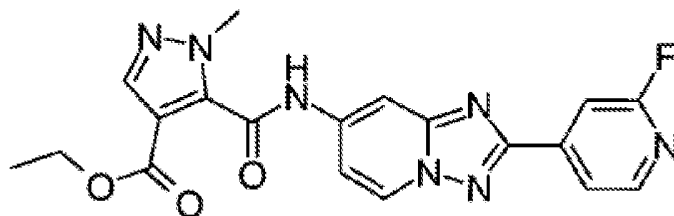
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1c, utilizando 7-bromo-2-(2-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,2 g, 4,09 mmole) e carbamato de terc-butilo (576 mg, 4,91 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou éster terc-butílico do ácido [2-(2-fluoro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico (1,126 mg, 83,5 %), sob a forma de um pó castanho claro. EM: $m/z = 330,0$ ($M+H^+$).

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



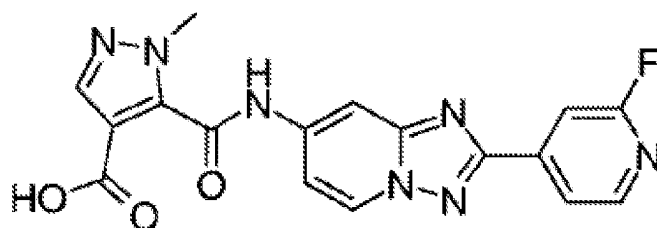
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1d, utilizando 2-(2-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (1,1 g, 3,34 mmole) como material inicial. A reacção originou 2-(2-fluoro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-amina (512 mg, 66,9 %), sob a forma de um pó amarelo claro. EM: $m/z = 230,1$ ($M+H^+$).

- d) Éster etílico do ácido 5-[2-(2-fluoro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 44d, utilizando 2-(2-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (0,5 g, 2,18 mmole) e ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (519 mg, 2,62 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou éster etílico do ácido 5-[2-(2-fluoro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (585 mg, 65,5 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 220-230 °C. EM: m/z = 410,0 (M+H⁺).

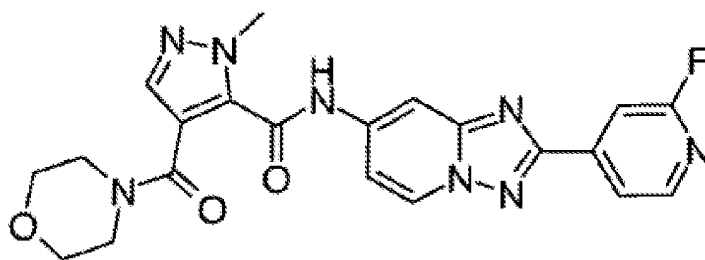
- e) Ácido 5-[2-(2-Fluoro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 35h, utilizando 5-(2-(2-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (520 mg, 1,27 mmole) como material inicial. A reacção originou ácido 5-[2-(2-fluoro-piridin-4-

il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (300 mg, 61,9 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: > 290 °C. EM: m/z = 382 (M+H⁺).

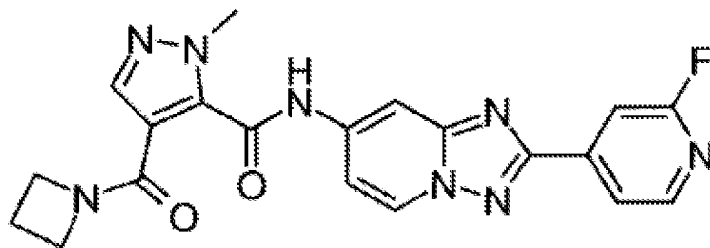
f) [2-(2-Fluoro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(2-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 157 µmole) e morfolina (41,1 µL, 472 µmole) como materiais iniciais. A reacção originou [2-(2-fluoro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (33 mg, 46,6 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 280 °C. EM: m/z = 451,1 (M+H⁺).

Exemplo 118

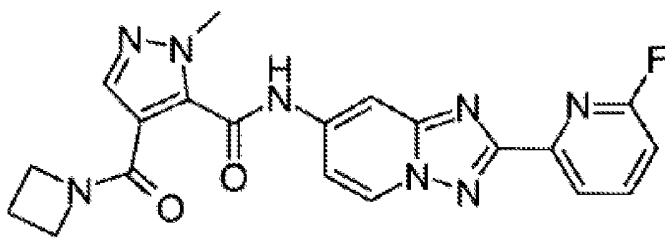
[2-(2-Fluoro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



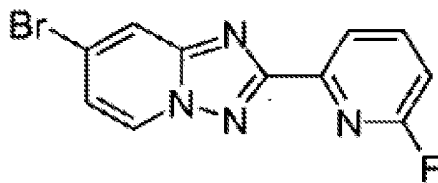
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(2-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 157 μ mole) e azetidina (27,0 mg, 472 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou [2-(2-fluoro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (48,8 mg, 73,8 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 280 °C. EM: m/z = 421,0 (M+H⁺).

Exemplo 119

[2-(6-Fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

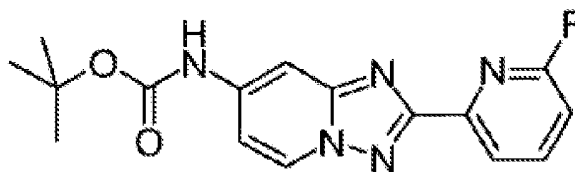


- a) 7-Bromo-2-(6-fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



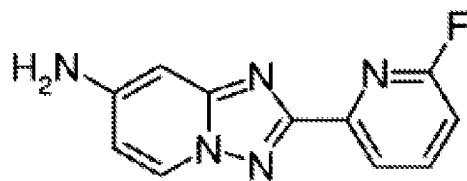
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1b, utilizando 2,4,6-trimetilbenzeno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridínio (2,24 g, 5,77 mmole) e cloreto de 6-fluoropicolinoílo (1,84 g, 11,5 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou 7-bromo-2-(6-fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,44 g, 85,4 %), sob a forma de um sólido castanho. EM: $m/z = 294,9$ ($M+H^+$).

b) Éster terc-butílico do ácido [2-(6-fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico



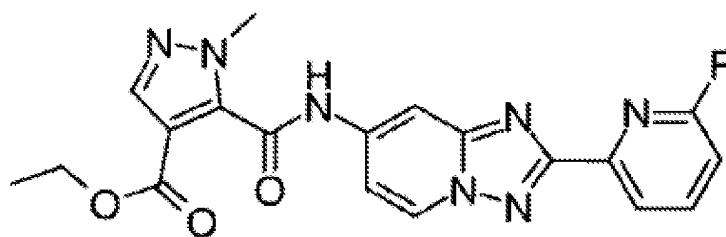
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1c, utilizando 7-bromo-2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,44 g, 4,91 mmole) e carbamato de terc-butilo (691 mg, 5,9 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou éster terc-butílico do ácido [2-(6-fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico (526 mg, 32,5 %), sob a forma de cristais esbranquiçados. EM: $m/z = 330,0$ ($M+H^+$).

c) 2-(6-Fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



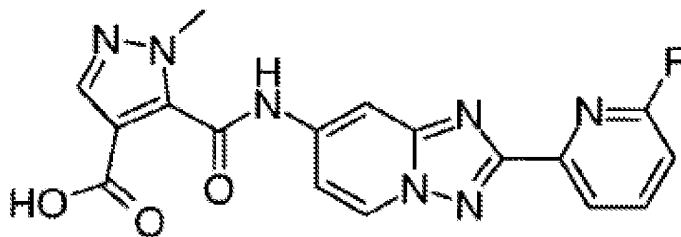
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 1d, utilizando 2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de terc-butilo (520 mg, 1,58 mmole) como material inicial. A reacção originou 2-(6-fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (350 mg, 96,7 %), sob a forma de um sólido branco. EM: m/z = 230,1 (M+H⁺).

d) Éster etílico do ácido 5-[2-(6-fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



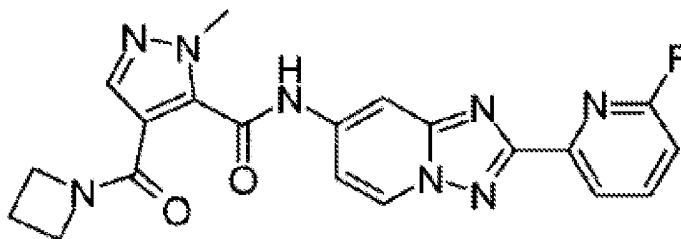
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 44d, utilizando 2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (350 mg, 1,53 mmole) e ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (363 mg, 1,83 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou éster etílico do ácido 5-[2-(6-fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (253,1 mg, 40,5 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 290 °C. EM: m/z = 410,0 (M+H⁺).

- e) Ácido 5-[2-(6-fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 35h, utilizando 5-(2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (253,1 mg, 618 μ mole) como material inicial. A reacção originou ácido 5-[2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (192,2 mg, 81,5 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: > 290 °C. EM: m/z = 382,1 (M+H⁺).

- f) [2-(6-Fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

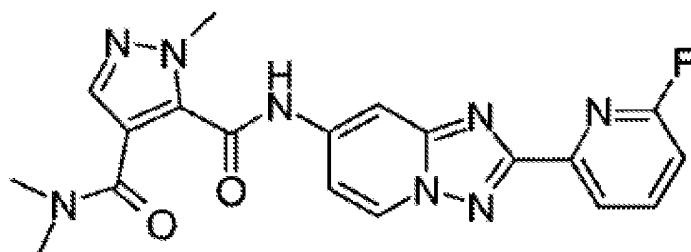


Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 157 μ mole) e azetidina (27,0 mg, 472 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou [2-(6-

fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (48 mg, 72,6 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 263,9 °C. EM: m/z = 421,0 (M+H⁺).

Exemplo 120

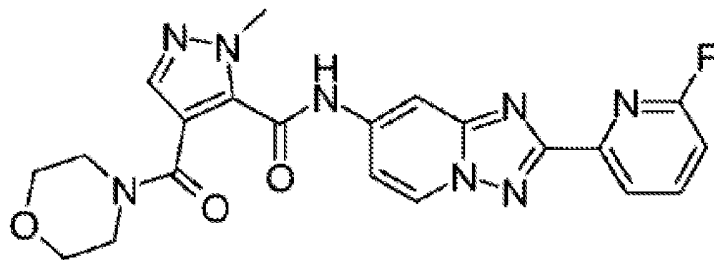
3-{[2-(6-Fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 157 µmole) e dimetilamina (21,3 mg, 472 µmole) como materiais iniciais. A reação originou 3-{[2-(6-fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (33,3 mg, 51,8 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 264,4 °C. EM: m/z = 409,1 (M+H⁺).

Exemplo 121

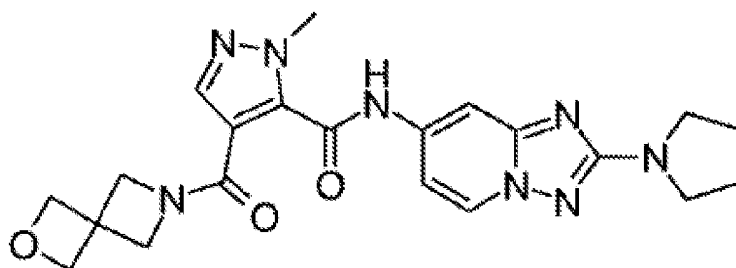
[2-(6-Fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 3, utilizando ácido 5-(2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 157 μ mole) e morfolina (41,1 mg, 472 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou [2-(6-fluoro-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (54,9 mg, 77,5 %), sob a forma de um sólido branco. EM: $m/z = 451,0$ ($M+H^+$).

Exemplo 122

(2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

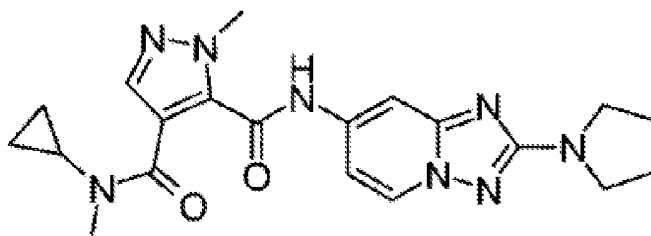


Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 60f, utilizando ácido 1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 211 μ mole) e hemioxalato de 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano (30,4 mg, 106 μ mole) como materiais

iniciais. A reacção originou (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3,3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (14,5 mg, 15,7 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. EM: m/z = 437,5 (M+H⁺).

Exemplo 123

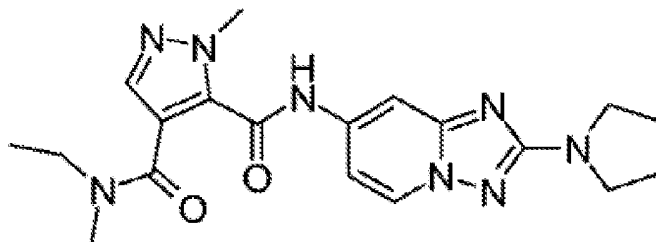
3-[(2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 60f, utilizando ácido 1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 211 μ mole) e N-metilciclopropanamina (15 mg, 211 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (19,8 mg, 23 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 274,3 °C. EM: m/z = 409,1 (M+H⁺).

Exemplo 124

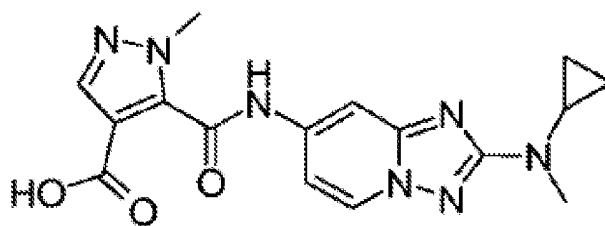
3-[(2-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



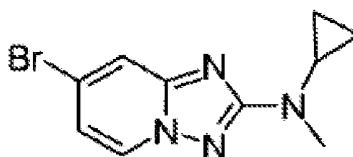
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 60f, utilizando ácido 1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 211 μ mole) e N-metiletanamina (12,5 mg, 211 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou 3-[(2-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (10,3 mg, 12,3 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 323,1 °C. EM: m/z = 397,1 (M+H⁺).

Exemplo 125

Ácido 5-[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

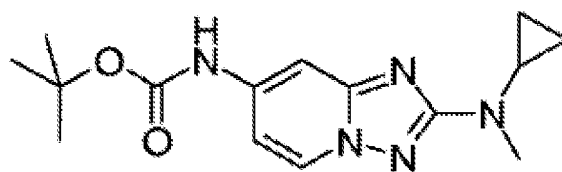


- a) (7-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclopropil-metil-amina



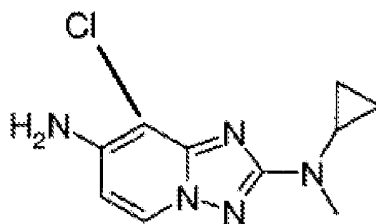
Fez-se o refluxo de 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,5 g, 5,42 mmole) em N-metilciclopropanamina (3,85 g, 54,2 mmole), durante 4 h. O dissolvente evaporou-se e diluiu-se o resíduo com acetato de etilo e lavou-se com água e salmoura. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio, filtrou-se e aplicou-se em SiO₂. A cromatografia em coluna de 70 g de SiO₂, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo, originou (7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclopropil-metil-amina (593 mg, 41 %), sob a forma de um pó branco. EM: m/z = 397,1 (M+H⁺).

b) Éster terc-butílico do ácido [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico



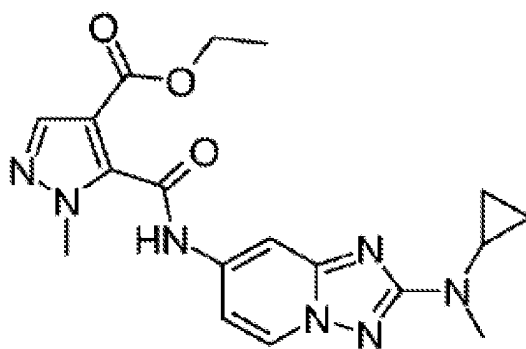
Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 8e, utilizando 7-bromo-N-ciclopropil-N-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (540 mg, 2,02 mmole) e carbamato de terc-butilo (284 mg, 2,43 mmole) como materiais iniciais. A reacção originou éster terc-butílico do ácido [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbâmico (338 mg, 55,03 %), sob a forma de cristais amarelos claros. P.f.: 323,1 °C. EM: m/z = 397,1 (M+H⁺).

c) Cloridrato de 2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-amónio



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 8f, utilizando 2-(ciclopropil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamatp de terc-butilo (330 mg, 1,09 mmole) como material inicial. A reacção originou cloridrato de 2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il-amónio (261 mg, 100 %), sob a forma de um sólido castanho claro. P.f.: 222,6 °C. EM: m/z = 397,1 (M+H⁺).

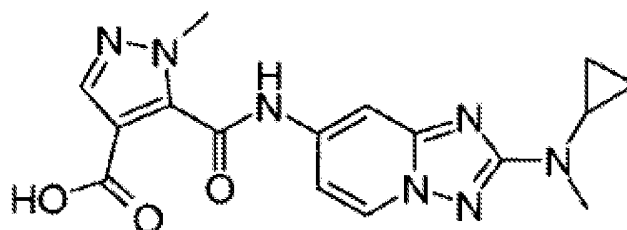
d) Éster etílico do ácido 5-[2-(ciclopropil-metil)-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Fez-se o refluxo, durante 18 horas, de uma mistura de cloreto de 2-(ciclopropil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amónio (260 mg, 1,08 mmole), ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (258 mg, 1,3 mmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 1,6 mL, 2,71 mmole) e N,N-di-isopropiletilamina (738 µL, 4,34 mmole), em tetra-hidrofurano (12 mL). Aplicou-se o material impuro em SiO₂ e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 10 g de SiO₂, utilizando como eluente acetato de etilo a 100 %. A reacção originou éster etílico do ácido 5-[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

(333 mg, 80,1 %), sob a forma de um sólido amarelo claro.
P.f.: 210,1. EM: m/z = 384,4 (M+H⁺).

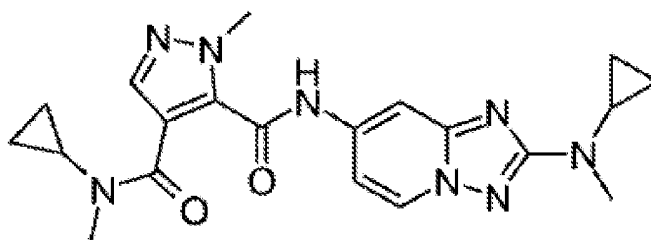
e) Ácido 5-[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo-
[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-car-
boxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 35h, utilizando 5-(2-(ciclopropil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (325 mg, 848 μ mole) como material inicial. A reação originou ácido 5-[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (223 mg, 74 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. EM: m/z = 356,3 (M+H⁺).

Exemplo 126

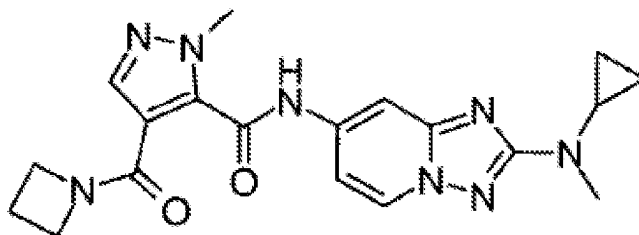
3-{[2-(Ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 70f, utilizando ácido 5-(2-(ciclopropil-(metil)-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (65 mg, 183 μ mole) e N-metilciclopropanamina (52,0 mg, 732 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou 3-{[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (48 mg, 64,2 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 164,8. EM: m/z = 409,4 ($M+H^+$).

Exemplo 127

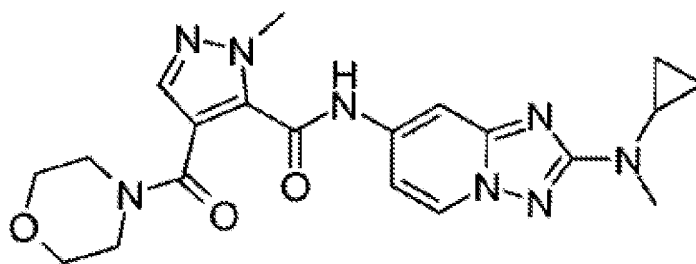
[2-(Ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 70f, utilizando ácido 5-(2-(ciclopropil-(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 197 μ mole) e azetidina (52,9 μ L, 788 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (65 mg, 83,7 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.f.: 229,6. EM: m/z = 395,0 ($M+H^+$).

Exemplo 128

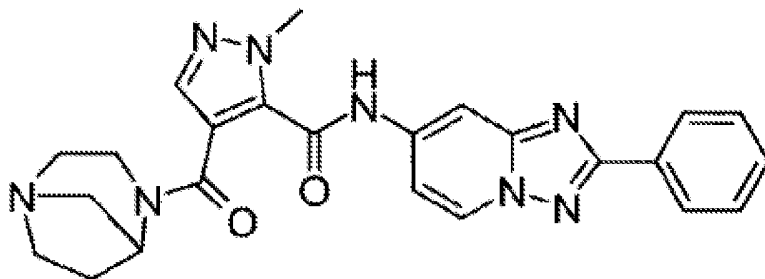
[2-(Ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se o produto da mesma maneira que se descreveu no exemplo 4, utilizando ácido 5-(2-(ciclopropil-(metil)-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 197 μ mole) e morfolina (68,6 μ L, 788 μ mole) como materiais iniciais. A reacção originou [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]tria-zolo[1,5-a]piridino-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfo-lino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (82 mg, 98,1 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. EM: $m/z = 325,1$ ($M+H^+$).

Exemplo 129

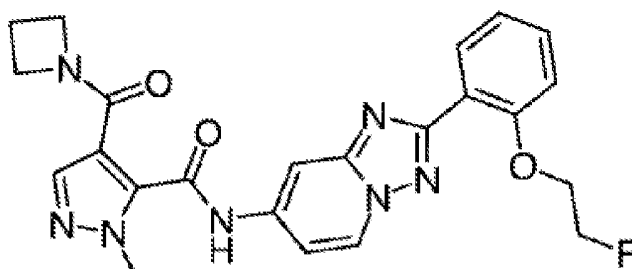
(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(1,4-diaza-biciclo[3,2,1]octano-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



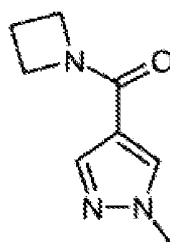
Agitou-se, durante a noite, a 25 °C, uma mistura do ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 µmole), dicloridrato de 1,4-diazabicyclo[3,2,1]octano (102 mg, 552 µmole), anidrido propil-fosfónico (a 50 % em acetato de etilo, 407 µL, 690 µmole) e N,N-di-isopropiletilamina (469 µL, 2,76 mmole), em tetra-hidrofurano (4,5 mL). Aplicou-se a mistura em gel de sílica básica e purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando como eluente dicloro-metano/metanol a 19:1, para se obter (2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-(1,4-diazabicyclo[3,2,1]octano-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (45 mg, 35,7 %), sob a forma de um sólido branco. P.f.: 110,1 °C. EM: m/z = 457,2 (M+H⁺).

Exemplo 130

{2-[2-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

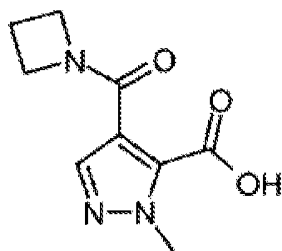


a) Azetidino-1-il-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona



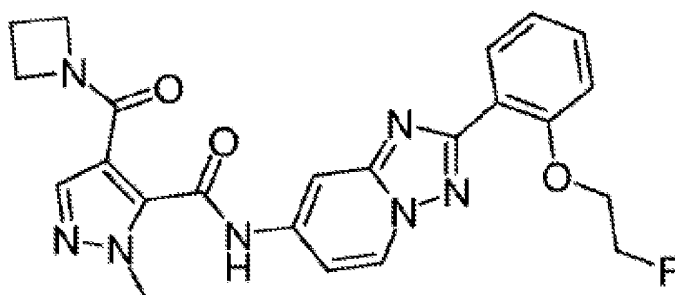
Preparou-se este composto em analogia com dimetilamida do ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo 97, etapa a), a partir do ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 7,93 mmole) e azetidina (475 mg, 8,33 mmole). Rendimento: 1,31 g (92 %). Sólido amarelo claro. EM: m/z = 166,1 ([M+H]⁺).

b) Ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se este composto em analogia com ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (exemplo 97, etapa b), a partir de azetidino-1-il-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona (500 mg, 3,33 mmole). Rendimento: 548 mg (81 %). Sólido vermelho claro. EM: m/z = 210,1 ([M+H]⁺).

c) {2-[2-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

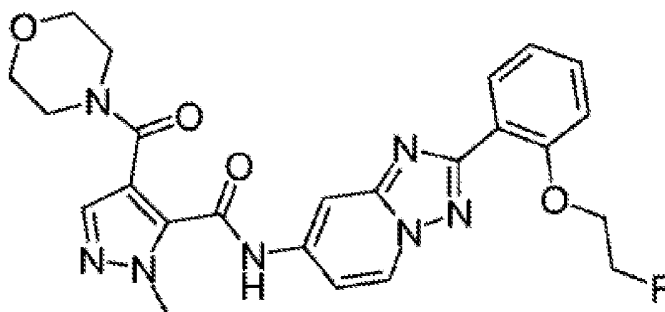


Preparou-se este composto em analogia com 3-({2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-ami-

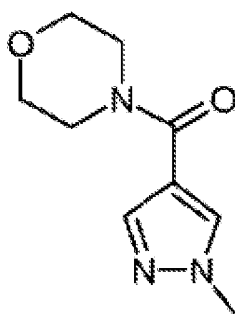
da) da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (exemplo 100), a partir da 2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (127 mg, 0,47 mmole) e do ácido 4-(azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (130 mg, 0,62 mmole). Rendimento: 95 mg (33 %). Sólido esbranquiçado; CL-EM: m/z = 464,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 131

{2-[2-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



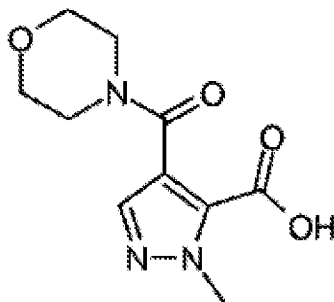
a) (1-Metil-1H-pirazol-4-il)-morfolin-4-il-metanona



A uma solução do ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (2,00 g, 15,9 mmole), em DCM (100 mL) e TEA (8,80 mL, 63,5 mmole), adicionou-se, em atmosfera de azoto, à TA, HCl de EDC (3,65 g, 19,0 mmole) e HOBt (2,57 g, 19,0 mmole) e

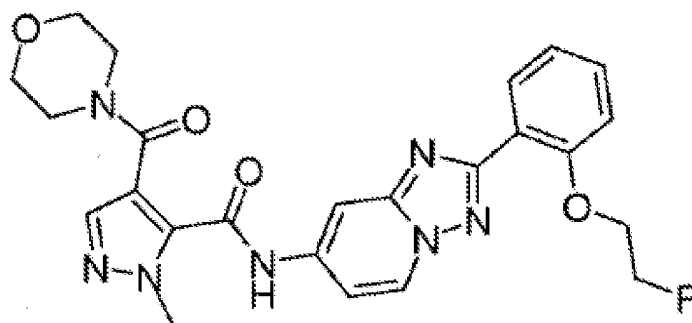
agitou-se, durante 30 min. Depois, adicionou-se à mistura reaccional morfolina (1,68 mL, 19,0 mmole) e continuou-se a agitação, durante 18 h. Quando a reacção estava completa (monitorizada por CCF), diluiu-se a mistura reaccional com água e DCM. Separou-se a camada orgânica, secou-se com Na₂SO₄ e concentrou-se, para se obter o produto impuro. A cromatografia em coluna originou o produto desejado, sob a forma de um sólido esbranquiçado. Rendimento: 1,20 g (39 %). EM: m/z = 196,4 ([M+H]⁺).

b) Ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se este composto em analogia com ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (exemplo 97, etapa b), a partir de (1-metil-1H-pirazol-4-il)-morfolino-4-il-metanona (1,20 g, 6,15 mmole). Rendimento: 1,05 g (71 %). Sólido esbranquiçado. EM: m/z = 240,2 ([M+H]⁺).

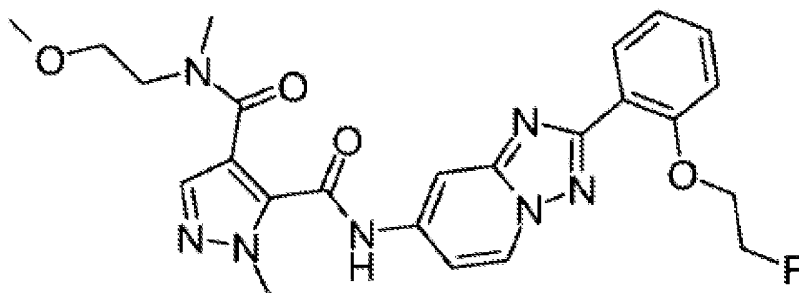
c) {2-[2-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparou-se este composto em analogia com 3-({2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (exemplo 100), a partir da 2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (104 mg, 0,38 mmole) e do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (130 mg, 0,54 mmole). Rendimento: 76 mg (28 %). Sólido esbranquiçado; CL-EM: m/z = 494,4 ([M+H]⁺).

Exemplo 132

4-[(2-Metoxi-etil)-metil-amida] da 3-({2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

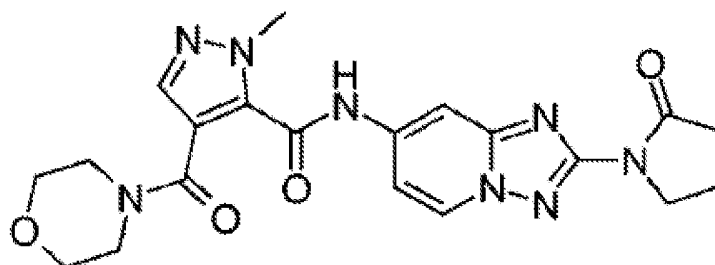


Preparou-se este composto em analogia com 3-({2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-

dicarboxílico (exemplo 100), a partir da 2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (110 mg, 0,40 mmole) e do ácido 4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (exemplo 99, etapa b) (130 mg, 0,54 mmole). Rendimento: 70 mg (23 %). Sólido esbranquiçado; CL-EM: m/z = 496,4 ([M+H]⁺).

Exemplo 133

Metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



A uma solução, purgada com argon, de N-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (40 mg, 92,1 μ mole), em dioxano (1,84 mL), adicionou-se pirrolidin-2-ona (8,47 μ L, 111 μ mole), carbonato de césio (42,0 mg, 129 μ mole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (1,69 mg, 1,84 μ mole) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (2,13 mg, 3,68 μ mole). Aqueceu-se a mistura resultante, para 100 °C e agitou-se, durante a noite, em atmosfera de argon. Aplicou-se o material impuro em SiO₂ e purificou-se por cromatografia rápida numa coluna de 5 g de SiO₂, utilizando como eluente heptano/acetato de etilo a 10-100 % até acetato de etilo/metanol a 2 %, para se obter [2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

(23 mg, 57 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f.: 269,9. EM: m/z = 439,1 (M+H⁺).

Exemplo A

Podem-se fabricar, de uma forma convencional, comprimidos revestidos com uma película que contenha os ingredientes que se seguem:

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Composto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido e sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Revestimento da película:		
Hidroxipropil-metil-celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polietileno-glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

Peneira-se o princípio activo e mistura-se com celulose microcristalina e faz-se a granulação da mistura com uma solução de polivinilpirrolidona em água. Mistura-se o granulado com glicolato de amido e sódio e estearato de magnésio e comprime-se, para se obter os núcleos 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os núcleos são lacados com uma solução aquosa/suspensão do revestimento de filme mencionado antes.

Exemplo B

Pode-se fabricar, de uma forma convencional, cápsulas contendo os ingredientes que se seguem:

Ingredientes	Por cápsula
Composto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Peneiram-se os componentes e misturam-se e enchem-se cápsulas com a dimensão 2.

Exemplo C

As soluções para injeção podem ter a seguinte composição:

Composto de fórmula (I)	3,0 mg
Poliétileno-glicol 400	150,0 mg
Ácido acético	q.s. ad pH 5,0
Água para soluções para injeção	ad 1,0 mL

Dissolve-se o princípio activo numa mistura de poliétileno-glicol 400 e água para injeção (part). Ajusta-se o pH para 5,0 com ácido acético. Ajusta-se o volume até 1,0 mL por adição da quantidade residual de água. Filtra-se a solução e enche-se com ela frascos utilizando um excedente apropriado e esteriliza-se.

Exemplo D

Pode-se fabricar, de uma forma convencional, cápsulas de gelatina mole contendo os ingredientes que se seguem:

Conteúdos das cápsulas

Composto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos vegetais parcial. hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso do conteúdo das cápsulas	165,0 mg

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glicerol a 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (matéria anidra)
Dióxido de titânio	0,4 mg
Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

Dissolve-se o princípio activo nos outros ingredientes fundidos e aquecidos e enche-se esta mistura em cápsulas de gelatina mole com a dimensão apropriada. As cápsulas de gelatina mole cheias são tratadas de acordo com os procedimentos usuais.

Exemplo E

Pode-se fabricar, de uma forma convencional, saquetas contendo os ingredientes que se seguem:

Composto de fórmula (I)	50,0 mg
Lactose, pó fino	1 015,0 mg
Celulose microcristalina (AVICEL PH 102)	1 400,0 mg
Carboximetil-celulose sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K30	10,0 mg

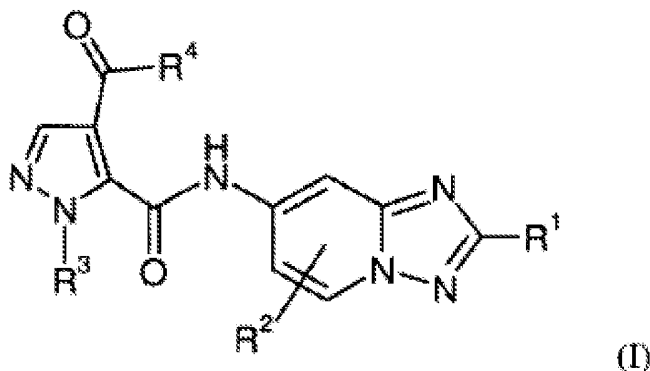
Estearato de magnésio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

Mistura-se o princípio activo com lactose, celulose microcristalina e carboximetil-celulose sódica e faz-se a sua granulação com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. Mistura-se o granulado com estearato de magnésio e com os aditivos aromatizantes e enchem-se as saquetas.

Lisboa, 13 de Novembro de 2014.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



caracterizado pelo facto de

R^1 representar halogéneo, alquilo C_{1-7} , halogenoalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} , $-C(O)-NR^9R^{10}$, arilo, heteroarilo ou NR^7R^8 , em que o referido arilo e o referido heteroarilo podem estar substituídos por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} , halogenoalquilo C_{1-7} e halogenoalcoxi C_{1-7} ;

R^2 representar hidrogénio, halogéneo, alquilo C_{1-7} , halogenoalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} ou (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} ;

R^3 representar hidrogénio, alquilo C_{1-7} , halogenoalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} ou (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} ;

R^4 representar hidroxilo, alcoxi C_{1-7} ou NR^5R^6 ;

R^5 e R^6 representarem, independentemente, hidrogénio, alquilo C_{1-7} , halogenoalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} , cicloalquilo ou heterociclilo ou R^5 e/ou R^6 representarem alquilo C_{1-7} substituído por um substituinte seleccionado no grupo que consiste em

heteroarilo, (alquil C₁₋₇)-heteroarilo e (alcoxi C₁₋₇)-C(O)- ou

R⁵ e R⁶, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formarem um heterociclilo, biciclo-heterociclilo ou espiro-heterociclilo, em que o referido heterociclilo pode estar substituído por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, halogenoalquilo C₁₋₇ e oxo;

R⁷ e R⁸ representarem, independentemente, hidrogénio, alquilo C₁₋₇, halogenoalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇ ou cicloalquilo ou

R⁷ e R⁸, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formarem um heterociclilo eventualmente substituído por um substituinte seleccionado no grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo e oxo; e

R⁹ e R¹⁰ representarem, independentemente, hidrogénio, alquilo C₁₋₇, halogenoalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇ ou (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇,

ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de

R¹ representar alquilo C₁₋₇, -C(O)-NH-halogenoalquilo C₁₋₇, arilo, heteroarilo ou NR⁷R⁸, em que o referido arilo e o referido heteroarilo podem estar substituídos por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ e halogenoalquilo C₁₋₇;

R² representar hidrogénio, halogéneo ou alquilo C₁₋₇;

R³ representar hidrogénio ou alquilo C₁₋₇;
R⁴ representar hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ ou NR⁵R⁶;
R⁵ e R⁶ representarem, independentemente, hidrogénio, alquilo C₁₋₇, halogenoalquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ substituído por (alquil C₁₋₇)-heteroarilo ou heterociclilo ou R⁵ e R⁶, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formarem um heterociclilo, que pode estar substituído por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halogenoalquilo C₁₋₇ e oxo; e
R⁷ e R⁸ representarem, independentemente, alquilo C₁₋₇ ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formarem um anel de morfolinilo; ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de R¹ representar halogéneo, alquilo C₁₋₇, -C(O)-NR⁹R¹⁰, fenilo, piridinilo ou NR⁷R⁸, em que o referido fenilo e o referido piridinilo podem estar substituídos por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em hidroxilo, halogéneo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halogenoalquilo C₁₋₇ e halogenoalcoxi C₁₋₇; R⁷ e R⁸ representarem, independentemente, alquilo C₁₋₇, halogenoalquilo C₁₋₇ ou cicloalquilo ou R⁷ e R⁸, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formarem pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo ou morfolin-4-ilo; e R⁹ e R¹⁰ representarem, independentemente, hidrogénio, alquilo C₁₋₇, halogenoalquilo C₁₋₇ ou (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de R^1 representar fenilo, 3-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxi-fenilo, piridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, dimetilamino, etil-metil-amino, ciclopropil-metil-amino, pirrolidin-1-ilo ou morfolin-4-ilo.
5. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de R^2 representar hidrogénio, halogéneo ou alquilo C_{1-7} .
6. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de R^2 representar hidrogénio.
7. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 6 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de R^3 representar metilo.
8. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1, 3 a 7 ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de

R^4 representar hidroxilo, alcoxi C_{1-7} ou NR^5R^6 ;

R^5 e R^6 representarem, independentemente, hidrogénio, alquilo C_{1-7} , halogenoalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} , ciclopropilo, ciclopentilo, oxetanilo ou tetra-hidrofuranilo ou R^5 e/ou R^6 representarem alquilo C_{1-7} substituído por um substituinte seleccionado no grupo que consiste em (alquil C_{1-7})-piridinilo e metoxicarbonilo ou

R⁵ e R⁶, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formarem um heterociclilo seleccionado no grupo que consiste em azetidínilo, pirrolidínilo, piperazinilo, morfolínilo e tiomorfolínilo, em que o referido heterociclilo pode estar substituído por 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, no grupo que consiste em halogéneo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ e oxo ou R⁵ e R⁶, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formarem 2-oxa-5-azabíciclo[2,2,1]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanilo ou 1,4-diaza-bíciclo[3,2,1]octanilo.

9. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8 ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de

R⁴ representar NR⁵R⁶;

R⁵ e R⁶ representarem, independentemente, metilo, etilo, 2-fluoroetilo, 2-metoxietilo ou ciclopropilo ou

R⁵ e R⁶, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formarem um heterociclilo seleccionado no grupo que consiste em azetidínilo, 3-fluoroazetidínilo, morfolin-4-ilo e pirrolidínilo ou R⁵ e R⁶, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formarem 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo ou 1,4-diaza-bíciclo-[3.2.1]octanilo.

10. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo facto de se seleccionar no grupo que consiste em:

1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo,

ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico,
4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N4-(2-metoxietil)-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4,N4-bis(2-metoxietil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4-etil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N4,N4,1-trimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
(S)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetra-hidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
(R)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetra-hidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-(3-metoxipropil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-
[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
1-metil-N4-(oxetan-3-il)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-
[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4,N4-dietil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-
piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4-isopropil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-
piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4,1-dimetil-N4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-N5-(2-fe-
nil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-
dicarboxamida,
N4-(2-fluoroetil)-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxami-
da,
(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do
ácido 4-((1,1-dioxo-1 λ 6*-tiomorfolino-4-carbonil)-
2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-
7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
4-((3-metoxiazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carbo-
xamida,
4-((3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carbo-
xamida,
3-[(2-fenil-[1,2,4]tria-zolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida]
da 4-[(2-fluoro-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-
pirazol-3,4-dicarboxílico,
1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-
carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de isopropilo,
1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-
carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo,
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbo-
xamida,
N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-
1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxa-
mida,
N-(6-fluoro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxami-
da,
7-((4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-car-
boxamido)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]piridino-2-carboxamida,
N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-me-
til-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbo-
xamida,
N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxami-
da,
N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-
1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxa-
mida,
N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-
4-(3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-
carboxamida,
N4,N4-dietil-1-metil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo-
[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4,N4,1-trimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-
piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo-
[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-
il)-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((3-fluoroazetidino-1-carbonil)-N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

N4-ciclopentil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4-(2-fluoroetil)-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
4-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano-5-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
7-((4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N,N-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxamida,
7-((4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-etil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxamida,
7-((4-(azetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(2-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(5-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

N-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

N-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

N5-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-etil-N5-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N4-ciclopropil-N5-(2-((2-fluoroetil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,

3-{[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-{[2-(3-metoxi-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-{[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

[2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,

{2-[3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,

[2-(3-fluorometoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,

3-({2-[3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-{[2-(3-fluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-({2-[3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-{[2-(3-fluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-Metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-{[2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida}4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] da 3-({2-[3-(2-fluoro-
etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida)
do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] da 3-{{2-(3-
fluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-
amida} do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
{2-[3-(2-fluoro-etoxi)-fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piri-
din-7-il}-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-
metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
[2-(3-fluorometoxi-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-
7-il]-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-metil-
2H-pirazol-3-carboxílico,
3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida]
da 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-
pirazol-3,4-dicarboxílico,
éster metílico do ácido {metil-[1-metil-5-(2-fenil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-
4-carbonil]-amino}-acético,
3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-
amida] da 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-
metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
éster metílico do ácido {metil-[1-metil-5-(2-morfolin-4-
il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pira-
zol-4-carbonil]-amino}-acético,
4-[(2-fluoro-etil)-amida]3-[(2-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-
a]piridin-7-il)-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
dicarboxílico,
3-{{2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-
il}-amida} da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-
pirazol-3,4-dicarboxílico,
3-{{2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-
il}-amida} da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-
pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-([2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida} da 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-({2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-dimetilamida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-({2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

N4-ciclopropil-N5-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

N5-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

N-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

N-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-metoxiazetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

N-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

N5-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

N-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N4-ciclopropil-1-metil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
4-((3-fluoroazetidino-1-carbonil)-N-(2-((2-fluoroetil)-(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-((2-fluoroetil)-(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N-(2-(2-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(2-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
N5-(2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N-(2-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,

3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(etil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

ácido 5-[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,

3-{[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-((1,4-diaza-biciclo[3,2,1]octano-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

{2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

{2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,

4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] da 3-({2-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, e metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

11. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo facto de se seleccionar no grupo que consiste em:

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carbo-
xamida,

1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]tria-
zolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-
4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-car-
boxamida,

3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida]
da 4-[(2-fluoro-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-
pirazol-3,4-dicarboxílico,

1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]-
triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-car-
boxamida,

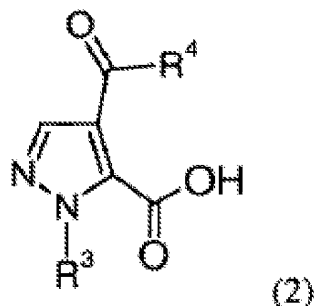
N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-
1-metil-4-(pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxa-
mida,

N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-fluoroazetidino-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
4-((azetidino-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 2-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
3-{{[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} da 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
N5-(2-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

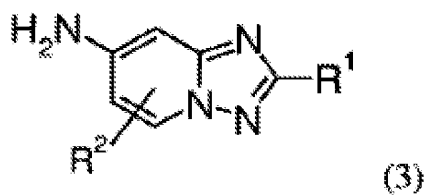
4-((azetidino-1-carbonil)-N-(2-(2-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] da 4-(ciclopropil-metil-amida) do ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida do ácido 4-((azetidino-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, e
 (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida do ácido 4-((1,4-diaza-biciclo[3,2,1]octano-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

12. Processo para o fabrico de um composto de fórmula (I), tal como definido em uma qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo facto desse processo compreender a reacção de um composto de fórmula (2)



com um composto de fórmula (3)



em que R¹, R², R³ e R⁴ têm os significados definidos em uma qualquer das reivindicações 1 a 11 e, se desejado, a conversão do composto num seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

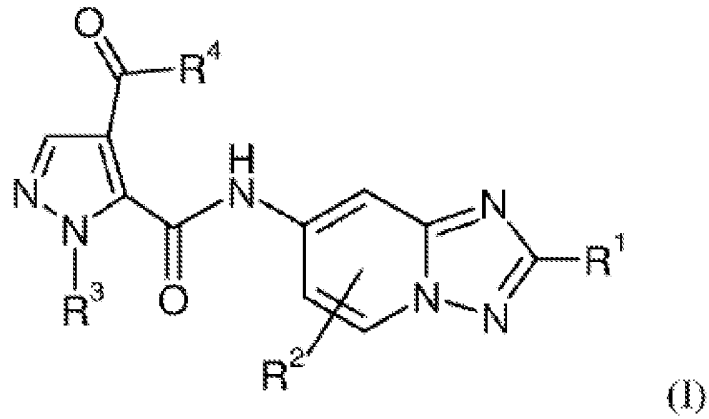
13. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo facto de se utilizar como uma substância activa sob o ponto de vista terapêutico.
14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo facto de conter um composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 11 e um veículo inerte sob o ponto de vista terapêutico.
15. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo facto de se utilizar no tratamento ou na profilaxia de distúrbios psicóticos, esquizofrenia, sintomas positivos, negativos e/ou cognitivos associados à esquizofrenia, distúrbio de delírio, distúrbio psicótico induzido por uma substância, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbios obsessivo/compulsivos, distúrbio de stresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, adições a fármacos, distúrbios do movimento, doença de Parkinson, síndrome da perna que não está parada, distúrbios de deficiência cognitiva, doença de Alzheimer, demência de enfartes múltiplos, distúrbios do humor, depressão, distúrbios bipolares, estados clínicos neuropsiquiátricos, psicose, distúrbio de hiper-

actividade com défice de atenção, distúrbios de atenção, diabetes e distúrbios relacionados, diabetes mellitus do tipo 2, distúrbios neurodegenerativos, doença de Huntington, esclerose múltipla, acidentes vasculares, lesões da espinal-medula, tumores sólidos, estados clínicos hematológicos malignos, carcinoma das células renais ou cancro da mama.

Lisboa, 13 de Novembro de 2014.

RESUMO

COMPOSTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA



A presente invenção tem por objecto compostos de triazolopiridina, de fórmula (I), em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os significados definidos na descrição e nas reivindicações, assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico. Estes compostos inibem PDE10A e podem ser utilizados como medicamentos.