

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 949**

51 Int. Cl.:

**C07D 253/07** (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01) **A61K 31/53** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 405/10** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2011 E 11704571 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2531492**

54 Título: **Derivados de 1,2,4-triazin-4-amina**

30 Prioridad:

**10.09.2010 US 381764 P**  
**05.02.2010 US 302060 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.08.2016**

73 Titular/es:

**HEPTARES THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)**  
**BioPark Broadwater Road**  
**Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AX, GB**

72 Inventor/es:

**CONGREVE, MILES STUART;**  
**ANDREWS, STEPHEN PHILIPPE;**  
**MASON, JONATHAN STEPHEN;**  
**RICHARDSON, CHRISTINE MARY y**  
**BROWN, GILES ALBERT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 579 949 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,2,4-triazin-4-amina

Esta invención se refiere, entre otros, a determinados compuestos para su uso en el tratamiento de un estado mejorado mediante la inhibición del receptor A<sub>1</sub> o del receptor A<sub>2a</sub>.

- 5 El hecho de enumerar o comentar un documento aparentemente publicado en una fecha anterior en esta memoria descriptiva no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento forma parte del estado de la técnica o es conocimiento general común.

10 La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo común con una prevalencia estimada de un 0,3 por ciento en la población general, elevándose hasta un 5 por ciento en aquellas personas que tienen más de 85 años. La enfermedad se caracteriza por temblor, rigidez y bradicinesia, que están provocados por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra *pars compacta* y un agotamiento resultante de dopamina en el cuerpo estriado.

15 Debido al envejecimiento de la población, está elevándose la incidencia de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, el tratamiento farmacológico más eficaz para la enfermedad todavía es la levodopa (L-dopa), cincuenta años después de su descubrimiento como agente antiparkinsoniano (Chemical & Engineering News 2005, 83(25)).

20 La L-dopa es el precursor de la dopamina y logra su efecto farmacológico aumentando la transmisión dopaminérgica (es decir elevando el nivel de dopamina en el cuerpo estriado). El efecto fisiológico de la L-dopa puede lograrse también mediante la administración de agonistas de dopamina de acción directa tales como bromocriptina o pergolida. Aunque los tratamientos anteriores son inicialmente muy eficaces en el control de algunos de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, particularmente la rigidez, el uso continuado da como resultado una amplia variedad de efectos secundarios que pueden ser molestos para el paciente (por ejemplo los movimientos involuntarios conocidos como discinesias).

25 Otros tratamientos incluyen la inhibición de las enzimas que metabolizan dopamina, catecol-o-metiltransferasa (COMT) o monoaminoxidasas (MAO), o el uso de anticolinérgicos. Sin embargo, estos tratamientos proporcionan solo un beneficio de leve a moderado y presentan una variedad de efectos adversos secundarios.

30 Se conoce que la adenosina es un modulador endógeno de varias funciones fisiológicas. Por ejemplo, la adenosina actúa sobre el sistema cardiovascular y es un fuerte vasodilatador y depresor cardiaco y se sabe que tiene propiedades cardioprotectoras (véanse por ejemplo Norton *et al.* Am J Physiol. 1999; 276(2 Pt 2), H341-9; y Auchampach y Bolli Am J Physiol. 1999; 276(3 Pt 2), H1113-6). Los efectos de la adenosina sobre el sistema nervioso central incluyen sedación, efectos ansiolíticos y antiepilépticos. Además la adenosina actúa sobre el sistema respiratorio induciendo broncoconstricción. En los riñones, la adenosina ejerce una acción bifásica, induciendo vasoconstricción a bajas concentraciones y vasodilatación a altas dosis, lo que significa que la adenosina puede estar implicada en la patología de ciertos tipos de insuficiencia renal aguda (Costello-Boerrigter, *et al.* Med Clin North Am. Marzo de 2003; 87(2), 475-91; Gottlieb, Drugs. 2001, 61(10), 1387-93). La adenosina también actúa como inhibidor de la lipólisis en adipocitos (Feoktistov, *et al.*, Pharmacol. Rev. 1997, 49, 381-402) y como antiagregante sobre las plaquetas.

40 La acción de la adenosina está mediada por una familia de receptores acoplados a proteínas G. Estudios bioquímicos y farmacológicos, junto con los avances en la biología molecular, han permitido la identificación de al menos cuatro subtipos de receptores de adenosina, que se han clasificado como A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub> y A<sub>3</sub>. Los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> inhiben la actividad de la enzima adenilato ciclasa, mientras que los receptores A<sub>2a</sub> y A<sub>2b</sub> estimulan la actividad de la misma enzima, modulando de ese modo el nivel de AMP cíclico en las células.

45 En el sistema nervioso central, la adenosina es un potente neuromodulador endógeno, que controla la liberación presináptica de muchos neurotransmisores y por tanto está implicada en la función motora, el sueño, la ansiedad, el dolor y la actividad psicomotora. Los subtipos principales de receptor de adenosina en el cerebro son el A<sub>1</sub> y A<sub>2a</sub>. Aunque el subtipo de receptor de adenosina A<sub>1</sub> se encuentra a lo largo de todo el cerebro a alta densidad, la distribución del receptor A<sub>2a</sub> está más restringida, y se encuentra a alta densidad en el cuerpo estriado (núcleo caudado-putamen, núcleo accumbens, tubérculo olfatorio), donde se localiza conjuntamente con el receptor de dopamina D2 en las neuronas de salida estriatopallidales. La localización diferenciada del receptor A<sub>2a</sub> a lo largo del cuerpo estriado y su capacidad para antagonizar de manera funcional las acciones del receptor D2 ha conducido a la sugerencia de utilidad potencial de los antagonistas del receptor A<sub>2a</sub> para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson (véase, por ejemplo, Cunha *et al.*, Curr Pharm Des. 2008, 14(15), 1512-1524).

50 Así, los antagonistas del receptor A<sub>2a</sub> puede mejorar la alteración motora debida a enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer (Tuite P, *et al.*, J: Expert Opin. Investig. Drugs. 2003; 12, 1335-52; Popoli P. *et al.* J Neurosci. 2002; 22, 1967-75; y

Dall'Igna, *et al.*, *Experimental Neurology*, 2007, 241-245). Además, pueden emplearse antagonistas de A<sub>2a</sub> para el tratamiento de: trastornos relacionados con la atención tales como trastorno de déficit de atención (ADD) y trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD); psicosis; accidente cerebrovascular, síndrome extrapiramidal (por ejemplo, distonía, acatisia, pseudoparkinsonismo y discinesia tardía (véase Jenner P. *J Neurol.* 2000; 247 supl. 2: 1143-50); y trastornos de movimientos anómalos tal como síndrome de las piernas inquietas (SPI) y movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES) (véanse, por ejemplo los documentos WO 02/055083, WO 05/044245, WO 06/132275 y Happe S, *et al.*, *Neuropsychobiology.* 2003, 48, 82-6). Se dan a conocer antagonistas de adenosina A<sub>2a</sub> en el documento US 2007037033 como agentes útiles para el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica. El documento WO 01/058241 da a conocer el tratamiento de cirrosis, fibrosis e hígado graso empleando antagonistas de adenosina A<sub>2a</sub>. El documento WO 06/009698 da a conocer antagonistas de adenosina A<sub>2a</sub> como útiles para la mitigación del comportamiento adictivo. Se ha demostrado recientemente que los antagonistas de adenosina A<sub>2a</sub> pueden emplearse para el tratamiento y la prevención de fibrosis dérmica en enfermedades tales como esclerodermia (Chan *et al.* *Arthritis & Rheumatism*, 2006, 54(8), 2632-2642).

Además, los antagonistas de A<sub>2a</sub> pueden tener potencial terapéutico como neuroprotectores (Stone TW. *et al.*, *Drag. Dev. Res.* 2001, 52, 323-330), en el tratamiento de trastornos del sueño (Dunwiddie TV *et al.*, *Ann. Rev. Neurosci.* 2001, 24, 31- 55) y migraña (Kurokawa *et al.*, 2009. Program No. 714.4/B101. 2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience).

Los usos terapéuticos para los compuestos que seleccionan como diana los receptores A<sub>1</sub> son diversos (véanse, por ejemplo *Nature Reviews Drug Discovery* 5, 2006, 247-264; *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 323(2), 2007, 708 a 719; *British Journal of Pharmacology*, 155, 2008, 475 a 486; *Journal of the American College of Cardiology* 50(16), 2007, 1551-1560; *Pharmacology and Therapeutics* 123, 2009, 105 a 116).

Los receptores de adenosina A<sub>1</sub> se expresan en el riñón y median en el efecto de la adenosina sobre la reabsorción tubular proximal y retroalimentación túbulo-glomerular. Por tanto el bloqueo del receptor A<sub>1</sub> conducirá a la inhibición de la reabsorción de sodio tubular proximal, lo que podría ser beneficioso en enfermedades tales como insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad renal crónica y cirrosis (Gellai *et al.*, 1998, *J Pharmacol Exp Ther* 286, 1191-1196; *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50:1551-1560). Los compuestos que se han desarrollado como antagonistas del receptor A<sub>1</sub> de adenosina para la insuficiencia renal aguda incluyen rolofilina de Merck y derenofilina de Astellas. Los antagonistas del receptor de adenosina A<sub>1</sub> pueden emplearse para tratar edema (Satoh *et al.*, 2000. *Gastroenterol.* 119(3):829-36), degeneración macular y cirrosis.

Aunque los compuestos con actividad biológica significativa en múltiples subtipos del receptor de adenosina pueden ser terapéuticamente útiles, pueden provocar efectos secundarios no deseados. Por ejemplo (según se describe en Gessi S *et al.* *Pharmacol. Ther.* 117(1), 2008, 123-140), los antagonistas del receptor de adenosina A<sub>3</sub> tienen diversos efectos, tales como propensión aumentada de daño tisular tras isquemia, (por ejemplo en el SNC, corazón, riñón, pulmón y ojo), lesión por reperfusión aumentada, neurodegeneración aumentada en respuesta a hipoxia, efectos potencialmente perjudiciales sobre la función motora o umbrales del dolor, inmunosupresión o inmuoestimulación.

Actualmente se han desarrollado varios compuestos como antagonistas del receptor A<sub>2a</sub> para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Estos compuestos incluyen KW6002 (istradefilina, 8-[(E)-2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona) de Kyowa Hakko Kogyo, SCH-420814 (preladenant, 2-(furan-2-il)-7-[2-[4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperazin-1-il]etil]-7H-pirazolo[4, 3-e][1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-5-amina) de Schering-Plough/Merck, BIIB014 de Biogen Idec, Lu AA47070 de Lundbeck, ST-1535 de Sigma-Tau Farm Riunite SpA, SYN 115 de Synosia, y ASP 5854 de Astellas.

Sin embargo, los compuestos mencionados anteriormente tienen muchas desventajas, tales como baja solubilidad (KW6002, SCH-420814, BIIB014 y Lu AA47070), sensibilidad a la luz (KW6002), baja selectividad (Lu AA47070 y ASP 5854), toxicidad potencial debida a la inclusión de toxicóforos potenciales conocidos (SCH-420814 y BIIB014) y eficacia limitada *in vivo* (KW6002).

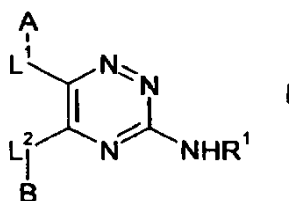
Las solicitudes de patente internacional WO 92/02513, WO 00/66568, WO 03/077921, WO 2005/117883, WO 2006/051311, WO 2006/113704 y WO 2009/090431, las publicaciones de solicitud de patente estadounidense US 2004/0102436, US 2004/0229873, US 2007/0135437, la publicación de patente europea n.º 1 400 518 y la patente inglesa n.º 1.604.085 dan a conocer compuestos de 1,2,4-triazina con actividades biológicas variables. No hay ninguna sugerencia ni divulgación en los documentos anteriores de compuestos de 1,2,4-triazina que porten el patrón requerido de sustitución requerida en el presente documento, ni de que ninguno de los compuestos dados a conocer en los documentos anteriores podrían ser útiles como antagonistas del receptor A<sub>1</sub> o, particularmente, del A<sub>2a</sub>.

La patente estadounidense n.º 4.008.232 y la patente francesa n.º 2.869.906 dan a conocer varios compuestos de 1,2,4-triazina para su uso en el tratamiento de la inflamación y como agentes bloqueadores solares, respectivamente. Doig *et al.*, *Journal of Chromatography* 1991 554(1-2), 181-189 da a conocer un metabolito del

agente anticonvulsante lamotrigina. Se dan a conocer varios compuestos de 1,2,4-triazina con actividad anticonvulsante en Mallikarjuna *et al.* J Zhejian Univ Sci B 2007 8(7), 526-532. Se dan a conocer varios compuestos de 1,2,4-triazina con actividad antiviral en Davidson *et al.* Journal of Pharmaceutical Sciences 67(5), 1978, 737-739. Se dan a conocer varios compuestos de 1,2,4-triazina en Eid *et al.*, Indian Journal of Chemistry, sección B 1990 29B(5) 435-439, Zou *et al.*, Chinese Journal of Chemistry 1998 16(1), 58-64, Lu *et al.*, Youji Huaxue 1992 .12(6), 605-607, Lu *et al.*, Organic Preparations and Procedures International 1992 24(3), 358-362 y Konno *et al.* Heterocycles 19(10), 1982, 1865-8. No hay ninguna sugerencia ni divulgación de que ninguno de los compuestos anteriores podría ser útil como antagonistas del receptor A<sub>1</sub> o, particularmente, del A<sub>2a</sub>.

10 Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que determinados compuestos de 1,2,4-triazina que portan determinados sustituyentes son útiles como antagonistas del receptor A<sub>1</sub> y, particularmente, del A<sub>2a</sub>.

Por tanto, se da a conocer un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de un estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor A<sub>1</sub> o, particularmente, del A<sub>2a</sub>, en el que el compuesto de fórmula I tiene la estructura



15 en la que:

R<sup>1</sup> representa H o alquilo C<sub>1-6</sub>, pudiendo estar este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, OR<sup>2a</sup> o NR<sup>2b</sup>R<sup>2c</sup>;

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representan independientemente CH=CH, un enlace directo, O, NR<sup>3a</sup>, S(O)<sub>p</sub>, CH<sub>2</sub> o C(O);

20 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>3a</sup> representan independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;

A representa Cy<sup>1</sup> o Het<sup>A</sup>;

Cy<sup>1</sup> representa un sistema de anillos carbocíclico totalmente saturado o parcialmente saturado, aromático, de 5 a 14 miembros que comprende uno, dos o tres anillos, grupo Cy<sup>1</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4a</sup>;

25 Het<sup>A</sup> representa un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupo heterocíclico que puede comprender uno, dos o tres anillos y grupo Het<sup>A</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup>;

B representa un Cy<sup>2</sup> o Het<sup>B</sup>;

30 Cy<sup>2</sup> representa un sistema de anillos carbocíclico totalmente saturado o parcialmente saturado, aromático, de 3 a 10 miembros que comprende uno o dos anillos, grupo Cy<sup>2</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4c</sup>;

35 Het<sup>B</sup> representa un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupo heterocíclico que puede comprender uno o dos anillos y grupo Het<sup>B</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4d</sup>;

R<sup>4a</sup> a R<sup>4d</sup> representan, independientemente en cada aparición,

(a) halógeno,

(b) CN,

40 (c) alquilo C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno

o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo), OR<sup>5a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>5b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5c</sup>)(R<sup>5d</sup>), N(R<sup>5e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5f</sup>, N(R<sup>5g</sup>)(R<sup>5h</sup>), B<sup>1</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>2</sup>-R<sup>5i</sup>, arilo y Het<sup>1</sup>,

5 (d) Cy<sup>3</sup>, grupo Cy<sup>3</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>), OR<sup>6a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>6b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6c</sup>)(R<sup>6d</sup>), N(R<sup>6e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6f</sup>, N(R<sup>6g</sup>)(R<sup>6h</sup>), B<sup>3</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>4</sup>-R<sup>6i</sup>, arilo y Het<sup>2</sup>,

10 (e) Het<sup>a</sup>, grupo Het<sup>a</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>), OR<sup>7a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>7b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7c</sup>)(R<sup>7d</sup>), N(R<sup>7e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7f</sup>, N(R<sup>7g</sup>)(R<sup>7h</sup>), B<sup>5</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>6</sup>-R<sup>7i</sup>, arilo y Het<sup>3</sup>,

(f) OR<sup>8</sup>,

(g) S(O)<sub>r</sub>R<sup>9a</sup>

(h) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9b</sup>)(R<sup>9c</sup>),

15 (i) N(R<sup>9d</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>9e</sup>,

(j) N(R<sup>9f</sup>)(R<sup>9g</sup>),

(k) B<sup>7</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>8</sup>-R<sup>9h</sup>,

(l) =O,

(m) =S,

20 o cuando dos grupos R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> o R<sup>4d</sup> están unidos al mismo átomo de carbono en una porción no aromática de un grupo Cy<sup>1</sup> Het<sup>A</sup>, Cy<sup>2</sup> o Het<sup>B</sup>, pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 3 a 6 miembros saturado o insaturado, anillo que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S y N, y anillo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>9i</sup>;

G<sup>1</sup> representa, independientemente en cada aparición, O, S o NR<sup>5j</sup>;

25 R<sup>8</sup> representa, independientemente en cada aparición,

H,

Cy<sup>3</sup>, Het<sup>a</sup>, arilo<sup>a</sup>; alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, estando estos últimos siete grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, Het<sup>4</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)N(R<sup>N1</sup>)(R<sup>N2</sup>), S(O)<sub>r</sub>R<sup>9aa</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9ba</sup>)(R<sup>9ca</sup>), N(R<sup>9da</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>9ea</sup> y N(R<sup>9fa</sup>)(R<sup>9ga</sup>);

30 Cy<sup>3</sup> representa, independientemente en cada aparición, un anillo carbocíclico, totalmente saturado o parcialmente insaturado, aromático, de 3 a 6 miembros;

Het<sup>a</sup> representa, independientemente en cada aparición, un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N;

35 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan independientemente

(a) H,

(b) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, arilo, -N(R<sup>N3</sup>)(R<sup>N4</sup>) y -OR<sup>a</sup>,

(c) arilo o

40 (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (grupo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O,

halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>);

B<sup>1</sup> a B<sup>8</sup> representan independientemente, en cada aparición, un enlace directo, O, S o N(R<sup>N3</sup>);

cada arilo<sup>a</sup> representa independientemente un grupo aromático carbocíclico C<sub>6-14</sub>, grupo que puede comprender uno, dos o tres anillos;

- 5 cada arilo representa independientemente un grupo aromático carbocíclico C<sub>6-14</sub>, grupo que puede comprender uno, dos o tres anillos y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

halógeno,

alquilo C<sub>1-6</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -N(R<sup>N4</sup>)(R<sup>N5</sup>) y -OR<sup>a</sup>, y

- 10 -OR<sup>a</sup>;

Het<sup>1</sup> a Het<sup>4</sup> representan independientemente grupos heterocíclicos de 4 a 14 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupos heterocíclicos que pueden comprender uno, dos o tres anillos y pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de

halógeno,

- 15 alquilo C<sub>1-6</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -N(R<sup>N6</sup>)(R<sup>N7</sup>) y -OR<sup>a</sup>, y

-OR<sup>a</sup>;

R<sup>N1</sup> a R<sup>N7</sup> representan independientemente

H,

- 20 alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, estando estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno y -OR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> representa, independientemente en cada aparición,

(a) H;

- 25 (b) alquilo C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalqueno C<sub>4-12</sub>, estando estos últimos cinco grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (estando estos últimos cuatro grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>), OR<sup>12a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>12b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12c</sup>)(R<sup>12d</sup>), N(R<sup>12e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>12f</sup>, N(R<sup>12g</sup>)(R<sup>12h</sup>), B<sup>9</sup>-C(G<sup>2</sup>)-B<sup>10</sup>-R<sup>12i</sup>, arilo<sup>1</sup> y Het<sup>B</sup>, y grupos cicloalquilo C<sub>3-12</sub> o cicloalqueno C<sub>4-12</sub> que pueden estar sustituidos adicionalmente con =O,

- 30 (c) S(O)<sub>r</sub>R<sup>13a</sup>

(d) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>13b</sup>)(R<sup>13c</sup>) o

(e) C(O)-B<sup>11</sup>-R<sup>13d</sup>;

R<sup>5a</sup> a R<sup>5j</sup>, R<sup>6a</sup> a R<sup>6i</sup>, R<sup>7a</sup> a R<sup>7i</sup>, R<sup>9a</sup> a R<sup>9i</sup>, R<sup>9aa</sup> a R<sup>9ga</sup>, R<sup>12a</sup> a R<sup>12i</sup> y R<sup>13a</sup> a R<sup>13d</sup> representan independientemente, en cada aparición,

- 35 (a) H,

- 40 (b) alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub> estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>), OR<sup>5aa</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>5ab</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5ac</sup>)(R<sup>5ad</sup>), N(R<sup>5ae</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5af</sup>, N(R<sup>5ag</sup>)(R<sup>5ah</sup>), B<sup>12</sup>-C(G<sup>2</sup>)-B<sup>13</sup>-R<sup>5ai</sup>, arilo<sup>1</sup> y Het<sup>c</sup>;

(c) cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o cicloalquenilo C<sub>4-10</sub> (estando estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>),

(d) Het<sup>d</sup>;

G<sup>2</sup> representa, independientemente en cada aparición, O, S, o NR<sup>5aj</sup>;

5 R<sup>5aa</sup> a R<sup>5aj</sup> representan independientemente en cada aparición,

(a) H,

(b) alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub> estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>),

(c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o cicloalquenilo C<sub>4-6</sub> (estando estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>),

(d) Het<sup>e</sup>,

15 o R<sup>5ag</sup> y R<sup>5ah</sup> pueden representar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que pueden contener adicionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, anillo heterocíclico que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>);

20 B<sup>9</sup> a B<sup>13</sup> representan independientemente un enlace directo, O, S o N(R<sup>N8</sup>);

arilo<sup>1</sup> representa, independientemente en cada aparición, un grupo aromático carbocíclico, grupo que puede comprender uno o dos anillos y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

halógeno,

25 alquilo C<sub>1-6</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -N(R<sup>N10</sup>)(R<sup>N11</sup>) y alcoxilo (estando este último sustituyente sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno), y

alcoxilo (estando este último sustituyente sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno);

R<sup>N8</sup>, R<sup>N10</sup> y R<sup>N11</sup> representan independientemente

H,

30 alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, estando estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;

Het<sup>b</sup> representa un grupo de 5 ó 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O y alquilo C<sub>1-6</sub>;

35 Het<sup>c</sup> a Het<sup>e</sup> representan independientemente, un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupos Het<sup>c</sup> a Het<sup>e</sup> que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo);

40 p, q y r representan independientemente en cada aparición 0, 1 ó 2; y

a menos que se especifique de otro modo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y la parte alquilo de los grupos alcoxilo pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

Las referencias en el presente documento (en cualquier aspecto o realización de la invención) a los compuestos de fórmula I incluyen referencias a tales compuestos *per se*, a los tautómeros de tales compuestos, así como a las sales o a los solvatos farmacéuticamente aceptables, o a los derivados farmacéuticamente funcionales de tales compuestos.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables que pueden mencionarse incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Tales sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo mediante la reacción de una forma de ácido libre o base libre de un compuesto de fórmula I con uno o más equivalentes de un ácido o una base apropiados; opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido por la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, usando técnicas convencionales (por ejemplo a vacío, mediante secado por congelación o mediante filtración). Pueden prepararse también las sales mediante el intercambio de un contraión de un compuesto de fórmula I en forma de una sal por otro contraión, por ejemplo usando una resina de intercambio iónico adecuada.

10 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido derivadas de ácidos minerales y ácidos orgánicos, y sales derivadas de metales tales como sodio, magnesio, o preferiblemente, potasio y calcio.

15 Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido formadas con los ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, arilsulfónico (por ejemplo bencenosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico y *p*-toluenosulfónico), ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspártico, benzoico; 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+)-canfórico, canfor-sulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, glucónico (por ejemplo D-glucónico), glucurónico (por ejemplo D-glucurónico), glutámico (por ejemplo L-glutámico),  $\alpha$ -oxoglutámico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodídrico, isetiónico, láctico (por ejemplo (+)-L-láctico y ( $\pm$ )-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico (por ejemplo (-)-L-málico), malónico, ( $\pm$ )-DL-mandélico, metafosfórico, metanosulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, tartárico (por ejemplo(+)-L-tartárico), tiociánico, undecilénico y valérico.

20 Ejemplos particulares de sales son sales derivadas de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico; de ácidos orgánicos, tales como los ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, arilsulfónico; y de metales tales como sodio, magnesio, o preferiblemente, potasio y calcio.

25 Según se mencionó anteriormente, también se abarca por la fórmula I cualquier solvato de los compuestos y sus sales. Los solvatos preferidos son los solvatos formados mediante la incorporación en la estructura de estado sólido (por ejemplo estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable no tóxico (denominado a continuación disolvente de solvatación). Los ejemplos de tales disolventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Pueden prepararse los solvatos mediante recristalización de los compuestos de la invención con un disolvente o mezcla de disolventes que contienen el disolvente de solvatación. Independientemente de si se ha formado o no un solvato en cualquier ejemplo dado puede determinarse sometiendo cristales del compuesto a análisis usando técnicas convencionales y bien conocidas tales como análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y cristalografía de rayos X.

30 Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los solvatos preferidos particularmente son hidratos, y ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

35 Para un comentario más detallado de los solvatos y los métodos usados para producirlos y caracterizarlos, véase Bryn *et al.*, Solid-State Chemistry of Drugs, segunda edición, publicado por SSCI, Inc of West Lafayette, IN, EE.UU., 1999, ISBN 0-967-06710-3.

“Derivados farmacéuticamente funcionales” de los compuestos de fórmula I según se definen en el presente documento incluyen derivados de éster y/o derivados que tienen o proporcionan la misma función y/o actividad biológica que cualquier compuesto relevante de la invención. Por tanto, el término también incluye los profármacos de los compuestos de fórmula I.

40 El término “profármaco” de un compuesto de fórmula I relevante incluye cualquier compuesto que, tras la administración oral o parenteral, se metaboliza *in vivo* para formar ese compuesto en una cantidad detectable de manera experimental y dentro de un tiempo predeterminado (por ejemplo dentro de un intervalo de dosificación de entre 6 y 24 horas (es decir de una a cuatro veces al día)).

Pueden prepararse los profármacos de los compuestos de fórmula I modificando los grupos funcionales presentes



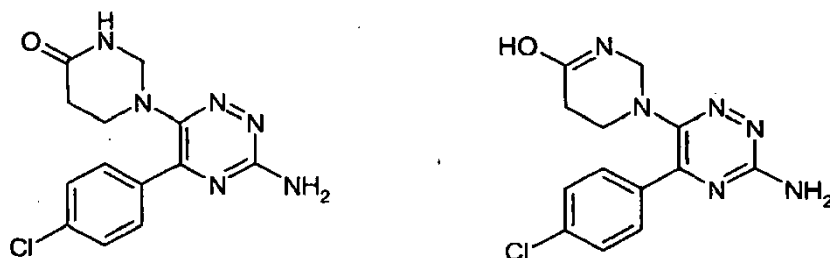
5 en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escindan, *in vivo*, cuando dicho profármaco se administre a un sujeto mamífero. Normalmente se logran las modificaciones sintetizando el compuesto original con un sustituyente de profármaco. Los profármacos incluyen compuestos de fórmula I en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo en un compuesto de fórmula I está unido a cualquier grupo que puede escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres y carbamatos de grupos hidroxilo funcionales, grupos ésteres de grupos carboxilo funcionales, derivados de N-acilo y bases de N-Mannich. Puede encontrarse información general sobre profármacos por ejemplo en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" pág. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

10 Compuestos de fórmula I, así como las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables y los derivados farmacéuticamente funcionales de tales compuestos se denominan, con fines de brevedad, conjuntamente a continuación en el presente documento "compuestos de fórmula I".

15 Los compuestos de fórmula I pueden contener dobles enlaces y pueden existir por tanto como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) alrededor de cada doble enlace individual. Todos esos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula I pueden existir como regioisómeros y pueden mostrar tautomerismo. Todas las formas tautoméricas y las mezclas de las mismas están incluidas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los siguientes tautómeros están incluidos dentro del alcance de la invención:



20 Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden mostrar isomerismo óptico y/o diaestereoisomerismo. Pueden separarse los diaestereoisómeros usando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionada. Pueden aislarse los diversos estereoisómeros mediante separación de un racémico u otra mezcla de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente los isómeros ópticos deseados  
 25 pueden prepararse mediante la reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no provoquen racemización o epimerización (es decir un método de "combinación quiral") mediante la reacción del material de partida apropiado con un "agente auxiliar quiral" que puede eliminarse posteriormente en una etapa adecuada, mediante derivación (es decir una resolución, incluyendo una resolución dinámica), por ejemplo con un ácido homoquiral seguido por la separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales tales como cromatografía, o mediante la reacción con un reactivo quiral o catalizador quiral apropiado en condiciones  
 30 conocidas para los expertos en la técnica. Todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención.

Para evitar dudas, los compuestos de fórmula I pueden contener los átomos declarados en cualquiera de sus formas isotópicas. A este respecto, las realizaciones de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas en las que:

35 (a) el compuesto de fórmula I no está enriquecido ni marcado de forma isotópica con respecto a cualquier átomo del compuesto; y

(b) el compuesto de fórmula I está enriquecido ni marcado de forma isotópica con respecto a uno o más átomos del compuesto.

40 El compuesto dado a conocer anteriormente puede utilizarse en un método de tratamiento médico. Por tanto, se proporciona:

(i) el uso de un compuesto fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor  $A_1$  o particularmente el  $A_{2a}$ ; y

(ii) un método de tratamiento de un trastorno o estado mejorado mediante el antagonismo del receptor  $A_1$  o, particularmente, del  $A_{2a}$  método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de

fórmula I a un paciente que necesita tal tratamiento.

El término "trastorno o estado mejorado mediante la inhibición del receptor A<sub>1</sub>, o, particularmente, del A<sub>2a</sub>" se entenderá por los expertos en la técnica que incluye: insuficiencia cardiaca (tal como insuficiencia cardiaca aguda descompensada e insuficiencia cardiaca congestiva); insuficiencia renal (por ejemplo provocada por insuficiencia cardiaca); edema; cáncer (tal como cáncer de próstata, rectal, renal, de ovarios, endometrial, de tiroides, de páncreas, particularmente de mama, de colon, de vejiga, cerebral, glial, melanoma, de la glándula pineal y, más particularmente, de pulmón (por ejemplo carcinoma de pulmón de Lewis)); diabetes; diarrea; degeneración macular (tal como degeneración macular provocada por angiogénesis (por ejemplo angiogénesis retiniana)); o, particularmente (por ejemplo para trastornos o estados mejorados mediante la inhibición del receptor A<sub>2a</sub>), una enfermedad del sistema nervioso central tal como depresión, una enfermedad de la función cognitiva, una enfermedad neurodegenerativa (tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica) y psicosis; un trastorno relacionado con la atención (tal como trastorno de déficit de atención (ADD) y trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD)); síndrome extrapiramidal (por ejemplo distonía, acatisia, pseudoparkinsonismo y discinesia tardía); un trastorno de movimientos anómalos (tal como síndrome de las piernas inquietas (SPI) y movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES)); cirrosis; fibrosis hepática; hígado graso; fibrosis dérmica (por ejemplo en enfermedades tales como esclerodermia); un trastorno del sueño; accidente cerebrovascular; lesión cerebral e inflamación neurológica (por ejemplo migraña o cualquier trastorno o estado provocado por isquemia, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal o inflamación del SNC); comportamiento adictivo.

Por tanto, aspectos adicionales de la invención se refiere a lo siguiente.

(a) Un compuesto de fórmula I, según se define en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un estado o trastorno seleccionado de insuficiencia cardiaca (tal como insuficiencia cardiaca aguda descompensada y insuficiencia cardiaca congestiva); insuficiencia renal (por ejemplo provocada por insuficiencia cardiaca); edema; cáncer (tal como de próstata, rectal, renal, de ovarios, endometrial, de tiroides, de páncreas, particularmente de mama, de colon, de vejiga, cerebral, glial, melanoma, de la glándula pineal y, más particularmente, cáncer de pulmón (por ejemplo carcinoma de pulmón de Lewis)); diabetes; diarrea; degeneración macular (tal como degeneración macular provocada por angiogénesis (por ejemplo angiogénesis retiniana)); o, particularmente (por ejemplo para trastornos o estados mejorados mediante la inhibición del receptor A<sub>2a</sub>), una enfermedad del sistema nervioso central tal como depresión, una enfermedad de la función cognitiva, una enfermedad neurodegenerativa (tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica) y psicosis; un trastorno relacionado con la atención (tal como trastorno de déficit de atención (ADD) y trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD)); síndrome extrapiramidal (por ejemplo distonía, acatisia, pseudoparkinsonismo y discinesia tardía); un trastorno de movimientos anómalos (tal como síndrome de las piernas inquietas (SPI) y movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES)); cirrosis; fibrosis hepática; hígado graso; fibrosis dérmica (por ejemplo en enfermedades tales como esclerodermia); un trastorno del sueño; accidente cerebrovascular; lesión cerebral e inflamación neurológica (por ejemplo migraña o cualquier trastorno o estado provocado por isquemia, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal o inflamación del SNC); comportamiento adictivo.

(b) Uso de un compuesto de fórmula I, según se define en la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado o trastorno seleccionado de insuficiencia cardiaca (tal como insuficiencia cardiaca aguda descompensada e insuficiencia cardiaca congestiva); insuficiencia renal (por ejemplo provocado por insuficiencia cardiaca); edema; cáncer (tal como de próstata, rectal, renal, de ovarios, endometrial, de tiroides, de páncreas, particularmente de mama, de colon, de vejiga, cerebral, glial, melanoma, de la glándula pineal y, más particularmente, cáncer de pulmón (por ejemplo carcinoma de pulmón de Lewis)); diabetes; diarrea; degeneración macular (tal como degeneración macular provocada por angiogénesis (por ejemplo angiogénesis retiniana)); o, particularmente (por ejemplo para trastornos o estados mejorados mediante la inhibición del receptor A<sub>2a</sub>), una enfermedad del sistema nervioso central tal como depresión, una enfermedad de la función cognitiva, una enfermedad neurodegenerativa (tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica) y psicosis; un trastorno relacionado con la atención (tal como trastorno de déficit de atención (ADD) y trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD)); síndrome extrapiramidal (por ejemplo distonía, acatisia, pseudoparkinsonismo y discinesia tardía); un trastorno de movimientos anómalos (tal como síndrome de las piernas inquietas (SPI) y movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES)); cirrosis; fibrosis hepática; hígado graso; fibrosis dérmica (por ejemplo en enfermedades tales como esclerodermia); un trastorno del sueño; accidente cerebrovascular; lesión cerebral e inflamación neurológica (por ejemplo migraña o cualquier trastorno o estado provocado por isquemia, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal o inflamación del SNC); comportamiento adictivo.

Se describe también un método de tratamiento de un trastorno o estado seleccionado de insuficiencia cardiaca (tal como insuficiencia cardiaca aguda descompensada e insuficiencia cardiaca congestiva); insuficiencia renal (por ejemplo provocada por insuficiencia cardiaca); edema; cáncer (tal como de próstata, rectal, renal, de ovarios, endometrial, de tiroides, de páncreas, particularmente de mama, de colon, de vejiga, cerebral, glial, melanoma, de la

glándula pineal y, más particularmente, cáncer de pulmón (por ejemplo carcinoma de pulmón de Lewis)); diabetes; diarrea; degeneración macular (tal como degeneración macular provocada por angiogénesis (por ejemplo angiogénesis retiniana)); o, particularmente (por ejemplo para trastornos o estados mejorados mediante la inhibición del receptor  $A_{2a}$ ), una enfermedad del sistema nervioso central tal como depresión, una enfermedad de la función cognitiva, una enfermedad neurodegenerativa (tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica) y psicosis; un trastorno relacionado con la atención (tal como trastorno de déficit de atención (ADD) y trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD)); síndrome extrapiramidal (por ejemplo distonía, acatisia, pseudoparkinsonismo y discinesia tardía); un trastorno de movimientos anómalos (tal como síndrome de las piernas inquietas (SPI) y movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES)); cirrosis; fibrosis hepática; hígado graso; fibrosis dérmica (por ejemplo en enfermedades tales como esclerodermia); un trastorno del sueño; accidente cerebrovascular; lesión cerebral e inflamación neurológica (por ejemplo migraña o cualquier trastorno o estado provocado por isquemia, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal o inflamación del SNC); comportamiento adictivo, método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, según se definió anteriormente en el presente documento.

Los trastornos o estados particulares que pueden mencionarse en relación con los aspectos de la invención descritos anteriormente en el presente documento incluyen comportamiento adictivo, ADHD y, particularmente, enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y, particularmente, enfermedad de Parkinson).

Las realizaciones de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas en las cuales los compuestos de fórmula I inhiben de forma selectiva los subtipos de receptor  $A_1$  y  $A_{2a}$ .

Cuando se usan en el presente documento en relación con la inhibición del receptor  $A_1$  o  $A_{2a}$ , los términos “selectivo” y “selectividad” incluyen referencias a la unión de un compuesto al receptor  $A_1$  o, más particularmente, al  $A_{2a}$  con un valor de  $CI_{50}$  que es al menos 10 veces inferior (por ejemplo al menos 20, 50, 100, 500 ó 1000 veces inferior) al valor de  $CI_{50}$  determinado para la unión del mismo compuesto al subtipo de receptor  $A_3$ , a la misma temperatura (por ejemplo temperatura ambiente, tal como 298 K).

Pueden mencionarse también las realizaciones de la invención que incluyen aquellas en las cuales los compuestos de fórmula I son inhibidores selectivos del receptor  $A_{2a}$ .

Cuando se usan en el presente documento en relación con la inhibición del receptor  $A_{2a}$ , los términos “selectivo” y “selectividad” incluyen referencias a la unión de un compuesto al receptor  $A_{2a}$  con un valor de  $CI_{50}$  que es al menos 10 veces inferior (por ejemplo al menos 20, 50, 100, 500 ó 1000 veces inferior) al valor de  $CI_{50}$  determinado para la unión del mismo compuesto a otro subtipo del receptor de adenosina (por ejemplo el subtipo de receptor  $A_{2b}$ , particularmente el  $A_1$ , o, más particularmente, el  $A_3$ ) a la misma temperatura (por ejemplo temperatura ambiente, tal como 298 K). La selectividad por el receptor  $A_{2a}$  puede estar por encima de otro subtipo de receptor de adenosina, pero, en determinadas realizaciones de la invención, está por encima de dos o más subtipos de receptores de adenosina (por ejemplo todos los demás).

El antagonismo del receptor  $A_{2a}$  puede tener efectos neuroprotectores. Por tanto, también se da a conocer:

(i) un compuesto de fórmula I para su uso como neuroprotector;

(ii) el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para su uso como neuroprotector; y

(iii) un método de mitigación del daño de las neuronas cerebrales provocado por una enfermedad neurodegenerativa (tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica), accidente cerebrovascular u otro traumatismo cerebral, neurotoxinas (por ejemplo mercurio y compuestos del mismo, plomo y compuestos del mismo, fosfatos orgánicos y mostazas de nitrógeno), infecciones del SNC (por ejemplo meningitis, encefalitis, poliomiéltis, tuberculosis, toxoplasmosis, neurosífilis) o uso de drogas (por ejemplo cocaína), método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente que corre el riesgo de sufrir daño de las neuronas cerebrales por enfermedad neurodegenerativa, accidente cerebrovascular u otro traumatismo cerebral, neurotoxinas, infecciones del SNC o uso de drogas.

Las referencias en el presente documento a pacientes que corren el riesgo de daño de las neuronas cerebrales por enfermedad neurodegenerativa, accidente cerebrovascular u otro traumatismo cerebral incluyen referencias a los pacientes a los que se ha determinado mediante evaluación clínica que corren un riesgo mayor que la media (según se determina, por ejemplo, mediante comparación con individuos normales de la misma edad) de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica) o de sufrir un accidente cerebrovascular.

El antagonismo del receptor  $A_1$  puede tener efectos sobre la función renal. Por tanto, según aspectos adicionales de

la invención se proporcionan:

(i) un compuesto de fórmula I para su uso en la mitigación del daño renal provocado por insuficiencia renal aguda, edema, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica y/o cirrosis; y

5 (ii) el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para la mitigación del daño renal provocado por insuficiencia renal aguda, edema, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica y/o cirrosis.

También se da a conocer un método de mitigación del daño renal provocado por insuficiencia renal aguda, edema, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica y/o cirrosis, método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente que corre el riesgo de daño de la función renal por insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad renal crónica o cirrosis.

10 Las referencias en el presente documento a daño renal incluyen, en particular, daño renal provocado por insuficiencia renal aguda.

Las referencias en el presente documento a pacientes que corre el riesgo de daño de la función renal por insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica o cirrosis incluyen referencias a los pacientes a los que se ha determinado mediante evaluación clínica que corren un riesgo mayor que la media (según se determina, por ejemplo, mediante comparación con individuos normales de la misma edad) de desarrollar insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica o cirrosis.

Para evitar dudas, en el contexto de la presente invención, el término “*tratamiento*” incluye referencias al tratamiento terapéutico o paliativo de pacientes que necesitan tal tratamiento, así como al tratamiento profiláctico y/o diagnóstico de pacientes que son susceptibles a los estados patológicos relevantes.

20 Los términos “*paciente*” y “*pacientes*” incluyen referencias a pacientes mamíferos (por ejemplo seres humanos).

El término “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico en el paciente tratado (por ejemplo suficiente para tratar o prevenir la enfermedad). El efecto puede ser objetivo (es decir medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir el sujeto da una indicación de cómo se siente o del efecto).

25 El término “halógeno”, cuando se usa en el presente documento, incluye referencias a fluoro, cloro, bromo y yodo.

A menos que se establezca de otro modo, el término “carbocíclico” cuando se usa en el presente documento en conexión con grupos  $Cy^1$  y  $Cy^2$  incluye referencias a grupos carbocíclicos (por ejemplo grupos carbocíclicos  $C_{5-6}$ ) que son mono-, bi- o tricíclicos y que pueden ser totalmente saturados, parcialmente insaturados o de carácter completamente aromático. Por ejemplo, los grupos  $Cy^1$  y  $Cy^2$  pueden seleccionarse del grupo que comprende ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopropilo, ciclopropenilo, particularmente ciclopentilo, ciclopentenilo, (1Z,2Z,4Z,6Z,8Z)-ciclodecapentaenilo, más particularmente, ciclohexilo, ciclohexenilo, indanilo, indenilo, naftalenilo (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo), y, todavía más particularmente, fenilo). El punto de unión de los grupos carbocíclicos puede ser a través de cualquier átomo del sistema de anillos.

35 A menos que se establezca de otro modo en el presente documento, el término “heterocíclico”, cuando se usa en el presente documento en conexión con grupos  $Het^A$  y  $Het^B$  incluye referencias a grupos heterocíclicos que pueden ser totalmente saturados, parcialmente insaturados o de carácter completamente aromático.

Por tanto  $Het^A$  y  $Het^B$  representan un grupo heterocíclico de 5 a 14 o de 3 a 10 miembros, respectivamente, que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupos heterocíclicos que pueden comprender uno, dos o tres anillos y grupo  $Het^A$  o  $Het^B$  que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^{4b}$  o sustituyentes  $R^{4d}$ , respectivamente.

El grupo heterocíclico (por ejemplo  $Het^A$  o  $Het^B$ ) puede contener hasta 5 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S, y más particularmente de hasta 4 heteroátomos como miembros de anillo. Por ejemplo, el grupo heterocíclico puede contener 1, 2 ó 3 heteroátomos como miembros de anillo.

45 En un ejemplo,  $Het^A$  y  $Het^B$  pueden representar cada uno un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 o de 3 a 10 miembros, respectivamente, que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S. Dentro de este subconjunto,  $Het^A$  o  $Het^B$  (cuando sea apropiado) puede seleccionarse, por ejemplo, de (i) grupos heterocíclicos monocíclicos de 5 a 7 miembros de anillo que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S; (ii) grupos heterocíclicos bicíclicos condensados en 6.5 de 9 miembros de anillo que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S; (iii) grupos heterocíclicos bicíclicos condensados en 6.6 de 9 miembros de anillo que contienen 1, 2, 3 ó 4

heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S; (iv) grupos heterocíclicos tricíclicos condensados en 6.5.6 de 13 miembros de anillo que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S; (v) grupos heterocíclicos tricíclicos condensados en 6.6.6 de 14 miembros de anillo que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S; y (vi) grupos heterocíclicos bicíclicos en forma de puente de 7 u 8 miembros de anillo que contienen 1 ó 2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S.

Se entiende por "sistemas de anillos en forma de puente" sistemas de anillos en los que dos anillos comparten más de dos átomos, véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.

En otro ejemplo, Het<sup>A</sup> y Het<sup>B</sup> pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S. Dentro de este subconjunto, Het<sup>A</sup> o Het<sup>B</sup> puede seleccionarse, por ejemplo, de (i) grupos heterocíclicos monocíclicos de 5 a 7 miembros de anillo que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S; (ii) grupos heterocíclicos bicíclicos condensados en 6.5 de 9 miembros de anillo que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S; (iii) grupos heterocíclicos bicíclicos condensados en 6.6 de 9 miembros de anillo que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S; y (vi) grupos heterocíclicos bicíclicos en forma de puente de 7 u 8 miembros de anillo que contienen 1 ó 2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S.

En cada uno de los anteriores subconjuntos de compuestos, cuando Het<sup>A</sup> es un grupo piridonilo, puede ser otro grupo diferente de piridin-2-ona (por ejemplo puede ser un grupo piridin-4-ona).

Por ejemplo, Het<sup>A</sup> y Het<sup>B</sup> pueden seleccionarse del grupo que comprende azepinilo, diazepinilo, dihidrofurano (por ejemplo 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano), 4,5-dihidro-1*H*-maleimido, dioxolano, furano, furazano, hidantoinilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2- o 1,3-oxazinanilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, pirrolilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahydrofurano, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, tiofenetilo, triazolilo, más particularmente, dihidropirano (por ejemplo 3,4-dihidropirano, 3,6-dihidropirano), dioxano, hexahidropirimidinilo, isobenzofurano, pirano, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, tetrahydropirano, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrametilensulfóxido, tiazolidinilo, triazinano y similares. El punto de unión de los grupos carbocíclicos puede ser a través de cualquier átomo del sistema de anillos.

Por tanto, las definiciones de A que pueden mencionarse incluyen indolinilo, piridazinilo, octahidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2*H*-piran-4-ilo, indolinilo, 6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano, octahidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, piridazinilo o, particularmente, ciclopentilo, ciclopentenilo, dihydrofurano (por ejemplo 2,3-dihydrofurano, 2,5-dihydrofurano), 4,5-dihidro-1*H*-maleimido, dioxolano, furano, furazano, hidantoinilo, imidazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirazolilo, pirrolinilo (por ejemplo 3-pirrolinilo), pirrolilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahydrofurano, tetrametilensulfóxido, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tienilo, triazolilo, o más particularmente, acridinilo, 2-azabicyclo[4.1.0]heptano, 1-azabicyclo[2.2.2]octano, azepinilo, bencimidazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxano, benzodioxepano, benzodioxepinilo, benzodioxolilo, benzofurano, benzofurazano, benzo[*c*]isoxazolidinilo, benzomorfolinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzo[*e*]pirimidina, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, carbazolilo, cromano, cromo, cinolinilo, (1*Z*,2*Z*,4*Z*,6*Z*,8*Z*)-ciclodecapentaeno, ciclohexilo, ciclohexeno, decahidroisoquinolenilo, diazepinilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzo[*b*]furano, 1,3-dihidrobenzo[*c*]furano, 1,3-dihidro-2,1-bencisoxazolilo, dihydropirano (por ejemplo 3,4-dihidropirano, 3,6-dihidropirano), 2,3-dihidropirrol[2,3-*b*]piridinilo, dioxolano, dioxano, hexahidropirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,5-*a*]piridinilo, imidazo[2,3-*b*]tiazolilo, indano, indazolilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isobenzofurano, isocromano, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiocromano, cetopiperidinilo (por ejemplo 2-cetopiperidinilo, 3-cetopiperidinilo o 4-cetopiperidinilo), morfolinilo, naftalenilo (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahydro-naftilo), nafto[1,2-*b*]furano, naftiridinilo (incluyendo 1,6-naftiridinilo o, particularmente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), 1,2- o 1,3-oxazinanilo, oxazolidinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenilo, ftalazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pteridinilo, purinilo, pirano, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo (por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo), piridinonilo (tal como 5-1*H*-piridin-2-onilo, particularmente, 1-1*H*-piridin-2-onilo, 3-1*H*-piridin-2-onilo, 4-1*H*-piridin-2-onilo, 6-1*H*-piridin-2-onilo (en los que 1-, 3-, 4- y 6- se refieren al punto de unión del grupo 1*H*-piridin-2-onilo a la parte restante de la molécula), o, particularmente, 1*H*-piridin-4-onilo), pirimidinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[5,1-*b*]piridinilo, pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, 4,5,6,7-tetrahydrobencimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzopirazolilo, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[*e*]pirimidina, tetrahydroisoquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinilo), tetrahydroquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilo), tetrahydropirano, tetrahydropiridinilo (por ejemplo 3,4,5,6-tetrahydropiridinilo), 1,2,3,4-tetrahydropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahydropirimidinilo, tetrahydrotiofenilo, tieno[5,1-*c*]piridinilo, tiocromano, tiofenetilo, tiomorfolinilo, triazinano, 1,3,4-triazolo[2,3-

b]pirimidinilo o xantenilo y similares.

Además, las definiciones de B en compuestos de fórmula I que pueden mencionarse incluyen 2-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 1-azabicyclo-[2.2.2]octanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofurazanilo, benzo[c]isoxazolidinilo, benzomorfolinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzo[e]pirimidina, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopropilo, ciclopropenilo, decahidroisoquinolenilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, diazepinilo, dihidrofuranilo (por ejemplo 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), 2,3-di-hidrobenzo[b]furanilo, 1,3-dihidrobenzo-[c]furanilo, dihidropiranilo (por ejemplo 3,4-dihidropiranilo, 3,6-dihidropiranilo), 4,5-dihidro-1*H*-maleimido, 1,3-dihidro-2,1-bencisoxazolilo, 2,3-dihidropirrol[2,3-*b*]piridinilo, dioxanilo, dioxolanilo, furazanilo, hexahidropirimidinilo, hidantoinilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[2,3-*b*]tiazolilo, indanilo, indenilo, indolinilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiocromanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, cetopiperidinilo (por ejemplo 2-cetopiperidinilo, 3-cetopiperidinilo o 4-cetopiperidinilo), morfolinilo, naftalenilo (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo), naftiridinilo (incluyendo 1,2,3,4-naftiridinilo o, particularmente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo, 1,2- o 1,3-oxazinanilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo (por ejemplo 3-pirrolinilo), pirrolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[5,1-*b*]piridinilo, pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizino, quinoxalinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, 4,5,6,7-tetrahidrobencimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzopirazolilo, 5,6,7,8-tetrahidrobencisoxazolilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahidroquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo), tetrametilensulfóxido, tetrazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tieno[5,1-*c*]piridinilo, tiocromanilo, tiofenetilo, tiomorfolinilo, triazinano, triazolilo, 1,3,4-triazolo[2,3-*b*]pirimidinilo o más particularmente, benzofuranilo, furanilo, indazolilo, indolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo (por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo), piridinonilo, pirimidinilo, pirrolo[1,5-*a*]piridinilo o fenilo y similares.

A menos que se establezca de otro modo, el término “arilo” cuando se usa en el presente documento incluye grupos arilo C<sub>6-14</sub> (tal como C<sub>6-10</sub>). Tales grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y tener entre 6 y 14 átomos de carbono de anillo, en el que al menos un anillo es aromático. El punto de unión de los grupos arilo puede ser a través de cualquier átomo del sistema de anillos. Sin embargo, cuando los grupos arilo son bicíclicos o tricíclicos, están unidos a la parte restante de la molécula a través de un anillo aromático. Los grupos arilo C<sub>6-14</sub> incluyen fenilo, naftilo y similares, tal como 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y fluorenilo. Realizaciones de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas en las que arilo es fenilo.

Los grupos de Het<sup>1</sup> a Het<sup>4</sup> pueden ser de carácter totalmente saturado, parcialmente insaturado, totalmente aromático o parcialmente aromático. Los valores de los grupos Het<sup>1</sup> a Het<sup>4</sup> que pueden mencionarse incluyen acridinilo, 1-azabicyclo-[2.2.2]octanilo, azetidino, bencimidazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzo[c]isoxazolidinilo, benzomorfolinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzo[e]pirimidina, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, carbazolilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 2,3-dihidrobencisoxazolilo, 1,3-dihidrobencisoxazolilo, 2,3-dihidropirrol[2,3-*b*]piridinilo, dioxanilo, furanilo, furazanilo, hexahidropirimidinilo, hidantoinilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[2,3-*b*]tiazolilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiocromanilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, maleimido, morfolinilo, nafto[1,2-*b*]furanilo, naftiridinilo (incluyendo 1,6-naftiridinilo o, particularmente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo, 1,2- o 1,3-oxazinanilo, oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[5,1-*b*]piridinilo, pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizino, quinoxalinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, 4,5,6,7-tetrahidrobencimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzopirazolilo, 5,6,7,8-tetrahidrobencisoxazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahidropiranilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tetrahidroquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo), tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tieno[5,1-*c*]piridinilo, tiocromanilo, tiofenetilo, triazolilo, 1,3,4-triazolo[2,3-*b*]pirimidinilo, xantenilo y similares.

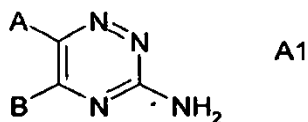
Los grupos Het<sup>a</sup> y Het<sup>c</sup> a Het<sup>e</sup> pueden ser de carácter totalmente saturado, parcialmente insaturado, totalmente aromático o parcialmente aromático. Grupos Het<sup>a</sup> que pueden mencionarse incluyen azetidino, aziridinilo, dioxanilo, furanilo, furazanilo, hexahidropirimidinilo, hidantoinilo, imidazolilo, maleimido, morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2- o 1,3-oxazinanilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tiofenetilo, triazolilo y similares.

Los grupos Het<sup>b</sup> pueden ser de carácter totalmente saturado, parcialmente insaturado, totalmente aromático o parcialmente aromático. Los grupos Het<sup>b</sup> que pueden mencionarse incluyen dioxanilo, furanilo, furazanilo, hexahidropirimidinilo, hidantoinilo, imidazolilo, maleimido, morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2- o 1,3-oxazinanilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tiofenetilo, triazolilo y similares.

Los sustituyentes en los grupos heterocíclicos (Het<sup>A</sup>, Het<sup>B</sup>, Het<sup>1</sup> a Het<sup>4</sup>, Het<sup>a</sup> a Het<sup>e</sup>) pueden, cuando sea apropiado, localizarse en cualquier átomo del sistema de anillos, incluyendo un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heterocíclicos (Het<sup>A</sup>, Het<sup>B</sup>, Het<sup>1</sup> a Het<sup>4</sup>, Het<sup>a</sup> a Het<sup>e</sup>) puede ser a través de cualquier átomo en el sistema de anillos incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo en cualquier anillo carbocíclico condensado que puede estar presente como parte del sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos (Het<sup>A</sup>, Het<sup>B</sup>, Het<sup>1</sup> a Het<sup>4</sup>, Het<sup>a</sup> a Het<sup>e</sup>) pueden también estar en forma oxidada en N o S.

Los ejemplos de compuestos de fórmula I que pueden mencionarse incluyen aquellos en los cuales L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representan independientemente un enlace directo, O, NR<sup>3a</sup>, S(O)<sub>p</sub>, CH<sub>2</sub> o C(O).

Se dan a conocer compuestos de fórmula I en los que L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representan enlaces sencillos, R<sup>1</sup> representa H, y el compuesto de fórmula I puede representarse como un compuesto de fórmula A1,



en la que A representa Cy<sup>AA</sup> o Het<sup>AA</sup>;

Cy<sup>AA</sup> representa un sistema de anillos carbocíclico de 6 miembros aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, grupo Cy<sup>AA</sup> que está sustituido, en la posición 3 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, con un sustituyente R<sup>4a</sup> y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4a</sup> adicionales;

Het<sup>AA</sup> representa un grupo heterocíclico de 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, y grupo Het<sup>AA</sup> que está sustituido, en la posición 3 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, con un sustituyente R<sup>4b</sup> y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup> adicionales;

B representa un Cy<sup>BB</sup> o Het<sup>BB</sup>;

Cy<sup>BB</sup> representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4c</sup>;

Het<sup>BB</sup> representa un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene uno o más átomos de N, y grupo Het<sup>BB</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4d</sup>;

R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> andy R<sup>4d</sup> son según se definieron anteriormente en relación con los compuestos de fórmula I.

Realizaciones de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas que se refieren a los compuestos de fórmula I (o, particularmente, fórmula A1) en los que A representa Cy<sup>AA'</sup>, Het<sup>AA'</sup>, Het<sup>AA''</sup> o Het<sup>AA'''</sup>, en los que:

Cy<sup>AA'</sup> representa un sistema de anillos carbocíclico de 6 miembros aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, grupo Cy<sup>AA'</sup> que está sustituido, en la posición 3 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, con un sustituyente R<sup>4a</sup> y está sustituido en la posición 4 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, con un sustituyente OR<sup>8</sup> y además está sustituido opcionalmente con uno o más R<sup>4a</sup> adicionales;

Het<sup>AA'</sup> representa un grupo heterocíclico de 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, y grupo Het<sup>AA'</sup> que está sustituido, en la posición 3 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, con un sustituyente R<sup>4b</sup> y está sustituido, en la posición 4 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, con un sustituyente OR<sup>8</sup>, y además está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup> adicionales;

Het<sup>AA''</sup> representa un grupo heterocíclico de 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o

parcialmente insaturado, y que contiene, en la posición 4 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, un átomo de N, y grupo que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N, grupo Het<sup>AA'</sup> que está sustituido, en la posición 3 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, con un sustituyente R<sup>4b</sup> y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup> adicionales; y

- 5 Het<sup>AA'''</sup> representa un grupo heterocíclico de 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupo Het<sup>AA'''</sup> que está sustituido, en la posición 3 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, con un sustituyente R<sup>4b</sup> y está sustituido, en la posición 4 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, con un grupo oxo (=O), y además está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup> adicionales (por ejemplo Het<sup>AA'''</sup> representa un 4-piridon-1-ilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup>).
- 10

Realizaciones adicionales de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas que se refieren a los compuestos de fórmula I (o, particularmente, fórmula A1) en los que:

cuando A representa Cy<sup>AA</sup> o Cy<sup>AA'</sup>, ese anillo carbocíclico de 6 miembros está sustituido adicionalmente, en la posición 5 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, con un sustituyente R<sup>4a</sup>; o

- 15 cuando A representa Het<sup>AA</sup>, Het<sup>AA'</sup>, Het<sup>AA''</sup> o Het<sup>AA'''</sup>, ese anillo carbocíclico de 6 miembros está sustituido adicionalmente, en la posición 5 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, con un sustituyente R<sup>4b</sup>.

Realizaciones todavía adicionales de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas que se refieren a los compuestos de fórmula I (o, particularmente, fórmula A1) en los que:

- 20 (1) Het<sup>BB</sup> representa un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene 3, 2 o, particularmente, 1 átomos de N, y grupo Het<sup>BB</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4d</sup>;

(2) B representa Cy<sup>BB</sup>;

(3) Cy<sup>BB</sup> representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R<sup>4c</sup>;

(4) Cy<sup>AA</sup> representa fenilo sustituido, en la posición 3 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, con un sustituyente R<sup>4a</sup>, y sustituido opcionalmente con uno o más R<sup>4a</sup> adicionales;

- 25 (5) Het<sup>AA</sup> representa un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene uno o más (por ejemplo 3, 2 o particularmente 1) átomos de N, y grupo Het<sup>AA</sup> que está sustituido, en la posición 3 en relación con el punto de unión al anillo de triazina, con un sustituyente R<sup>4b</sup> y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup> adicionales;

- 30 (6) B representa un anillo de pirimidinilo o, particularmente, un anillo de fenilo o piridinilo (por ejemplo un piridin-4-ilo), anillo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4c</sup> o R<sup>4d</sup>;

(7) R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> representan, independientemente en cada aparición,

(a) halógeno (por ejemplo cloro o, particularmente, fluoro),

(b) CN,

(c) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno y OR<sup>5a</sup>, o

- 35 (d) OR<sup>8</sup>;

(8) A representa un grupo Cy<sup>AA</sup> o Het<sup>AA</sup> que no está sustituido en las posiciones orto en relación con el punto de unión al anillo de triazina;

(9) R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan, independientemente en cada aparición,

(a) halógeno,

- 40 (b) CN,

(c) alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o



más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, (estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno), OR<sup>5a</sup>, N(R<sup>5g</sup>)(R<sup>5h</sup>), B<sup>1</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>2</sup>-R<sup>5i</sup>, arilo y Het<sup>1</sup>,

5 (d) Cy<sup>3</sup>, grupo Cy<sup>3</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, (estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno), OR<sup>6a</sup>, N(R<sup>6g</sup>)(R<sup>6h</sup>), B<sup>3</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>4</sup>-R<sup>6i</sup>, arilo y Het<sup>2</sup>,

(e) Het<sup>a</sup>, grupo Het<sup>a</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, (estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno), OR<sup>7a</sup>, N(R<sup>7g</sup>)(R<sup>7h</sup>), B<sup>5</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>6</sup>-R<sup>7i</sup>, arilo y Het<sup>3</sup>,

10 (f) OR<sup>8</sup>,

(g) S(O)<sub>r</sub>R<sup>9a</sup>,

(j) N(R<sup>9f</sup>)(R<sup>9g</sup>),

(k) B<sup>7</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>8</sup>-R<sup>9h</sup>,

(l) =O,

15 o cuando dos grupos R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> están unidos al mismo átomo de carbono en una porción no aromática de un grupo Cy<sup>1</sup>, Cy<sup>AA</sup>, Het<sup>A</sup> o Het<sup>AA</sup>, pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 3 a 6 miembros saturado o insaturado, anillo que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S y N, y anillo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>9i</sup>;

20 Realizaciones todavía adicionales de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas que se refieren a los compuestos de fórmula I (o, particularmente, fórmula A1) en los que R<sup>4a</sup> a R<sup>4b</sup> representan, independientemente en cada aparición,

(a) halógeno,

(b) CN,

25 (c) alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y OR<sup>5a</sup>,

(d) Cy<sup>3</sup>,

(e) Het<sup>a</sup>,

(f) OR<sup>8</sup>, en el que R<sup>8</sup> representa H o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;

(g) S(O)<sub>r</sub>R<sup>9a</sup>, en el que R<sup>9a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;

30 (h) N(R<sup>9f</sup>)(R<sup>9g</sup>), en el que R<sup>9f</sup> y R<sup>9g</sup> representan independientemente alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;

(i) B<sup>7</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>8</sup>-R<sup>9h</sup>, en el que R<sup>9h</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;

(j) =O,

35 o cuando dos grupos R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> están unidos al mismo átomo de carbono en una porción no aromática de un grupo Cy<sup>1</sup>, Cy<sup>AA</sup>, Het<sup>A</sup> o Het<sup>AA</sup>, pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo saturado de 3 a 6 miembros.

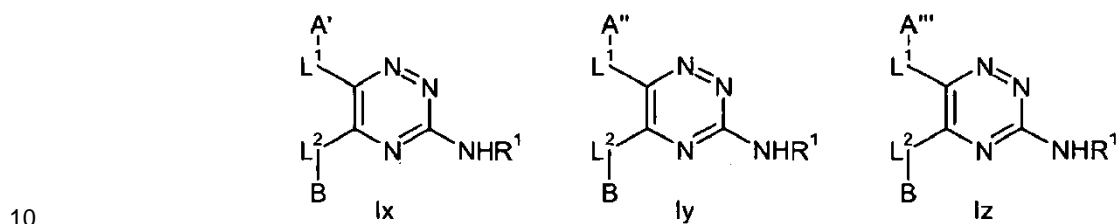
40 Los ejemplos todavía adicionales que pueden mencionarse incluyen aquellos que se refieren a los compuestos de fórmula I (o, particularmente, fórmula A1) en los que B representa un grupo Cy<sup>BB</sup> o Het<sup>BB</sup> (por ejemplo fenilo), grupo que o bien no está sustituido o bien está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, CN, OR<sup>3</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno y OR<sup>5a</sup>, en los que R<sup>5a</sup>

y R<sup>8</sup> son según se definen en el presente documento.

En ejemplos particulares, B representa un grupo Cy<sup>BB</sup> o Het<sup>BB</sup> (por ejemplo fenilo), grupo que o bien no está sustituido o bien está sustituido solo con uno o más átomos de flúor (por ejemplo en la posición 4 en relación con el punto de unión al anillo de triazina).

- 5 En otros compuestos, R<sup>4a</sup> es (o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son) según se definió anteriormente excepto porque no representa(n) OR<sup>8</sup> en el que R<sup>8</sup> representa CH<sub>3</sub>. En estas circunstancias, R<sup>4a</sup> (o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup>) puede(n), por ejemplo, representar (independientemente), en cada aparición, halógeno, OH, N(H)-C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor.

En ciertos ejemplos, el compuesto de fórmula I puede representarse como un compuesto de fórmula Ix, Iy o Iz,



respectivamente, en las que:

A' representa Cy<sup>1'</sup> o Het<sup>A'</sup>;

- 15 Cy<sup>1'</sup> representa un sistema de anillos carbocíclico de 6 miembros aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado que comprende uno, dos o tres anillos, grupo Cy<sup>1'</sup> que está sustituido, en la posición 4 en relación con el punto de unión a L<sup>1</sup>, con un sustituyente OR<sup>8</sup> y además está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4a</sup>;

- 20 Het<sup>A'</sup> representa un grupo heterocíclico de 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupo heterocíclico que puede comprender uno, dos o tres anillos y grupo Het<sup>A'</sup> que está sustituido, en la posición 4 en relación con el punto de unión a L<sup>1</sup>, con un sustituyente OR<sup>8</sup> y además está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup>;

(por ejemplo A' representa fenilo, grupo que está sustituido, en la posición 4 en relación con el punto de unión a L<sup>1</sup>, con un sustituyente OR<sup>8</sup> y además está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4a</sup>);

A'' representa Het<sup>A''</sup>;

- 25 Het<sup>A''</sup> representa un grupo heterocíclico de 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, y que contiene, en la posición 4 en relación con el punto de unión a L<sup>1</sup>, un átomo de N, y grupo que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N, grupo Het<sup>A''</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup>;

- 30 (por ejemplo A'' representa un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros (por ejemplo piridilo) que contiene, en la posición 4 en relación con el punto de unión a L<sup>1</sup>, un átomo de N, grupo heterocíclico que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup>);

A''' representa Het<sup>A'''</sup>;

- 35 Het<sup>A'''</sup> representa un grupo heterocíclico de 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupo Het<sup>A'''</sup> que está sustituido, en la posición 4 en relación con el punto de unión a L<sup>1</sup>, con un grupo oxo (=O), y además está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup>;

(por ejemplo A''' representa 4-piridon-1-ilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup>); y

B, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>8</sup> son según se definieron anteriormente en relación con los compuestos de fórmula I (o A1).

Los ejemplos que pueden mencionarse incluyen aquellos que se refieren a los compuestos de fórmula I en los que al menos uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representa un enlace directo, mientras que el otro puede representar CH=CH o,

particularmente, un enlace directo, O, NR<sup>3a</sup>, S(O)<sub>p</sub>, CH<sub>2</sub> o C(O) (por ejemplo al menos uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representa un enlace directo, y el otro representa CH=CH o, particularmente, C(O) o, más particularmente, un enlace directo, O, NR<sup>3a</sup> o S(O)<sub>p</sub>).

Por tanto, en un ejemplo, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son ambos enlaces directos.

- 5 Los ejemplos que pueden mencionarse incluyen aquellos que se refieren a los compuestos de fórmula I en los que L<sup>1</sup> representa un enlace directo y L<sup>2</sup> se selecciona de CH=CH o, particularmente, un O, NR<sup>3a</sup>, S(O)<sub>p</sub>, CH<sub>2</sub> y C(O) (por ejemplo L<sup>1</sup> representa un enlace directo y L<sup>2</sup> se selecciona de O, CH<sub>2</sub> o C(O)).

10 Los ejemplos adicionales que pueden mencionarse incluyen aquellos que se refieren a los compuestos de fórmula I en los que L<sup>2</sup> representa un enlace directo y L<sup>1</sup> se selecciona de CH=CH o, particularmente, O, NR<sup>3a</sup>, S(O)<sub>p</sub>, CH<sub>2</sub> y C(O) (por ejemplo L<sup>2</sup> representa un enlace directo y L<sup>1</sup> se selecciona de O, CH<sub>2</sub> o C(O)).

Los ejemplos que pueden mencionarse incluyen aquellos que se refieren a los compuestos de fórmula I, en los que:

(1) R<sup>1</sup> representa H o alquilo C<sub>1-3</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, OR<sup>2a</sup> o NR<sup>2b</sup>R<sup>2c</sup>

15 (por ejemplo R<sup>1</sup> representa H o alquilo C<sub>1-3</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno o NR<sup>2b</sup>R<sup>2c</sup> o, particularmente, R<sup>1</sup> representa H o alquilo C<sub>1-2</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno o NR<sup>2b</sup>R<sup>2c</sup>);

(2) L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representan independientemente CH=CH o, particularmente, NR<sup>3a</sup>, S(O)<sub>p</sub>, o, más particularmente, CH<sub>2</sub>, o, todavía más particularmente, un enlace directo, O o C(O);

20 (3) R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>2c</sup> y R<sup>3a</sup> representan H o alquilo C<sub>1-3</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno

(por ejemplo R<sup>2a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub>, grupo que está sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno; R<sup>2b</sup> y R<sup>2c</sup> representan independientemente H o metilo, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno; y R<sup>3a</sup> representa H o alquilo C<sub>1-3</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno);

25 (4) Cy<sup>1</sup> representa un sistema de anillos carbocíclico de 5 a 13 miembros (por ejemplo de 5 a 10 o más particularmente de 6 a 10 miembros) aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado que comprende de uno a tres anillos (por ejemplo uno o dos), en el que el grupo Cy<sup>1</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4a</sup>;

30 (5) Het<sup>A</sup> representa un grupo heterocíclico de 5 a 13 miembros (por ejemplo de 5 a 10 o más particularmente de 6 a 10 miembros) que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupo heterocíclico que puede comprender de uno a tres anillos (por ejemplo uno o dos) y grupo Het<sup>A</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup>;

35 (6) Cy<sup>2</sup> representa un sistema de anillos carbocíclico de 5 a 10 miembros (por ejemplo de 5 a 9 o más particularmente de 6 a 9 miembros) aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado que comprende uno o dos anillos, grupo Cy<sup>2</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4c</sup>;

(7) Het<sup>B</sup> representa un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros (por ejemplo de 5 a 9 o más particularmente de 6 a 9 miembros) que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupo heterocíclico que puede comprender de uno a tres anillos (por ejemplo uno o dos) y grupo Het<sup>B</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4d</sup>;

40 (8) R<sup>4a</sup> a R<sup>4d</sup> representan, independientemente en cada aparición,

halógeno,

CN,

45 alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo C<sub>2-6</sub> alquilo), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y alcoilo C<sub>1-3</sub>), OR<sup>5a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>5b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5c</sup>)(R<sup>5d</sup>),

$N(R^{5e})S(O)_2R^{5f}$ ,  $N(R^{5g})(R^{5h})$ ,  $B^1-C(G^1)-B^2-R^{5i}$ , arilo y  $Het^1$ ,

5  $Cy^3$ , grupo  $Cy^3$  que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxilo  $C_{1-4}$ ),  $OR^{6a}$ ,  $S(O)_qR^{6b}$ ,  $S(O)_2N(R^{6c})(R^{6d})$ ,  $N(R^{6e})S(O)_2R^{6f}$ ,  $N(R^{6g})(R^{6h})$ ,  $B^3-C(G^1)-B^4-R^{6i}$ , arilo y  $Het^2$ ,

$Het^a$ , grupo  $Het^a$  que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxilo  $C_{1-4}$ ),  $OR^{7a}$ ,  $S(O)_qR^{7b}$ ,  $S(O)_2N(R^{7c})(R^{7d})$ ,  $N(R^{7e})S(O)_2R^{7f}$ ,  $N(R^{7g})(R^{7h})$ ,  $B^5-C(G^1)-B^6-R^{7i}$ , arilo y  $Het^3$ ,

10  $OR^8$ ,

$S(O)_rR^{9a}$ ,

$S(O)_2N(R^{9b})(R^{9c})$ ,

$N(R^{9d})S(O)_2R^{9e}$ ,

$N(R^{9f})(R^{9g})$

15  $B^7-C(G^1)-B^8-R^{9h}$ ,

=O,

=S,

20 o cuando dos grupos  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  o  $R^{4d}$  están unidos al mismo átomo de carbono en una porción no aromática de un grupo  $Cy^1$ ,  $Het^A$ ,  $Cy^2$  o  $Het^B$ , pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 3 a 6 miembros saturado o insaturado, anillo que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S y N, y anillo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^{9i}$ ;

(9)  $G^1$  representa, independientemente en cada aparición, O o S;

(10)  $R^8$  representa, independientemente en cada aparición,

H,

25  $Cy^3$ ,  $Het^a$ , arilo<sup>a</sup>, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , estando estos últimos siete grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo,  $Het^4$ , -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>11</sup> y -C(O)N(R<sup>N1</sup>)(R<sup>N2</sup>),  $S(O)_rR^{9aa}$ ,  $S(O)_2N(R^{9ba})(R^{9ca})$ ,  $N(R^{9da})S(O)_2R^{9ea}$  y  $N(R^{9fa})(R^{9ga})$ ;

(11)  $Cy^3$  representa, independientemente en cada aparición, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquenilo  $C_{3-6}$  o fenilo;

30 (12)  $Het^a$  representa, independientemente en cada aparición, un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N;

(13)  $R^{10}$  y  $R^{11}$  representan independientemente

H,

35 alquilo  $C_{1-3}$  sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, arilo, -N(R<sup>N3</sup>)(R<sup>N4</sup>) y -OR<sup>a</sup>,

fenilo (estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxilo  $C_{1-4}$ ) o

cicloalquilo  $C_{3-6}$  (estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxilo  $C_{1-4}$ );

(14) B<sup>1</sup> a B<sup>8</sup> representan independientemente, en cada aparición, O o, particularmente, un enlace directo o N(R<sup>N3</sup>);

(15) cada arilo<sup>a</sup> representa independientemente un grupo carbocíclico aromático C<sub>6-10</sub> (por ejemplo fenilo), grupo que puede comprender uno o dos anillos;

5 (16) cada arilo representa independientemente un grupo carbocíclico aromático C<sub>6-10</sub> (por ejemplo fenilo), grupo que puede comprender uno o dos anillos y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

halógeno,

alquilo C<sub>1-6</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -N(R<sup>N4</sup>)(R<sup>N5</sup>) y -OR<sup>a</sup>, y

-OR<sup>a</sup>;

10 (17) Het<sup>1</sup> a Het<sup>4</sup> representan independientemente grupos heterocíclicos de 5 a 13 átomos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupos heterocíclicos que pueden comprender uno, dos o tres anillos y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

halógeno,

15 alquilo C<sub>1-6</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -N(R<sup>N6</sup>)(R<sup>N7</sup>) y -OR<sup>a</sup>, y

-OR<sup>a</sup>;

(18) R<sup>N1</sup> a R<sup>N7</sup> representan independientemente

H,

20 alquilo C<sub>1-3</sub> o cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, estando estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno y -OR<sup>a</sup>;

(19) R<sup>a</sup> representa, independientemente en cada aparición,

H,

25 alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalqueno C<sub>4-6</sub> (estando estos últimos cinco grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>), OR<sup>12a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>12b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12c</sup>)(R<sup>12d</sup>), N(R<sup>12e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>12f</sup>, N(R<sup>12g</sup>)(R<sup>12h</sup>), B<sup>9</sup>-C(G<sup>2</sup>)-B<sup>10</sup>-R<sup>12i</sup>, arilo<sup>1</sup> y Het<sup>b</sup>, y grupos cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o cicloalqueno C<sub>4-6</sub> que pueden estar sustituidos adicionalmente con =O),

S(O)<sub>r</sub>R<sup>13a</sup>,

30 S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>13b</sup>)(R<sup>13c</sup>) o

C(O)-B<sup>13</sup>-R<sup>13d</sup>;

(20) R<sup>5a</sup> a R<sup>5l</sup>, R<sup>6a</sup> a R<sup>6i</sup>, R<sup>7a</sup> a R<sup>7i</sup>, R<sup>9a</sup> a R<sup>9i</sup>, R<sup>9aa</sup> a R<sup>9ga</sup>, R<sup>12a</sup> a R<sup>12i</sup> y R<sup>13a</sup> a R<sup>13d</sup> representan independientemente, en cada aparición,

H,

35 alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH y alcoxilo C<sub>1-4</sub>),

cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o cicloalqueno C<sub>4-6</sub> (estando estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>),

Het<sup>d</sup>;

(21) G<sup>2</sup> representa, independientemente en cada aparición, O o S;

(22) R<sup>5aa</sup> a R<sup>5aj</sup> representan independientemente en cada aparición,

H,

5 alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub> estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>),

cicloalquilo C<sub>3-5</sub> o cicloalqueno C<sub>4-5</sub> (estando estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>),

10 Het<sup>e</sup>;

(23) B<sup>9</sup> a B<sup>13</sup> representan independientemente un enlace directo o N(R<sup>N8</sup>);

(24) arilo<sup>1</sup> representa, independientemente en cada aparición, fenilo o naftilo, grupo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

halógeno,

15 alquilo C<sub>1-3</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -N(R<sup>N10</sup>)(R<sup>N11</sup>) y alcoxilo C<sub>1-4</sub> (estando este último sustituyente sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno), y

alcoxilo C<sub>1-4</sub> (estando este último sustituyente sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno);

(25) R<sup>N8</sup>, R<sup>N10</sup> y R<sup>N11</sup> representan independientemente

20 H,

alquilo C<sub>1-3</sub> o cicloalquilo C<sub>3-3</sub>, estando estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;

25 (26) Het<sup>B</sup> representa un grupo heterocíclico seleccionado de dioxanilo, furanilo, furazanilo, hexahidropirimidinilo, hidantoinilo, imidazolilo, maleimido, morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2- o 1,3-oxazinano, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tiofenetilo, triazolilo, grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O y alquilo C<sub>1-6</sub>;

30 (27) Het<sup>c</sup> a Het<sup>e</sup> representan independientemente, un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupos Het<sup>c</sup> a Het<sup>e</sup> que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>).

Los ejemplos que pueden mencionarse incluyen aquellos que se refieren a los compuestos de fórmula I en los que:

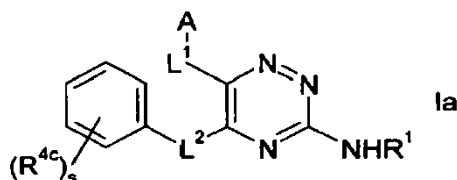
35 (1) Cy<sup>1</sup> representa un sistema de anillos carbocíclico de 5 a 10 miembros (por ejemplo de 6 a 10 miembros) aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado que comprende uno o dos anillos, grupo Cy<sup>1</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4a</sup>;

40 (2) Het<sup>A</sup> representa un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros (por ejemplo de 6 a 10 miembros) que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupo heterocíclico que puede comprender uno o dos anillos y grupo Het<sup>A</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup>;

(3) B representa un grupo, seleccionados de 2-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 1-azabicyclo-[2.2.2]octanilo, bencimidazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofurazanilo, benzo[c]isoxazolidinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, 2,1,3-

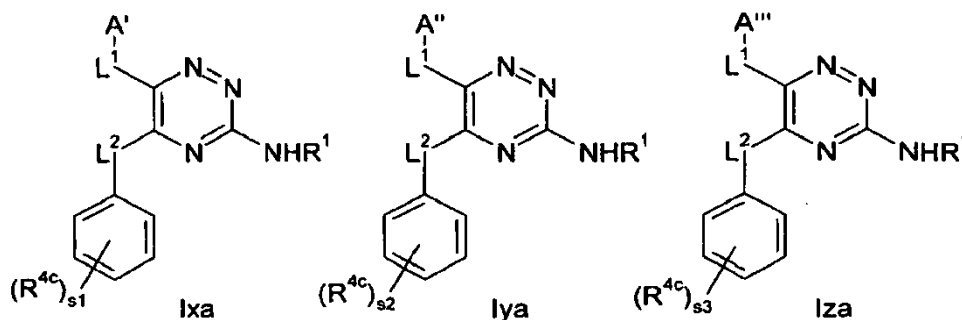
benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, dihidrofuranilo (por ejemplo 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), 2,3-dihidrobencofuranilo, 1,3-dihidrobencofuranilo, dihidropirano (por ejemplo 3,4-dihidropirano, 3,6-dihidropirano), 4,5-dihidro-1*H*-maleimido, 1,3-dihidro-2,1-bencisoxazolilo, 2,3-dihidropirrol[2,3-*b*]piridinilo, dioxanilo, dioxolanilo, furazanilo, hexahidropirimidinilo, hidantoinilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[2,3-*b*]tiazolilo, indanilo, indenilo, indolinilo, isobenzofuranilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, cetopiperidinilo (por ejemplo 2-cetopiperidinilo, 3-cetopiperidinilo o 4-cetopiperidinilo), morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2- o 1,3-oxazinanilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piperidinilo (por ejemplo piperidin-1-ilo o, particularmente, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-5-ilo o piperidin-6-ilo), piperazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo (por ejemplo 3-pirrolinilo), pirrolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[5,1-*b*]piridinilo, pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, 4,5,6,7-tetrahidrobencimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzopirazolilo, tetrametilsulfóxido, tetrazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tieno[5,1-*c*]piridinilo, tiofenetilo, triazinanilo, triazolilo, 1,3,4-triazolo[2,3-*b*]pirimidinilo, más particularmente, benzofuranilo, indazolilo, indolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo (por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo), piridinonilo, pirimidinilo, pirrolo[1,5-*a*]piridinilo, y, todavía más particularmente, fenilo, en los que B está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4c</sup> o R<sup>4d</sup>, según sea apropiado (por ejemplo B representa un grupo seleccionado de benzofuranilo, furanilo, indazolilo, indolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo (por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo), piridinonilo, pirimidinilo, pirrolo[1,5-*a*]piridinilo, y fenilo, en los que B está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4c</sup> o R<sup>4d</sup>, según sea apropiado).

En ciertos ejemplos, B representa fenilo y el compuesto de fórmula I puede representarse como un compuesto de fórmula Ia,



en la que s representa de 0 a 5 (por ejemplo de 0 a 3 o, particularmente, de 0 a 2), y R<sup>4c</sup>, A, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> son según se definieron anteriormente en relación con los compuestos de fórmula I.

En ciertos ejemplos, el compuesto de fórmula I puede representarse como un compuesto de fórmula Ixa, Iya o Iza,



respectivamente, en las que s<sub>1</sub>, s<sub>2</sub> y s<sub>3</sub> representan independientemente de 0 a 5 (por ejemplo de 0 a 3 o, particularmente, de 0 a 2), y A', A'', A''', L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>1</sup> son según se definieron anteriormente en relación con los compuestos de fórmula I (o A1, o particularmente, Ix, Iy o Iz).

Los ejemplos que pueden mencionarse incluyen aquellos que se refieren a los compuestos de fórmula I (o A1 o, particularmente, Ix, Iy, Iz, Ixa, Iya e Iza o, más particularmente, Ia) en los que:

(1) R<sup>1</sup> representa H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH(CH<sub>3</sub>) o (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

(2) L<sup>1</sup> representa S, NH, CH=CH o, particularmente, CH<sub>2</sub>, un enlace directo, O o C(O) (por ejemplo L<sup>1</sup> representa S, NH, CH=CH, un enlace directo, O o C(O) o, particularmente, un enlace directo, O o C(O) o, más particularmente, L<sup>1</sup> representa un enlace directo);

(3) L<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>, un enlace directo, O o C(O) (por ejemplo L<sup>2</sup> representa un enlace directo u O o,

particularmente, L<sup>2</sup> representa un enlace directo);

(4) R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>3a</sup> representan independientemente H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

(por ejemplo R<sup>2a</sup> representa CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>3a</sup> representan independientemente H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>);

5 (5) A representa un grupo seleccionado de 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 6-oxa-9-  
 azaespiro[4.5]decanilo, octahidroisoquinolin-(1H)-ilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-(1H)-ilo, piridazinilo o,  
 particularmente, ciclopentilo, dihidrofuranilo (por ejemplo 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), 4,5-dihidro-1H-  
 maleimido, dioxanilo, furazanilo, hidantoinilo, imidazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo,  
 10 oxazolilo, pirazolilo, pirrolinilo (por ejemplo 3-pirrolinilo), pirrolilo, pirrolidinonilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo,  
 tetrahidrofuranilo, tetrametilsulfóxido, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tienilo, triazolilo, particularmente  
 2-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 1-azabicyclo-[2.2.2]octanilo, bencimidazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo,  
 benzodioxanilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzo[c]isoxazolidinilo, benzomorfolinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo,  
 benzoxazinilo (incluyendo 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolidinilo, benzopirazolilo, benzo[e]pirimidina,  
 15 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, carbazolilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo,  
 (1Z,2Z,4Z,6Z,8Z)-ciclododecapentaenilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, decahidroisoquinolenilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo,  
 1,3-dihidrobencofuranilo, 1,3-dihidro-2,1-bencisoxazolilo, dihidropiranilo (por ejemplo 3,4-dihidropiranilo, 3,6-  
 dihidropiranilo), 2,3-dihidropirrol[2,3-b]piridinilo, dioxolanilo, hexahidropirimidinilo, imidazo[2,3-b]tiazolilo, indanilo,  
 indazolilo, indenilo, indolinilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiocromanilo, cetopiperidinilo  
 (por ejemplo 2-cetopiperidinilo, 3-cetopiperidinilo o 4-cetopiperidinilo), nafto[1,2-b]furanilo, naftiridinilo (incluyendo  
 20 1,6-naftiridinilo o, particularmente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), 1,2- o 1,3-oxazinano, oxazolidinilo, fenazinilo,  
 fenotiazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[5,1-  
 b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, quinazolinilo, quinolizínulo, quinoxalínulo, 4,5,6,7-tetrahidrobencimidazolilo, 4,5,6,7-  
 tetrahidrobenzopirazolilo, 5,6,7,8-tetrahidrobencopirimidina, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-  
 tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahidroquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo  
 25 y 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo), tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo (por ejemplo 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo), 1,2,3,4-  
 tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tieno[5,1-c]piridinilo, tiocromanilo, tiofenetilo,  
 triazinano, 1,3,4-triazolo[2,3-b]pirimidinilo, particularmente, benzoxazolilo, benzodioxolilo, 2,3-  
 dihidrobencofuranilo, ciclohexilo, furanilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, indolilo, isoquinolinilo,  
 morfolinilo, naftalenilo (por ejemplo 1-naftalenilo, 2-naftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo), piperidinilo, pirimidinilo,  
 30 pirrolidinilo, pirrolo[1,5-a]piridinilo, pirazinilo, piridinonilo (tal como 1-1H-piridin-2-onilo, 3-1H-piridin-2-onilo, 4-1H-  
 piridin-2-onilo, 6-1H-piridin-2-onilo, o, particularmente, 4-piridinonilo), quinolinilo, más particularmente, fenilo y  
 piridinilo (por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo), sistema cíclico que está sustituido opcionalmente con uno  
 o más sustituyentes R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup>, según sea apropiado;

(6) R<sup>4a</sup> a R<sup>4d</sup> representan, independientemente en cada aparición,

35 halógeno,

CN,

alquilo C<sub>1-6</sub> (estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de  
 halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-3</sub> (estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más  
 40 sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y alcoxilo C<sub>1-3</sub>), OR<sup>5a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>5b</sup>,  
 S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5c</sup>)(R<sup>5d</sup>), N(R<sup>5e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5f</sup>, N(R<sup>5g</sup>)(R<sup>5h</sup>) y B<sup>1</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>2</sup>-R<sup>5i</sup>),

Cy<sup>3</sup>, en el que Cy<sup>3</sup> es un grupo seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo,  
 ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo y, particularmente, ciclopropilo, grupo Cy<sup>3</sup> que está sustituido opcionalmente  
 con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-3</sub> (grupo que está sustituido  
 45 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y alcoxilo C<sub>1-3</sub>),  
 OR<sup>6a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>6b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6c</sup>)(R<sup>6d</sup>), N(R<sup>6e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6f</sup>, N(R<sup>6g</sup>)(R<sup>6h</sup>), B<sup>3</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>4</sup>-R<sup>6i</sup> y arilo,

Het<sup>a</sup>, en el que Het<sup>a</sup> es un grupo seleccionado de azetidino, dihidrofuranilo (por ejemplo 2,3-dihidrofuranilo,  
 2,5-dihidrofuranilo), dihidropiranilo (por ejemplo 3,4-dihidropiranilo, 3,6-dihidropiranilo), 4,5-dihidro-1H-  
 maleimido, dioxanilo, dioxolanilo, furanilo, furazanilo, hexahidropirimidinilo, hidantoinilo, imidazolilo, isotiazolilo,  
 isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, 1,2- o 1,3-oxazinano, oxazolidinilo, oxazolilo, piperidinilo, piperazinilo,  
 50 piranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolinilo, pirrolinilo (por ejemplo 3-pirrolinilo), pirrolilo,  
 pirrolidinilo, pirrolidinonilo, 3-sulfolenilo, sulfolanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo (por  
 ejemplo 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo), 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo,  
 tetrahidrotiofenilo, tetrametilsulfóxido, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tienilo, tiofenetilo, triazolilo  
 y triazinano, grupo Het<sup>a</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de  
 55 halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos



opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y alcoxilo C<sub>1-3</sub>), OR<sup>7a</sup>, S(O)<sub>r</sub>R<sup>7b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7c</sup>)(R<sup>7d</sup>), N(R<sup>7e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7f</sup>, N(R<sup>7g</sup>)(R<sup>7h</sup>), B<sup>5</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>6</sup>-R<sup>7i</sup> y arilo,

OR<sup>8</sup>,

S(O)<sub>r</sub>R<sup>9a</sup>,

5 S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9b</sup>)(R<sup>9c</sup>),

N(R<sup>9d</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>9e</sup>,

N(R<sup>9f</sup>)(R<sup>9g</sup>)

B<sup>7</sup>-C(O)-B<sup>8</sup>-R<sup>9h</sup>,

B<sup>7</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>8</sup>-R<sup>9h</sup>,

10 =O,

o cuando dos grupos R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> o R<sup>4d</sup> están unidos al mismo átomo de carbono en una porción no aromática de un grupo Cy<sup>1</sup>, Het<sup>A</sup>, Cy<sup>2</sup> o Het<sup>B</sup>, pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 3 a 6 miembros saturado o insaturado (por ejemplo dioxolanilo o 1,4-dioxanilo), anillo que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S y N, y anillo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>9i</sup>;

15

(7) G<sup>1</sup> representa, independientemente en cada aparición, O;

(8) R<sup>8</sup> representa, independientemente en cada aparición,

H,

20

alquilo C<sub>1-6</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, Het<sup>4</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>11</sup> y -C(O)N(R<sup>N1</sup>)(R<sup>N2</sup>)

(por ejemplo R<sup>8</sup> representa, independientemente en cada aparición, H o alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido opcionalmente con fluoro (por ejemplo CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o particularmente CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>);

(9) cada arilo representa independientemente un grupo fenilo y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de

25

halógeno,

alquilo C<sub>1-3</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -N(R<sup>N4</sup>)(R<sup>N5</sup>) y -OR<sup>a</sup>, y

-OR<sup>a</sup>;

(10) R<sup>a</sup> representa independientemente en cada aparición,

30

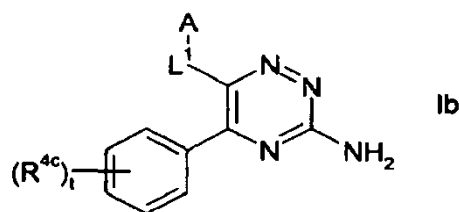
H,

alquilo C<sub>1-3</sub>, (estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH y alcoxilo C<sub>1-4</sub>) o

cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>).

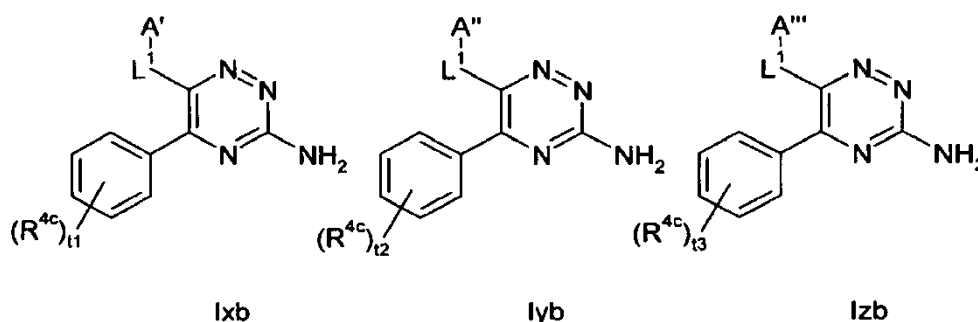
35

En determinados otros ejemplos, B representa fenilo y L<sup>2</sup> representa un enlace directo y el compuesto de fórmula I puede representarse como un compuesto de fórmula Ib,



en la que  $R^{4c}$ , A y  $L^1$  son según se definieron anteriormente en relación con los compuestos de fórmula I (o A1 o, particularmente, Ia) y t representa de 0 a 5 (por ejemplo desde 0 hasta 3, o particularmente desde 0 hasta 2).

5 En determinados ejemplos, el compuesto de fórmula I puede representarse como un compuesto de fórmula Ixb, Iyb o Izb,



respectivamente, en las que t1, t2 y t3 representan independientemente de 0 a 5 (por ejemplo de 0 a 3 o, particularmente, de 0 a 2), y A', A'', A''',  $R^{4c}$  y  $L^1$  son según se definió anteriormente en relación con los compuestos de fórmula I (o A1 o, particularmente, Ix, Iy, Iz, Ia, Ixa, Iya o Iza).

10 En determinados ejemplos, los compuestos de fórmula I (o A1 o, particularmente, Ix, Iy, Iz, Ixa, Iya, Iza, Ixb, Iyb, Izb o, más particularmente, Ia o Ib) son aquellos en los que:

(1)  $L^1$  representa S, NH, CH=CH o, particularmente, un enlace directo u O (por ejemplo  $L^1$  representa un enlace directo);

15 (2) A representa un grupo seleccionado de furanilo, pirrolidinilo, pirazolilo, oxazolilo, particularmente benzoxazolilo, benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[b]furanilo, ciclohexenilo, decahidroisoquinolenilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, indolilo, isoquinolinilo, morfolinilo, naftalenilo (por ejemplo 1-naftalenilo, 2-naftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo), piperidinilo, pirimidinilo, pirrolo[1,5-a]piridinilo, pirazinilo, piridinonilo (tal como 1-1H-piridin-2-onilo, 3-1H-piridin-2-onilo, 4-1H-piridin-2-onilo, 6-1H-piridin-2-onilo, o, particularmente, 4-piridinonilo), quinolinilo, particularmente, fenilo y piridinilo (por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo), grupo A que está sustituido  
20 opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^{4a}$  o  $R^{4b}$ , según sea apropiado;

(3)  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  representan, independientemente en cada aparición,

halógeno (por ejemplo yodo o, particularmente, cloro, bromo o fluoro),

CN,

25 alquilo  $C_{1-6}$ , (estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de arilo o, particularmente, halógeno y  $OR^{5a}$ ),

30  $Cy^3$  en el que  $Cy^3$  es un grupo seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y, particularmente, ciclopropilo, grupo  $Cy^3$  que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halógeno, nitro, CN, alquilo  $C_{1-3}$  (grupo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y alcoxilo  $C_{1-3}$ ),  $OR^{6a}$ ,  $S(O)_qR^{6b}$ ,  $S(O)_2N(R^{6c})(R^{6d})$ ,  $N(R^{6e})S(O)_2R^{6f}$ ,  $N(R^{6g})(R^{6h})$ ,  $B^3-C(G^1)-B^4-R^{6i}$  y arilo,

Het<sup>a</sup> en el que Het<sup>a</sup> es un grupo seleccionado de azetidina y, particularmente, dioxanilo y dioxolanilo, grupo Het<sup>a</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo  $C_{1-3}$  y alcoxilo  $C_{1-3}$ ),  $OR^{7a}$ ,  $S(O)_qR^{7b}$ ,

$S(O)_2N(R^{7c})(R^{7d}), N(R^{7e})S(O)_2R^{7f}, N(R^{7g})(R^{7h}), B^5-C(G^1)-S^6-R^{7i}$  y anillo,

$OR^8$ ,

$S(O)_rR^{9a}$ ,

$N(R^{9f})(R^{9g})$

5  $B^7-C(G^1)-B^8-R^{9h}$ ,

$=O$ ,

10 o cuando dos grupos  $R^{4a}$  o  $R^{4b}$  están unidos al mismo átomo de carbono en una porción no aromática de un grupo  $Cy^1$  o  $Het^A$ , pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo saturado o insaturado de 5 miembros (por ejemplo dioxolanilo), anillo que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados de O y N, y anillo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^{9i}$ ,

15 (por ejemplo  $R^{4a}$  o  $R^{4b}$  representa, independientemente en cada aparición,  $CH_2F$  o, particularmente, yodo, butilo,  $CH(CH_3)OH$ ,  $OCH_2CH_2CH_3$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $NHC(O)O$ -*terc*-butilo, morfolino, fenilo o, más particularmente, bromo, pirazolilo, imidazolilo, bencilo, o, particularmente, cloro, fluoro, CN, etilo, metilo, isopropilo,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , OH,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $(CH_2)_3OH$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$ , ciclopropilo, dioxolanilo,  $SCH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)CH_2CH_3$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHCH_3$ ,  $C(O)N(CH_3)_2$ ,  $C(O)NHCH_2CH_3$ ,  $S(O)CH_3$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,  $S(O)_2CH_2CH_3$ ,  $NHC(O)CH_3$ ,  $NHS(O)_2CH_3$ ,  $=O$ , o cuando dos grupos  $R^{4a}$  o  $R^{4b}$  están unidos al mismo átomo de carbono en una porción no aromática de un grupo  $Cy^1$  o  $Het^A$ , pueden formar dioxolanilo, anillo que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados de O y N, y anillo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^{9i}$ ;

20 (4)  $R^{4c}$  o  $R^{4d}$  representan, independientemente en cada aparición,

halógeno

CN,

alquilo  $C_{1-3}$ , (estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno y  $OR^{5a}$ ),

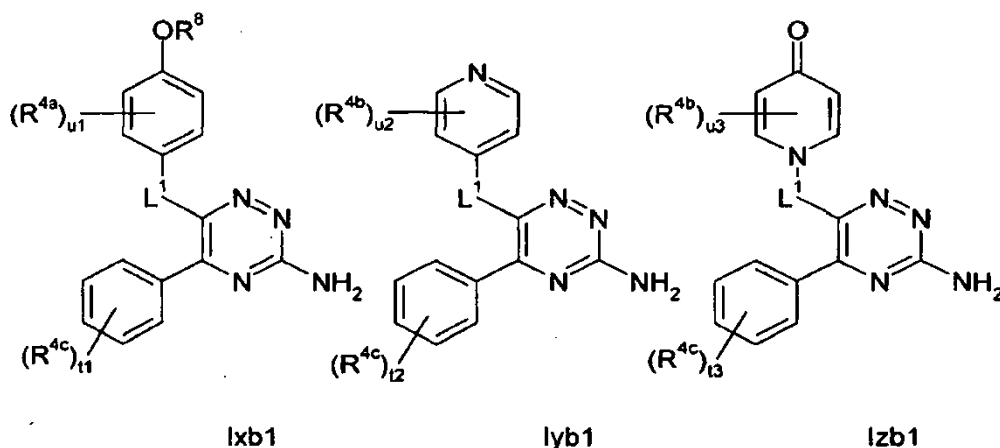
25  $OR^8$ ,

$N(R^{9f})(R^{9g})$  o

$B^7-C(G^1)-B^8-R^{9h}$

30 (por ejemplo  $R^{4c}$  o  $R^{4d}$  representa, independientemente en cada aparición,  $CH_2OCH_3$ , o particularmente, bromo imidazolilo,  $S(O)_2CH_3$ ,  $=O$  o más particularmente, cloro, fluoro, CN, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2CF_3$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CN$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)CH_2CH_3$ ,  $NHC(O)CH_3$ ).

En determinados ejemplos, el compuesto de fórmula Ixb, Iyb o Izb puede representarse como un compuesto de fórmula Ixb1, Iyb1 o Izb1,

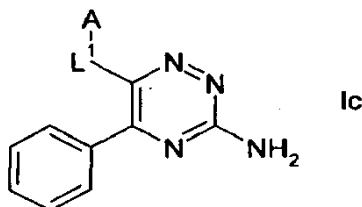


5 respectivamente, en las que  $u_1$ ,  $u_2$  y  $u_3$  representan independientemente de 0 a 4 (por ejemplo de 0 a 3 o, particularmente 1 ó 2) y  $L^1$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^8$ ,  $t_1$ ,  $t_2$  y  $t_3$  son según se definieron anteriormente en relación con los compuestos de fórmula I (o A1 o, particularmente, Ix, Iy, Iz, Ia, Ixa, Iya, Iza, Ib, Ixb, Iyb o Izb) (por ejemplo  $L^1$  representa un enlace y  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  y  $R^8$  son según se definieron anteriormente en relación con los compuestos de fórmula I (o A1 o, particularmente, Ix, Iy, Iz, Ia, Ixa, Iya, Iza, Ib, Ixb, Iyb o Izb)).

En determinados ejemplos adicionales, el compuesto de fórmula Ib, Ixb; Iyb, Izb, Ixb1, Iyb1 o Izb1 (por ejemplo el compuesto de Iyb1) es un compuesto en el que:

- (1)  $t$ ,  $t_1$ ,  $t_2$  o  $t_3$  representa 3 o, particularmente, 2, 1 ó 0; y
- 10 (2) el grupo fenilo que está sustituido con  $(R^{4c})_t$ ,  $(R^{4c})_{t1}$ ,  $(R^{4c})_{t2}$  o  $(R^{4c})_{t3}$  no está sustituido en las posiciones orto en relación con el punto de unión al grupo 1,2,4-triazina.

En determinados otros ejemplos, B representa fenilo no sustituido y  $L^2$  representa un enlace directo y el compuesto de fórmula I puede representarse como un compuesto de fórmula Ic,



15 en la que A y  $L^1$  son según se definieron anteriormente en relación con los compuestos de fórmula I (o A1 o, particularmente, Ia o Ib).

Los ejemplos que pueden mencionarse incluyen aquellos en los cuales los compuestos de fórmula I (o A1 o, particularmente, Ix, Iy, Iz, Ixa, Iya, Iza, Ixb, Iyb, Izb, Ixb1, Iyb1, Izb1, o, más particularmente, Ia, Ib o Ic) son aquellos en los que:

- 20 (1)  $L^1$  representa un enlace u O (por ejemplo  $L^1$  representa un enlace directo);
- (2) A representa furanilo, imidazolilo, cetopiperidinilo (por ejemplo 2-cetopiperidinilo, 3-cetopiperidinilo o 4-cetopiperidinilo), pirazinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, particularmente, ciclohexenilo, piridinonilo (tal como 1-1H-piridin-2-onilo, 3-1H-piridin-2-onilo, 4-1H-piridin-2-onilo, 6-1H-piridin-2-onilo, o, particularmente, 4-piridinonilo), o más particularmente morfolinilo, piperidinilo, fenilo o piridinilo (por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo), grupo A que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^{4a}$  o  $R^{4b}$ , según sea apropiado;
- 25 (3)  $R^{4a}$  o  $R^{4b}$  representa, independientemente en cada aparición,  $\text{CH}_2\text{F}$ , ciclopropilo,  $\text{N}(\text{Me})_2$ , Br, =O, azetidina, o, particularmente, cloro, fluoro, etilo, metilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ , OH,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  o  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$  (por ejemplo  $R^{4a}$  o  $R^{4b}$  representa, independientemente en cada aparición, cloro, fluoro, etilo, metilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ).

30 Ejemplos adicionales que pueden mencionarse se refieren a compuestos de fórmula I (o A1 o, particularmente, Ia, Ib

o, más particularmente, lc) en la que:

(1) L<sup>1</sup> representa un enlace directo;

(2) A representa un anillo Het<sup>A</sup> no aromático, de 6 miembros que contiene al menos un átomo de N, grupo Het<sup>A</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup>, en la que el anillo Het<sup>A</sup> se une a la parte restante de la molécula por el átomo de N esencial.

Estos compuestos incluyen aquellos en los cuales L<sup>1</sup> representa un enlace directo, A representa piperidinilo o morfolinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4b</sup>, R<sup>1</sup> representa H, L<sup>2</sup> representa un enlace directo y B representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4c</sup>.

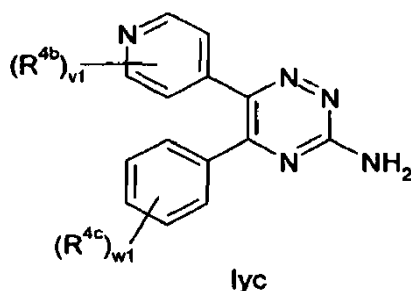
Ejemplos todavía adicionales que pueden mencionarse se refieren a compuestos de fórmula I (o A1 o, particularmente, la, lb o, más particularmente, lc) en la que:

(1) L<sup>1</sup> representa O;

(2) A representa un grupo Cy<sup>1</sup> de 6 miembros que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4a</sup>.

Estos compuestos incluyen aquellos en los cuales L<sup>1</sup> representa O, A representa pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo o, particularmente, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4a</sup>, R<sup>1</sup> representa H, L<sup>2</sup> representa un enlace directo y B representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4c</sup>.

En ciertos otros ejemplos, B representa fenilo y L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representan un enlace directo y el compuesto de fórmula I puede representarse como un compuesto de fórmula lyc,



en la que v1 representa de 0 a 4 (por ejemplo de 0 a 3 o, particularmente 1 ó 2), w1 representa independientemente de 0 a 5 (por ejemplo de 0 a 3 o, particularmente, de 0 a 2), y R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> son según se definió anteriormente en relación con los compuestos de fórmula I (o A1 o, particularmente, ly, la, lya, lb, lyb, lyb1 o lc).

Ejemplos que pueden mencionarse se refieren a compuestos de fórmula lyc en la que:

(1) R<sup>4b</sup> representa, independientemente en cada aparición, NMe<sub>2</sub>, Br, azetidín-1-ilo, CH<sub>2</sub>F o, particularmente, cloro, fluoro, etilo, metilo, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> u OCH<sub>3</sub>;

(2) R<sup>4c</sup> representa, independientemente en cada aparición, CN, cloro, fluoro, etilo, metilo, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OH, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

(3) v1 representa de 0 a 4;

(4) w1 representa de 0 a 3.

Ejemplos adicionales que pueden mencionarse se refieren a compuestos de fórmula lyc en la que:

(1) R<sup>4b</sup> representa, independientemente en cada aparición, NMe<sub>2</sub>, Br, azetidín-1-ilo, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> o, particularmente, ciclopropilo, OCH<sub>3</sub> o, más particularmente, cloro, metilo o CF<sub>3</sub>;

(2) R<sup>4c</sup> representa, independientemente en cada aparición, CN, cloro, fluoro, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F u OCHF<sub>2</sub>;

(3) v1 representa 1 ó 2;

(4) w1 representa de 0 a 3 (por ejemplo 3 o, particularmente, 2, 1 ó 0);

(5) el/los sustituyente(s) R<sup>4b</sup> se une(n) a la(s) posición/posiciones 3 y/o 5 del grupo piridilo, en relación con el punto de unión al grupo 1,2,4-triazina;

5 (6) el anillo fenilo o bien no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes R<sup>4c</sup> unidos en las posiciones *meta* y/o *para* en relación con el punto de unión al grupo 1,2,4-triazina.

Ejemplos todavía adicionales que pueden mencionarse se refieren a compuestos de fórmula lyc en la que:

(1) R<sup>4b</sup> representa, independientemente en cada aparición, NMe<sub>2</sub>, Br, azetidín-1-ilo, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> o, particularmente, ciclopropilo, OCH<sub>3</sub> o, más particularmente, cloro, metilo o CF<sub>3</sub>;

10 (2) R<sup>4c</sup> representa, independientemente en cada aparición, CN, cloro, fluoro, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F u OCHF<sub>2</sub>;

(3) v1 representa 1 ó 2;

(4) w1 representa de 0 a 3 (por ejemplo 3 o, particularmente, 2, 1 ó 0);

15 (5) el/los sustituyente(s) R<sup>4b</sup> se une(n) a la(s) posición/posiciones 3 y/o 5 del grupo piridilo, en relación con el punto de unión al grupo 1,2,4-triazina; y

(6) el anillo fenilo o bien no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes R<sup>4c</sup> unidos en las posiciones *meta* y/o *para* en relación con el punto de unión al grupo 1,2,4-triazina.

Ejemplos aún adicionales que pueden mencionarse se refieren a compuestos de fórmula lyc en la que:

20 (1) v1 representa 1 y el sustituyente R<sup>4b</sup> se une a la posición 3 del grupo piridilo, en relación con el punto de unión al grupo 1,2,4-triazina;

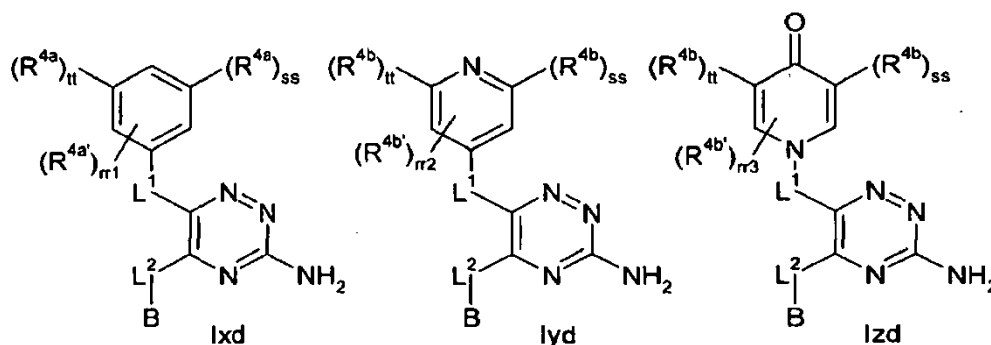
(2) v1 representa 2 y los sustituyentes R<sup>4b</sup> se unen a las posiciones 3 y 5 del grupo piridilo, en relación con el punto de unión al grupo 1,2,4-triazina.

25 Los compuestos de fórmula I (o Ix, Iy, Iz, Ixa, Iya, Iza, Ixb, Iyb, Izb, Ixb1, Iybl, Izb1 y lyc o, más particularmente, Ia, Ib o Ic) que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que, cuando A', A'', A''' o, particularmente, A es un grupo Cy<sup>1</sup> o Het<sup>A</sup> sustituido de 6 miembros (o un grupo Cy<sup>1</sup>, Het<sup>A'</sup>, Het<sup>A''</sup> o Het<sup>A'''</sup>), el/los sustituyente(s) está(n) en la(s) posición/posiciones *orto* o, particularmente, *meta* o *para*, en relación con el punto de unión a la parte restante de la molécula (por ejemplo cuando A representa un grupo Cy<sup>1</sup> o Het<sup>A</sup> sustituido de 6 miembros entonces hay al menos un sustituyente en las posiciones *meta* o *para* y, opcionalmente, un sustituyente en la posición *orto* de A o, más particularmente hay al menos un sustituyente en las posiciones *meta* o *para* y ningún sustituyente en la posición *orto* de A en relación con el punto de unión a la parte restante de la molécula). En ejemplos particulares, el grupo Cy<sup>1</sup>, Cy<sup>1'</sup>, Het<sup>A</sup>, Het<sup>A'</sup>, Het<sup>A''</sup> o Het<sup>A'''</sup> de 6 miembros tiene:

- ningún sustituyente en las posiciones *orto*;
- un sustituyente en una o ambas de las posiciones *meta*; y, opcionalmente, para Cy<sup>1</sup>, Cy<sup>1'</sup> o Het<sup>A</sup>
- un sustituyente en la posición *para*.

35 Los compuestos de la invención son compuestos de fórmula lyd según se define en la reivindicación 1.

También se dan a conocer ejemplos en los que el compuesto de fórmula I (o A1 o, particularmente, Ix, Iy, Iz, Ia, Ixa, Iya, Iza, Ib, Ixb, Iyb, Izb, Ixb1, Iyb1, Ic o lyc) puede representarse como un compuesto de fórmula Ixd, lyd o Izd,



respectivamente, en las que:

rr1 representa de 0 a 3 (por ejemplo 1 o, particularmente 0);

rr2 y rr3 representan independientemente de 0 a 2 (por ejemplo 1 o, particularmente 0);

5 ss y tt representan independientemente, en cada aparición. 0 ó 1, siempre que ss y tt no representen ambos 0;

$R^{4a'}$  se define igual que  $R^{4a}$ ;

$R^{4b'}$  se define igual que  $R^{4b}$ ; y

B,  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son según se definió anteriormente en relación con los compuestos de fórmula I (o A1 o, particularmente, lx, ly, lz, la, lxa, lya, lza, lb, lxb, lyb, lzb, lxb1, lyb1, lc o lyc).

- 10 Realizaciones de la invención que pueden mencionarse se refieren a compuestos de fórmula lyd según la reivindicación 1 en la que  $R^{4b}$  y  $R^{4b'}$  representan independientemente ciclopropilo, yodo, bromo, cloro, fluoro, etilo, metilo, d<sub>3</sub>-metilo, iso-propilo,  $-C\equiv CH$ , fenilo,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , CN, =O, OH,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $(CH_2)_3OH$ ,  $CH_2OH$  o  $CH_2OCH_3$ ,  $CH(CH_3)OH$ ,  $C(CH_3)_3OH$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $NH_2$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $N(H)CH_2CH_3$ ,  $N(H)C(O)CH_3$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)N(CH_3)_2$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,  $S(O)CH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $S(O)_2CF_3$ , azetidina, morfolina o dioxolano (por ejemplo OH, cloro, fluoro, bromo, etilo, metilo, d<sub>3</sub>-metilo,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , o  $N(H)C(O)CH_3$ ).
- 15

Realizaciones de la invención que pueden mencionarse se refieren a compuestos de fórmula lyd según la reivindicación 1 en la que  $R^{4b}$  y  $R^{4b'}$  representan, independientemente en cada aparición

(a) halógeno,

20 (b) CN,

(c) alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN,  $OR^{5a}$ ,  $S(O)_qR^{5b}$ ,  $S(O)_2N(R^{5c})(R^{5d})$ ,  $N(R^{5e})S(O)_2R^{5f}$ ,  $N(R^{5g})(R^{5h})$ ,  $B^1-C(G^1)-B^2-R^{5i}$  y  $Het^1$  (por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados de nitro, CN,  $OR^{5a}$ ,  $S(O)_qR^{5b}$ ,  $S(O)_2N(R^{5c})(R^{5d})$ ,  $N(R^{5e})S(O)_2R^{5f}$ ,  $N(R^{5g})(R^{5h})$ ,  $B^1-C(G^1)-B^2-R^{5i}$  y  $Het^1$ ),

25 (d)  $Cy^3$ , grupo  $Cy^3$  que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de nitro, CN,  $OR^{6a}$ ,  $S(O)_qR^{6b}$ ,  $S(O)_2N(R^{6c})(R^{6d})$ ,  $N(R^{6e})S(O)_2R^{6f}$ ,  $N(R^{6g})(R^{6h})$ ,  $B^3-C(G^1)-B^4-R^{6i}$  y  $Het^2$ ,

(e)  $Het^a$ , grupo  $Het^a$  que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN,  $OR^{7a}$ ,  $S(O)_qR^{7b}$ ,  $S(O)_2N(R^{7c})(R^{7d})$ ,  $N(R^{7e})S(O)_2R^{7f}$ ,  $N(R^{7g})(R^{7h})$ ,  $B^5-C(G^1)-B^6-R^{7i}$  y  $Het^3$ ,

(f)  $OR^8$ ,

30 (g)  $S(O)_rR^{9a}$ ,

(h)  $S(O)_2N(R^{9b})(R^{9c})$ ,

(i)  $N(R^{9d})S(O)_2R^{9e}$ ,

(j)  $N(R^{9f})(R^{9g})$  o

(k)  $B^7-C(G^1)-B^8-R^{9h}$ ,

en la que  $R^{5a}$  a  $R^{5i}$ ,  $R^{6a}$  a  $R^{6i}$ ,  $R^{7a}$  a  $R^{7i}$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$  a  $R^{9h}$ ,  $Cy^3$ ,  $Het^1$  a  $Het^3$ ,  $Het^a$ ,  $B^1$  a  $B^8$ ,  $G^1$ ,  $q$  y  $r$  son según se definen en la reivindicación 1.

5 Realizaciones de la invención que pueden mencionarse se refieren a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 en la que:

(1)  $R^{4b}$  representa, independientemente en cada aparición, OH,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2CH_2F$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $(CH_2)_3OH$ ,  $CH_2OH$  o  $CH_2OCH_3$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH(CH_3)_2$ ,  $NHCH_3$ ,  $NHCH_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH_2CH_3$ ,  $NH(CH(CH_3)_2)_2$ ,  $NH(CH_3)_2$ ,  $NH(CH_2CH_3)_2$  o  $NH(CH_2CH_3)_2$ ;

10 (2) la suma de  $ss$  y  $tt$  es 1;

(3)  $rr_2$  es 0.

Realizaciones adicionales de la invención que pueden mencionarse se refieren a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 en la que:

15 (1)  $R^{4b}$  representa, independientemente en cada aparición,  $CH_2F$  o, particularmente, ciclopropilo, cloro, fluoro, etilo, metilo,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , OH,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2CH_2F$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $(CH_2)_3OH$ ,  $CH_2OH$  o  $CH_2OCH_3$ ;

(2)  $ss$  y  $tt$  son ambos 1;

(3)  $rr_2$  es 0.

20 Realizaciones todavía adicionales de la invención que pueden mencionarse se refieren a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 en la que:

(1)  $R^{4b}$  representa, independientemente en cada aparición,  $CH_2F$  o, particularmente, ciclopropilo, cloro, fluoro, etilo, metilo,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , OH,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2CH_2F$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $(CH_2)_3OH$ ,  $CH_2OH$  o  $CH_2OCH_3$  (por ejemplo cloro, fluoro, etilo, metilo,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ );

(2)  $ss$  y  $tt$  son ambos 1; y

25 (3)  $rr_2$  es 0.

Realizaciones de la invención que pueden mencionarse se refieren a compuestos de fórmula I en la que  $R^{4b}$  y  $R^{4b'}$  son según se definen anteriormente en el presente documento y los compuestos son compuestos de fórmula A1 (es decir en la que  $L^1$  y  $L^2$  representan ambos enlaces directos; y  $B$  representa  $Cy^{BB}$  o  $Het^{BB}$  según se define en la reivindicación 1). En tales realizaciones de la invención,  $R^{4b}$  y  $R^{4b'}$  representan independientemente ciclopropilo, yodo, bromo, cloro, fluoro, etilo, metilo,  $d_3$ -metilo, iso-propilo,  $-C\equiv CH$ , fenilo,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , CN, =O, OH,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $(CH_2)_3OH$ ,  $CH_2OH$  o  $CH_2OCH_3$ ,  $CH(CH_3)OH$ ,  $C(CH_3)_3OH$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $NH_2$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $N(H)CH_2CH_3$ ,  $N(H)C(O)CH_3$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)N(CH_3)_2$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,  $S(O)CH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $S(O)_2CF_3$ , azetidina, morfolina o dioxolano (por ejemplo OH, cloro, fluoro, bromo, etilo, metilo,  $d_3$ -metilo,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CF_3$  o  $N(H)C(O)CH_3$ ).

35 Otros compuestos de fórmula I que pueden mencionarse incluyen los compuestos de los ejemplos descritos a continuación en el presente documento. Por tanto, los compuestos que pueden mencionarse incluyen aquellos en los cuales el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionados de la lista:

(i) 5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-amina; o, particularmente,

(ii) 6-(2-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

40 (iii) 6-(3-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

(iv) 6-(4-fluorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;



- (v) 6-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (vi) 6-(3-clorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (vii) 6-(4-clorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (viii) 5-fenil-6-(piperidin-1-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5 (ix) 6-(2-clorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (x) 6-(furan-2-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xi) 6-fenoxi-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xii) 6-(morfolin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xiii) 6-(3-metilpiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 10 (xiv) 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xv) 6-(3-fluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xvi) 6-(4-fluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xvii) 6-(2-fluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xviii) 6-(4-metoxifenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 15 (xix) 6-(3-clorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xx) 5-fenil-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxi) 6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxii) 5-fenil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxiii) 6-(3-clorofenil)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 20 (xxiv) 5-fenil-6-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxv) 6-(3,5-difluorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxvi) 5-fenil-6-[2-(propan-2-il)fenoxi]-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxvii) 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxviii) 6-(3,5-diclorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 25 (xxix) 6-(5-cloropiridin-3-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxx) 6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxxi) 6-(3-fluoro-5-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxxii) 6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxxiii) 5-fenil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1,2,4-triazin-3-amina;
- 30 (xxxiv) 6-(3-clorofenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxxv) 6-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

- (xxxvi) 6-(3-aminofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxxvii) 6-(3-clorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxxviii) 6-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xxxix) 6-(3-bromofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5 (xl) 6-(3,5-diclorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xli) 5-fenil-6-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xlii) 6-(1H-indol-6-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xliii) 6-(3,5-difluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xliv) 6-(octahidroquinolin-1(2H)-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 10 (xlv) 6-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xlvi) 6-(3-fluorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xlvii) 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xlviii) 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)benzoniitrilo;
- (xlix) 6-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 15 (i) 6-(3,5-dimetilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ii) 6-(3,4-dimetilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (iii) 6-[3-(dimetilamino)fenil]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (liii) N-[3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)fenil]acetamida;
- (liv) N-[3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)fenil]metanosulfonamida;
- 20 (lv) 6-(3-trifluorometoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (lvi) 6-(1-benzofuran-5-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (lvii) 5-fenil-6-[3-(propan-2-il)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina;
- (lviii) 6-(3,5-diclorofenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (lix) 6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 25 (lx) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-metoxifenol;
- (lxi) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilfenol;
- (lxii) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-clorofenol;
- (lxiii) 6-(2-cloropiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (lxiv) 6-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 30 (lxv) 6-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (lxvi) 6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

- (I xvii) 6-(3-cloro-5-(dimetilamino)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (I xviii) 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (I xix) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzonitrilo;
- (I xx) 6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5 (I xxi) 6-(3-cloro-5-metilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (I xxii) 6-(3-(metiltio)-5-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (I xxiii) 6-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (I xxiv) 6-(3-etoxi-5-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (I xxv) 6-(3-terc-butil-5-metilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 10 (I xxvi) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (I xxvii) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-clorobenzonitrilo;
- (I xxviii) 6-(3-etilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (I xxix) 6-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (I xxx) 6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 15 (I xxxi) 6-(3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (I xxxii) 5-fenil-6-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (I xxxiii) 6-(3-(metoximetil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (I xxxiv) 5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
- (I xxxv) 6-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 20 (I xxxvi) 6-(2-metoxipiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (I xxxvii) 1-(3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)fenil)etanona;
- (I xxxviii) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)benzamida;
- (I xxxix) 6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (x c) 6-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 25 (x ci) 6-(3-bromo-5-clorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (x cii) 6-(naftalen-2-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (x ciii) 5-fenil-6-m-tolil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (x civ) 5-fenil-6-(piridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (x cv) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)fenol;
- 30 (x cvi) 6-(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (x cvii) 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

- (xcviii) 5-fenil-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (xcix) 6-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina,
- (c) 5-fenil-6-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ci) 6-(5-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5 (cii) 6-(2,6-dicloropiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ciii) 6-(3-bromo-5-(trifluorometoxi)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (civ) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-cloro-6-metoxifenol;
- (cv) 6-(3,5-dicloro-4-etoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cvi) 6-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 10 (cvii) 4-(3-amino-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzoniitrilo;
- (cviii) 6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cix) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cx) 4-(3-amino-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzoniitrilo;
- (cxi) 6-(3-cloro-5-propoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 15 (cxii) 6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxiii) 6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxiv) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxv) 4-(3-amino-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzoniitrilo;
- (cxvi) 6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 20 (cxvii) 5-(4-clorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxviii) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxix) 4-(3-amino-5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzoniitrilo;
- (cxx) 6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxi) 5-(3-clorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 25 (cxxii) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxiii) 4-(3-amino-6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-triazin-5-il)benzoniitrilo;
- (cxxiv) 4-(3-amino-6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzoniitrilo;
- (cxxv) 4-(3-amino-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzoniitrilo;
- (cxxvi) 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 30 (cxxvii) 6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxviii) 6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

- (cxxxix) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxx) 4-(3-amino-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-imetilbenzoniitrilo;
- (cxxxix) 4-(3-amino-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzoniitrilo;
- (cxxxii) 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5 (cxxxiii) 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxxiv) 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxxv) 4-(3-amino-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzoniitrilo;
- (cxxxvi) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxxvii) 6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 10 (cxxxviii) 6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxxix) 6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxl) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxli) 6-(2,6-dimetyipiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxlii) 6-(3-cloro-5-metilfenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 15 (cxliii) 6-(6-fluoropiridin-3-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxliv) 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxlv) 6-(3,5-diisopropilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxlvi) 6-(3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxlvii) N-(4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 20 (cxlviii) 5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-fluorobenzoniitrilo;
- (cxlix) 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-N,N-dimetilbenzamida;
- (cl) 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cli) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
- (clii) 6-(3-(morfolin-4-il)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 25 (cliii) 6-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cliv) 6-(2-metoxipirimidin-5-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clv) 6-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clvi) 6-(3-(metilsulfinil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clvii) 4-(3-amino-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzoniitrilo;
- 30 (clviii) 4-(3-amino-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzoniitrilo;
- (clix) 6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

- (clx) 6(E)-5-fenil-6-estiril-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clxi) 6-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)indolin-2-ona;
- (clxii) 5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piridin-2-il(metil)carbamato de terc-butilo;
- (clxiii) 6-(3-metoxipiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5 (clxiv) 6-(3-etinilpiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clxv) 6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clxvi) 6-(2-etilmorfolino)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clxvii) 5-fenil-6-(6-oxa-9-azaespiro[4,5]decan-9-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clxviii) 6-(2,2-dietilmorfolino)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 10 (clxix) 6-(2,2-dimetilmorfolino)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clxx) (1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-3-metilpiperidin-3-il)metanol;
- (clxxi) 6-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clxxii) 1-(1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piperidin-3-il)etanol;
- (clxxiii) (1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piperidin-3-il)metanol;
- 15 (clxxiv) 1-(1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piperidin-3-il)etanona;
- (clxxv) 6-(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clxxvi) N6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3,6-diamina;
- (clxxvii) 5-fenil-6-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clxxviii) 5-fenil-6-(3-fenilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 20 (clxxix) (4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)morfolin-2-il)metanol;
- (clxxx) 5-fenil-6-(3-(propoximetil)pirrolidin-1-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clxxxi) 2-(1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piperidin-3-il)propan-2-ol;
- (clxxxii) 6-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clxxxiii) 1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-3-etilpiperidin-3-ol;
- 25 (clxxxiv) 2-(4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)morfolin-2-il)etanol;
- (clxxxv) 6-(3,5-dimetilfenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clxxxvi) 6-(3-cloro-5-metoxifenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clxxxvii) 1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piridin-4(1H)-ona;
- (clxxxviii) 6-(4-metilfenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 30 (clxxxix) 6-(4-clorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxc) 6-(3,4-difluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

- (cxci) 6-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxcii) 6-[(2-metilpiridin-3-il)oxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxci) 6-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxciv) 4-[(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)oxi]benzoniitrilo;
- 5 (cxcv) 6-[[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]oxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxcvi) 6-[(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)oxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxcvii) 1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piridazin-4(1H)-ona;
- (cxcviii) 1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-3,5-dicloropiridin-4(1H)-ona;
- (cxcix) 6-(2,4-difluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 10 (cc) 5-fenil-6-(piridin-3-iloxi)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cci) 6-[(4-metilpiridin-3-il)oxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccii) 5-fenil-6-(p-toliltio)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cciii) 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-clorofenol;
- (cciv) 6-(3-cloro-5-etenilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 15 (ccv) 6-(3-cloro-5-ciclopropilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccvi) 6-(3,5-diclorofenil)-5-(3-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccvii) 6-(6-(metilamino)piridin-3-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccviii) 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccix) 6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 20 (ccx) 4-(3-amino-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzoniitrilo;
- (ccxi) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxii) 6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxiii) 6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxiv) 5-(3-amino-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2-clorofenol;
- 25 (ccxv) 4-[3-amino-6-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,2,4-triazin-5-il]benzoniitrilo;
- (ccxvi) 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-(trifluorometoxi)fenol;
- (ccxvii) 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxviii) 5-(3,5-difluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxix) 5-(3,4-difluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 30 (ccxx) 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxi) 5-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;

- (ccxxii) 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxiii) 5-(4-clorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxiv) 4-(3-amino-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzoniitrilo;
- (ccxxv) 5-(3-clorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5 (ccxxvi) 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxvii) 4-(3-amino-6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-1,2,4-triazin-5-il)benzoniitrilo;
- (ccxxviii) 5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-clorofenol;
- (ccxxix) 6-(6-cloropiridin-2-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxx) 6-(4-ciclopropilpiridin-2-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 10 (ccxxxi) 5-fenil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxxii) 5-fenil-6-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxxiii) 6-(6-ciclopropilpiridin-2-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxxiv) 5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)pirazin-2-ol;
- (ccxxxv) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-diyodofenol;
- 15 (ccxxxvi) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-yodofenol;
- (ccxxxvii) 6-(3-metoksi-5-(trifluorometoksi)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxxviii) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-(propan-2-iloxi)fenol;
- (ccxxxix) 5-(3-fluorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxli) 6-(2,4-diclorofenoksi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 20 (ccxlii) 6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxliv) 6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxlvi) 6-[2-(etilamino)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxlvii) 6-[2-(dimetilamino)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxlviii) 1-[6-(2,6-d6-dimetilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina];
- (ccxlix) 6-[2-d3-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccli) 5-(4-fluorofenil)-6-[2-d3-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina;
- 30 (cclii) 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccliii) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;



- (ccliii) 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccliv) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclv) 6-[2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclvi) 6-[2-cloro-6-(difluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5 (cclvii) 6-[2-cloro-6-(fluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclviii) 6-[2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclix) 6-[2,6-bis(fluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclx) 6-[2-(fluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxi) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 10 (cclxii) 6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxiii) 6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxiv) 6-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxv) 6-[2-etil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxvi) 6-(2-ciclopropil-6-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 15 (cclxvii) 5-(2-fluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxviii) 5-(3-fluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxix) 5-(4-fluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxx) 5-(2,5-difluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxi) 5-(3,4-difluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina;
- 20 (cclxxii) 5-(3,5-difluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxiii) 6-[2-(azetid-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxiv) 6-[2-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxv) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-etilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxvi) 5-(2,5-difluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 25 (cclxxvii) 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(4-metilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxviii) 6-[2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxix) 6-[2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxx) 6-(3,5-diclorofenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxxi) 6-(3-cloro-5-metilfenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 30 (cclxxxii) 6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxxiii) 6-[2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

- (cclxxxiv) 6-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxxv) 6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxxvi) 6-(3,5-dimetilfenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxxvii) 6-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5 (cclxxxviii) 6-(2-bromo-6-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxxix) 6-(2,6-dimetil-1-oxidopiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxc) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;
- (ccxci) 6-(3,5-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxcii) 6-(3-cloro-5-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 10 (ccxciii) 6-(3,5-diclorofenil)-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxciv) 6-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxcv) 6-[2-bromo-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxcvi) 6-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxcvii) 6-(3-cloro-5-metilfenil)-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 15 (ccxcviii) N-[5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-metoxifenil]acetamida;
- (ccxcix) N-[5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-hidroxifenil]acetamida;
- (ccc) 6-(2-metil-6-d3-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccci) 1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-3,5-dimetilpiridin-4(1H)-ona;
- (cccii) 6-[2-(azetidín-1-il)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 20 (ccciii) 6-[2-(azetidín-1-il)-6-metilpiridin-4-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina; y
- (ccciv) 6-[2-(azetidín-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina.

Los compuestos particulares que pueden mencionarse incluyen los compuestos (iii), (v), (vi), (xiii), (xix) a (xxi), (xxiii) a (xxv), (xxvii) a (xxx), (xxxiv), (xxxv), (xxxviii), (xxxix), (xli), (xlv), (xlvii), (xlviii) a (lv), (lvii) a (lxxxvii), (lxxxix) a (xci), (xciii), (xcvi) a (cxlii), (cxlv) a (cxlix), (cli), (clii), (clvi) a (clix) a (clxxiv), (clxxviii), (clxxix), (clxxxi), (clxxxiii), (clxxxiv), (clxxxvii), (cxcvii), (cxcviii), (cciii) a (ccv), (ccviii) a (ccxxxiii), (ccxxxv) a (ccxxxix), y (ccxli) a (ccciv) anteriores.

Otros compuestos particulares que pueden mencionarse incluyen los compuestos (iii), (v), (vi), (xiii), (xix) a (xxi), (xxiii) a (xxv), (xxvii) a (xxx), (xxxiv), (xxxv), (xxxviii), (xxxix), (xli), (xlv), (xlvii), (xlviii) a (lv), (lvii) a (lxxxvii), (lxxxix) a (xci), (xciii), (xcvi) a (cxlii), (cxlv) a (cxlix), (cli), (clii), (clvi) a (clix), (clxiii) a (clxxiv), (clxxviii), (clxxix), (clxxxi), (clxxxiii), (clxxxiv), (clxxxvii), (cxcvii), (cxcviii), (cciii) a (ccv), (ccviii) a (ccxxxiii), (ccxxxv) a (ccxxxix), y (ccxli) a (ccciv) anteriores.

Los compuestos más particulares que pueden mencionarse incluyen los compuestos (xxviii), (lix), (lxi), (lxiii), (lxxi), (lxxvi), (lxxxv), (lxxxvi), (xci), (xcvii), (xcviii), (xcix), (cii), (cviii), (cix), (cxii), (cxiv), (cxvi), (cxvii), (cxx), (cxxi), (cxxxviii), (cxxxiii), (cxli), (cxlii), (clxxxvii), (ccxvi), (ccxviii), (ccxxii), (ccxxiii), (ccxxvii), (ccxxx), (ccxxxvi), (ccxxxviii), (ccxxxix), (ccxlv), (ccxlix), (ccl), (cclii), (cclv), (cclvi), (cclvii), (cclx), (cclxii), (cclxiii), (cclxvi), (cclxvii), (cclxviii), (cclxix), (cclxxii), (cclxxxii), (cclxxxv), (cclxxxviii), (ccxcv), (ccxcix) y (cccii) anteriores.

Los compuestos todavía más particulares que pueden mencionarse incluyen los compuestos (lxi), (cxiv), (ccl), (cclv) a (cclvii), (cclx), (cclxxxv), (cclxxxviii) y (ccxcix) anteriores.

Otros compuestos que pueden mencionarse incluyen:

- compuestos (ii) a (ccxi) anteriores (por ejemplo compuestos (ii) a (Ixvii) anteriores); y
- compuestos (lxxvi), (cix), (xcvii), (cxiv), (cxli), (ccxvii), (ccxviii), (ccxxii), (ccxxiii) y (ccxxv) anteriores.

- 5 Para evitar dudas, las referencias en el presente documento a los compuestos de fórmula I incluyen, cuando el contexto lo permite, referencias a cualquiera de los compuestos de fórmula I, A1, la, lb o lc, lx, ly lz, lxa, lya, lza, lxb, lyb, lzb, lxb1, lyb1, lzb1, lyc, lxd, lyd o lzd (o, en ciertos ejemplos, a compuestos de fórmula I, la, lb o lc). Además, las referencias a cualquiera de los compuestos de fórmula I, A1, la, lb o lc incluyen referencias a tales compuestos *per se*, a tautómeros de tales compuestos, así como a sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, o derivados farmacéuticamente funcionales de tales compuestos.
- 10 Ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden ser novedosos. Por tanto, también se da a conocer un compuesto de fórmula I (o A1, la, lb, lc, lx, ly lz, lxa, lya, lza, lxb, lyb, lzb, lxb1, lyb1, lzb1, lyc, lxd, lyd o lzd (o, en ciertos ejemplos, de fórmula I, A1, la, lb o lc)), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable, o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo según se describió anteriormente en el presente documento, siempre que el compuesto no sea:
- 15 (a) 5,6-difenil-[1,2,4]triazin-3-ilamina;
- (b) 5-(2-clorofenil)-6-(3,4-dimetoxifenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamina;
- (c) 5,6-di-*p*-tolil-[1,2,4]triazin-3-ilamina;
- (d) 5-(4-dimetilaminofenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3-ilamina;
- (e) 6-(4-dimetilaminofenil)-5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamina;
- 20 (f) 5-(2-clorofenil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamina;
- (g) N\*5\*-(2,4-diclorofenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (h) N\*5\*-(4-clorofenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (i) N\*5\*-(4-bromofenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (j) 6-fenil-N\*5\*-*p*-tolil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- 25 (k) N\*5\*-(4-metoxifenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (l) 2-[5,6-bis-(4-metoxifenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamino]-etanol;
- (m) 1-[5-(4-dimetilaminofenil)-6-(4-metanosulfonilfenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamino]-butan-2-ol;
- (n) 2-[5-(4-dimetilaminofenil)-6-(4-metoxifenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamino]-etanol;
- (o) 2-[6-(4-fluorofenil)-5-(4-propoxifenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamino]-etanol;
- 30 (p) 1-[5-(4-dimetilaminofenil)-6-(4-metoxifenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamino]-butan-2-ol;
- (q) 2-[5-(4-dimetilaminofenil)-6-(4-metanosulfonilfenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamino]-etanol;
- (r) 1-[6-(4-etoxifenil)-5-(4-metanosulfonilfenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamino]-butan-2-ol;
- (s) 1-[5,6-bis-(4-metanosulfonilfenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamino]-propan-2-ol;
- (t) 1-[5,6-bis-(4-metanosulfonilfenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamino]-butan-2-ol;
- 35 (u) 2-[5-(4-dimetilaminofenil)-6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamino]-etanol;
- (v) 6-bencil-5-piperidin-1-il-[1,2,4]triazin-3-ilamina;

- (w) 6-bencil-N\*5\*-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (x) 5-bencil-6-fenil-[1,2,4]triazin-3-ilamina;
- (y) N\*5\*-(2,4-diclorofenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (z) 6-fenil-N\*5\*-o-tolil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- 5 (aa) N\*5\*-(4-bromofenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (bb) N\*5\*-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (cc) N\*5\*-(2-bromofenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (dd) N\*5\*-(2-clorofenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (ee) N\*5\*-(4-yodofenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- 10 (ff) N\*5\*-(4-clorofenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (gg) N\*5\*-(4-fluorofenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (hh) N\*5\*-(4-clorofenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (ii) N\*5\*-(4-metoxifenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (jj) N\*5\*-(4-metilfenil)-6-fenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- 15 (kk) 6,N\*5\*-difenil-[1,2,4]triazin-3,5-diamina;
- (ll) ácido (2S,3S,4S,5R,6R)-6-[3-amino-6-(2,3-diclorofenil)-[1,2,4]triazin-5-ilamino]-3,4,5-trihidroxitetrahidropiran-2-carboxílico;
- (mm) (5,6-difenil-[1,2,4]triazin-3-il)-metilamina;
- (nn) (5,6-difuran-2-il-[1,2,4]triazin-3-il)-metilamina;
- 20 (oo) 5,6-bis-(4-metoxifenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamina;
- (pp) butil-(5,6-difenil-[1,2,4]triazin-3-il)-amina;
- (qq) N\*4\*-[5,6-bis-(4-clorofenil)-[1,2,4]triazin-3-il]-N\*1\*,N\*1\*-dietilpentano-1,4-diamina;
- (rr) N'-[5,6-bis-(4-clorofenil)-[1,2,4]triazin-3-il]-N,N-dibutilpropano-1,3-diamina;
- (ss) N'-[5,6-bis-(4-clorofenil)-[1,2,4]triazin-3-il]-N,N-dietilpropano-1,3-diamina;
- 25 (tt) 3-[5,6-bis-(4-clorofenil)-[1,2,4]triazin-3-ilamino]-propan-1-ol;
- (uu) N,N-dibutil-N'-(5,6-difenil-[1,2,4]triazin-3-il)-propano-1,3-diamina;
- (w) N'-(5,6-difenil-[1,2,4]triazin-3-il)-N,N-dietilpropano-1,3-diamina; y
- (ww) 3-(5,6-difenil-[1,2,4]triazin-3-ilamino)-propan-1-ol.
- 30 En otros ejemplos el compuesto puede ser un compuesto de fórmula I (o A1 o, particularmente, Ia, Ib, Ico, Ix, Iy, Iz, Ixa, Iya, Iza, Ixb, Iyb, Izb, Ixb1, Iyb1, Izb1, lyc, Ixd, lyd o Izd (o, en ciertos ejemplos, de fórmula I, Ia, Ib o Ic)), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable, o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo según se describió anteriormente en el presente documento, siempre que el compuesto no sea:
- (a) 2-(5,6-difenil-[1,2,4]triazin-3-ilamino)-etan-1-ol;

(b) 3-amino-5,6-bis(2-clorofenil)-1,2,4-triazina; y

(c) 3-amino-5,6-bis(furan-2-il)-1,2,4-triazina.

De forma similar, otros compuestos de fórmula I pueden ser novedosos. A este respecto, otros ejemplos incluyen compuestos de fórmula I (o la, lb, lco, lx, ly lz, lxa, lya, lza, lxb, lyb, lzb, lxb1, lyb1, lzb1, lyc, lxd, lyd o lzd (o, en ciertos ejemplos, de fórmula I, la, lb o lc)) según se describió anteriormente en el presente documento, en la que,

(i) cuando  $L^1$  representa un enlace o  $CH_2$ ,  $L^2$  representa un enlace,  $CH_2$  o  $NH$ , B representa fenilo no sustituido y A representa fenilo, entonces A está sustituido con uno o más sustituyentes  $R^{4a}$ ;

(ii) cuando  $L^1$  representa un enlace,  $L^2$  representa un enlace o  $NH$ , B representa fenilo monosustituido con  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$  o  $Cl$  en la posición *para*,  $Cl$  en la posición *orto* o disustituido con  $Cl$  en la posición *orto* y *para*, y A representa fenilo, entonces A está sustituido con uno o más sustituyentes  $R^{4a}$  siempre que A no esté monosustituido con  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$  o  $Cl$  en la posición *para*;

(iii) cuando  $L^1$  representa un enlace,  $L^2$  representa un enlace,  $R^1$  representa  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH(OH)CH_3$  o  $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$ , A representa fenilo sustituido en la posición *para* con  $OR^7$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $F$  o  $S(O)CH_3$  y B representa fenilo, entonces B no está sustituido en la posición *para* del anillo fenilo con  $OR^7$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $F$  o  $S(O)CH_3$ ;

(iv) cuando  $L^1$  representa  $CH_2$ ,  $L^2$  representa un enlace, B representa piperidinilo no sustituido unido a la parte restante de la molécula a través del átomo de nitrógeno del grupo piperidinilo y A representa fenilo, entonces A está sustituido con uno o más sustituyentes  $R^{4a}$ ;

(v) cuando  $L^1$  representa un enlace,  $L^2$  representa  $NH$ , B representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halógeno,  $CH_3$  y  $OCH_3$  y A representa fenilo, entonces A está sustituido con uno o más sustituyentes  $R^{4a}$ ;

(vi) cuando  $L^1$  representa un enlace,  $L^2$  representa  $NH$  y A representa 2,3-diclorofenilo entonces B no representa ácido 3,4,5-trihidroxitetrahidropiran-2-carboxílico;

(vii) cuando  $L^1$  representa un enlace,  $L^2$  representa un enlace, B representa furanilo no sustituido y A representa furanilo, entonces A está sustituido con uno o más sustituyentes  $R^{4a}$ ;

(viii) cuando A es un anillo fenilo que lleva sustituyentes  $R^{4a}$  en las dos posiciones *meta* y no está sustituido en la posición *para*, en relación con el punto de unión de A a la parte restante de la molécula, entonces B puede ser fenilo no sustituido.

Compuestos todavía adicionales de fórmula I pueden ser novedosos. A este respecto, los ejemplos todavía adicionales incluyen compuestos de fórmula I (o A1 o, particularmente, la, lb, lco, lx, ly lz, lxa, lya, lza, lxb, lyb, lzb, lxb1, lyb1, lzb1, lyc, lxd, lyd o lzd (o, en ciertos ejemplos, de fórmula I, la, lb o lc)) según se describió anteriormente en el presente documento, en la que cuando  $L^1$  representa un enlace o  $CH_2$ ,  $L^2$  representa un enlace o  $NH$ , entonces al menos uno de A y B no es fenilo.

Compuestos todavía adicionales de fórmula I pueden ser novedosos. Por tanto, según un ejemplo adicional, se proporciona un compuesto de fórmula I, que se refiere a compuestos de fórmula I en los que:

(1)  $R^1$  representa H;

(2)  $L^1$  representa  $CH_2$ ,  $NR^{3a}$ ,  $S(O)_p$  o, particularmente, un enlace directo, O, o  $C(O)$ ;

(3)  $L^2$  representa  $CH_2$ ,  $S(O)_p$ , o, particularmente, un enlace directo, O, o  $C(O)$ ;

(4) A representa un grupo seleccionado de ciclopentilo, dihidrofuranilo (por ejemplo 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), 4,5-dihidro-1H-maleimido, dioxanilo, furazanilo, hidantoinilo, imidazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolinilo (por ejemplo 3-pirrolinilo), pirrolilo, pirrolidinonilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidrofuranilo, tetrametilensulfóxido, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tienilo, triazolilo, particularmente 2-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 1-azabicyclo-[2.2.2]octanilo, bencimidazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzo[c]isoxazolidinilo, benzomorfolinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolidinilo, benzopirazolilo, benzo[e]pirimidina, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, carbazolilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, (1Z,2Z,4Z,6Z,8Z)-ciclododecapentaenilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, decahidroisoquinolenilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidrobencoc[*c*]furanilo, 1,3-dihidro-2,1-bencisoxazolilo, dihidropiranilo (por ejemplo 3,4-

dihidropirano, 3,6-dihidropirano), 2,3-dihidropirrol[2,3-b]piridinilo, dioxolano, hexahidropirimidinilo, imidazo[2,3-b]tiazolilo, indanilo, indazolilo, indenilo, indolinilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiocromanilo, cetopiperidinilo (por ejemplo 2-cetopiperidinilo, 3-cetopiperidinilo o 4-cetopiperidinilo), nafto[1,2-b]furanilo, naftiridinilo (incluyendo 1,6-naftiridinilo o, particularmente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), 1,2 o 1,3-oxazinanilo, oxazolidinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[5,1-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobencimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzopirazolilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo-[e]pirimidina, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahidroquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo), tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo (por ejemplo 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo), 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tieno[5,1-c]piridinilo, tiocromanilo, tiofenilo, triazinano, 1,3,4-triazolo[2,3-b]pirimidinilo, particularmente, benzoxazolilo, benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[b]furanilo, ciclohexilo, furanilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, indolilo, isoquinolinilo, morfolinilo, naftalenilo (por ejemplo 1-naftalenilo, 2-naftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo), piperidinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolo[1,5-a]piridinilo, pirazinilo, piridinonilo (tal como 1-1*H*-piridin-2-onilo, 3-1*H*-piridin-2-onilo, 4-1*H*-piridin-2-onilo, 6-1*H*-piridin-2-onilo, o, particularmente, 4-piridinonilo), quinolinilo, más particularmente, piridinilo (por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo), que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>4a</sup> o sustituyentes R<sup>4b</sup>, según sea apropiado, y fenilo sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>4a</sup>;

(5) B representa piperidina o, particularmente, fenilo sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>4c</sup>;

(6) R<sup>4c</sup> representa, independientemente en cada aparición,

Cl o, particularmente, Br, F, I,

CN,

alquilo C<sub>2-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquínilo C<sub>2-12</sub>, estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquínilo C<sub>2-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>), OR<sup>5a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>5b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5c</sup>)(R<sup>5d</sup>), N(R<sup>5e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5f</sup>, N(R<sup>5g</sup>)(R<sup>5h</sup>), B<sup>1</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>2</sup>-R<sup>5i</sup>, arilo y Het<sup>1</sup>,

Cy<sup>3</sup>, grupo Cy<sup>3</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquínilo C<sub>2-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>), OR<sup>6a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>6b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6c</sup>)(R<sup>6d</sup>), N(R<sup>6e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6f</sup>, N(R<sup>6g</sup>)(R<sup>6h</sup>), B<sup>3</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>4</sup>-R<sup>6i</sup>, arilo y Het<sup>2</sup>,

Het<sup>a</sup>, grupo Het<sup>a</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquínilo C<sub>2-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>), OR<sup>7a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>7b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7c</sup>)(R<sup>7d</sup>), N(R<sup>7e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7f</sup>, N(R<sup>7g</sup>)(R<sup>7h</sup>), B<sup>5</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>6</sup>-R<sup>7i</sup>, arilo y Het<sup>3</sup>,

OR<sup>8</sup>,

*meta* u *orto*-metoxilo en relación con el punto de unión de B a la parte restante de la molécula;

S(O)<sub>r</sub>R<sup>9a</sup>,

S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9b</sup>)(R<sup>9c</sup>),

N(R<sup>9d</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>9e</sup>,

N(R<sup>9f</sup>)(R<sup>9g</sup>)

B<sup>7</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>8</sup>-R<sup>9h</sup>,

=O,

=S,

o cuando dos grupos R<sup>4c</sup> están unidos al mismo átomo de carbono en una parte no aromática de un grupo Cy<sup>1</sup>, Het<sup>A</sup>, Cy<sup>2</sup> o Het<sup>B</sup>, pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 3 a 6 miembros saturado

o insaturado, anillo que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S y N, y anillo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^{9i}$ ;

(7)  $R^8$  representa, independientemente en cada aparición,

H,

5  $Cy^3$ ,  $Het^a$ , arilo<sup>a</sup>, alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , estando estos últimos siete grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo,  $Het^4$ , -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)N(R<sup>N1</sup>)(R<sup>N2</sup>), S(O)<sub>p</sub>R<sup>9aa</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9ba</sup>)(R<sup>9ca</sup>), N(R<sup>9da</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>9ea</sup> y N(R<sup>9fa</sup>)(R<sup>9ga</sup>).

Los ejemplos adicionales incluyen aquellos en los cuales  $L^1$  representa un enlace directo, O, NH, S, SO<sub>2</sub> o C(O) y  $L^2$  representa un enlace directo (por ejemplo  $L^1$  representa un enlace directo u O, y  $L^2$  representa un enlace directo.)

10 Compuestos todavía adicionales de fórmula I pueden ser novedosos. Por tanto, según un ejemplo adicional, se proporciona un compuesto de fórmula I, que se refiere a los compuestos de fórmula I en los que:

(1)  $L^1$  representa un enlace directo, O, NR<sup>3a</sup>, S(O)<sub>p</sub> o C(O);

(2)  $L^2$  representa un enlace directo, O, S(O)<sub>p</sub>, NR<sup>3a</sup>, CH<sub>2</sub> o C(O);

15 (3) B representa un grupo, seleccionado de 2-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 1-azabicyclo-[2.2.2]octanilo, bencimidazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofurazanilo, benzo[c]isoxazolidinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, dihidrofurano (por ejemplo 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), 2,3-dihidrobenzo[b]furanilo, 1,3-dihidrobenzo-  
20 [c]furanilo, dihidropiranilo (por ejemplo 3,4-dihidropiranilo, 3,6-dihidropiranilo), 4,5-dihidro-1H-maleimido, 1,3-dihidro-2,1-bencisoxazolilo, 2,3-dihidropirrol[2,3-b]piridinilo, dioxanilo, dioxolanilo, furazanilo, hexahidropirimidinilo, hidantoinilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,3-b]tiazolilo, indanilo, indenilo, indolinilo, isobenzofuranilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, cetopiperidinilo (por ejemplo 2-cetopiperidinilo, 3-cetopiperidinilo o 4-cetopiperidinilo), morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2 ó 1,3-oxazinano, oxazolidinilo, oxazolilo, piperidinilo (por ejemplo piperidin-1-ilo o, particularmente, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-5-ilo  
25 o piperidin-6-ilo), piperazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo (por ejemplo 3-pirrolinilo), pirrolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[5,1-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, 4,5,6,7-tetrahidrobencimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzopirazolilo, tetrametilensulfóxido, tetrazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tieno[5,1-c]piridinilo, tiofenetilo, triazinano, triazolilo, 1,3,4-triazolo[2,3-b]pirimidinilo, más particularmente, benzofuranilo, indazolilo, indolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo (por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo), piridinonilo, pirimidinilo y pirrolo[1,5-a]piridinilo, en la que B está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^{4c}$  o  $R^{4d}$ , según sea apropiado.

También se dan a conocer ejemplos en los que el compuesto de fórmula A1 o, particularmente, I, Ia, Ib, Ico, Ix, Iy, Iz, Ixa, Iya, Izb, Ixb1, Iyb1, Izb1, Iyc, Ixd, Iyd o Izd (o, en ciertos ejemplos, de fórmula I, Ia, Ib o Ic) tiene las  
35 definiciones de A, B,  $L^1$ ,  $L^2$  y  $R^1$  que se derivan de cualquier combinación mutuamente compatible de cualquiera de las definiciones de los sustituyentes enumerados anteriormente con respecto a los compuestos de las fórmulas A1 o, particularmente, I, Ia, Ib, Ico, Ix, Iy, Iz, Ixa, Iya, Izb, Ixb1, Iyb1, Izb1, Iyc, Ixd, Iyd o Izd (o, en ciertos ejemplos, de fórmula I, Ia, Ib o Ic).

Según la invención, los compuestos de fórmula Iyd pueden administrarse solos (es decir como monoterapia, tal como  
40 una monoterapia de un estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor A<sub>1</sub> o, particularmente, del A<sub>2a</sub>). Sin embargo, en realizaciones alternativas de la invención los compuestos de fórmula Iyd pueden administrarse en combinación con otro agente terapéutico (por ejemplo otro agente terapéutico para el tratamiento de un estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor A<sub>1</sub> o, particularmente, del A<sub>2a</sub>).

Por tanto también se da a conocer lo siguiente.

45 (a) Un compuesto de fórmula I (por ejemplo fórmula A1), según se definió anteriormente en el presente documento, y otro agente terapéutico para su uso en el tratamiento de un estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor A<sub>1</sub> o particularmente del receptor A<sub>2a</sub>.

En este ejemplo, el compuesto de fórmula I, según se definió anteriormente en el presente documento, puede administrarse de manera secuencial, simultánea o concomitante con el otro agente terapéutico.

50 (b) Un compuesto de fórmula I (por ejemplo fórmula A1), según se definió anteriormente en el presente documento,

para su uso en el tratamiento de un estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor  $A_1$  o particularmente el  $A_{2a}$ , en el que el compuesto de fórmula I se administra de manera secuencial, simultánea o concomitante con otro agente terapéutico.

5 (c) Uso de un compuesto de fórmula I (por ejemplo fórmula A1), según se definió anteriormente en el presente documento, y otro agente terapéutico para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor  $A_1$  o particularmente el  $A_{2a}$ , en la que el compuesto de fórmula I se administra de manera secuencial, simultánea o concomitante con el otro agente terapéutico.

10 (d) Uso de un compuesto de fórmula I (por ejemplo fórmula A1), según se definió anteriormente en el presente documento, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor  $A_1$  o, particularmente, del receptor  $A_{2a}$ , en el que el medicamento se administra en combinación con otro agente terapéutico.

15 (e) Un método de tratamiento de un trastorno o condición mejorado mediante el antagonismo del receptor  $A_1$  o, particularmente, del receptor  $A_{2a}$ , método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I (por ejemplo fórmula A1), según se definió anteriormente en el presente documento, y otro agente terapéutico a un paciente que necesite dicho tratamiento.

(f) Un producto de combinación que comprende

(A) un compuesto de fórmula I (por ejemplo fórmula A1), según se definió anteriormente en el presente documento, y

(B) otro agente terapéutico,

20 en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

(g) Un producto de combinación según se definió en el apartado (f) anterior para su uso en el tratamiento de un estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor  $A_1$  o, particularmente, del receptor  $A_{2a}$ .

25 (h) El uso de un producto de combinación según se definió en el apartado (f) anterior para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor  $A_1$  o, particularmente, del receptor  $A_{2a}$ .

(i) Un método de tratamiento de un trastorno o condición mejorado mediante el antagonismo del receptor  $A_1$  o, particularmente, del receptor  $A_{2a}$ , método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un producto de combinación según se definió en el apartado (f) anterior.

30 Cuando se usa en el presente documento, el término "otro agente terapéutico" incluye referencias a uno o más (por ejemplo un) agentes terapéuticos (por ejemplo un agente terapéutico) que se conoce que son útiles para (por ejemplo que se conoce que son eficaces en) el tratamiento de: insuficiencia cardíaca (tal como insuficiencia cardíaca descompensada aguda e insuficiencia cardíaca congestiva); insuficiencia renal (por ejemplo provocada por insuficiencia cardíaca); edema; cáncer (tal como cáncer de próstata, rectal, renal, de ovarios, endometrial, de tiroides, pancreático, particularmente de mama, de colon, de vejiga, cerebral, de la glía, melanoma, de la glándula pineal y, más particularmente, carcinoma de pulmón de Lewis; diabetes; diarrea; degeneración macular (tal como degeneración macular provocada por angiogénesis (por ejemplo angiogénesis retiniana); o particularmente una enfermedad del sistema nervioso central tal como depresión, una enfermedad de la función cognitiva, una enfermedad neurodegenerativa (tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica) y psicosis; un trastorno relacionado con la atención (tal como trastorno de déficit de atención (ADD) y trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD)); síndrome extrapiramidal (por ejemplo distonía, acatisia, pseudoparkinsonismo y discinesia tardía); un trastorno de movimientos anómalos (tal como síndrome de las piernas inquietas (SPI) y movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES)); cirrosis; fibrosis hepática; hígado graso; fibrosis dérmica (por ejemplo en enfermedades tales como esclerodermia); un trastorno del sueño; accidente cerebrovascular; y comportamiento adictivo. En realizaciones particulares de la invención que pueden mencionarse, los uno o más de otros agentes terapéuticos no ejercen su efecto terapéutico por medio de la unión a un receptor de adenosina (por ejemplo el receptor  $A_{2a}$ ).

50 Otros agentes terapéuticos particulares que pueden mencionarse incluyen, por ejemplo, levodopa (L-DOPA), agonistas de la dopamina (por ejemplo pramipexol, ropinirol o rotigotina), inhibidores de la monoamina oxidasa B (por ejemplo selegilina o rasagilina), inhibidores de la catecol O-metil transferasa (por ejemplo entacapona o tolcapona), amantadina, inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo donepezilo, rivastigmina o galantamina) e inhibidores del glutamato (por ejemplo memantina).



Cuando se usan en el presente documento, el término “administrados de manera secuencial, simultánea o concomitante” incluye referencias a:

la administración de formulaciones farmacéuticas separadas (una que contiene el compuesto de fórmula I y una o más de otras que contienen el uno o más de otros agentes terapéuticos); y

- 5 administración de una única formulación farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula I y el/los otro(s) agente(s) terapéutico(s).

10 El producto de combinación descrito anteriormente proporciona la administración de componente (A) junto con componente (B), y puede por tanto estar presente bien como formulaciones separadas, en las que al menos una de estas formulaciones comprende componente (A) y al menos una comprende componente (B), o bien puede presentarse (es decir formularse) como una preparación combinada (es decir presentada como una formulación única que incluye componente (A) y componente (B)).

Por tanto, se proporciona además:

- 15 (I) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I (por ejemplo fórmula A1), según se definió anteriormente en el presente documento y otro agente terapéutico, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable (formulación que se denomina a continuación en el presente documento “preparación combinada”); y

(II) un kit de partes que comprende componentes:

- 20 (i) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I (por ejemplo fórmula A1), según se definió anteriormente en el presente documento, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable; y

(ii) una formulación farmacéutica que incluyen otro agente terapéutico, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable,

componentes (i) y (ii) que se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para su administración junto con el otro.

- 25 El componente (i) del kit de partes es por tanto el componente (A) en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. De forma similar, el componente (ii) es el componente (B) en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30 Los compuestos de fórmula I (por ejemplo fórmula A1) pueden administrarse por cualquier vía adecuada, pero pueden administrarse de manera particular por vía oral, intravenosa, intramuscular, cutánea, subcutánea, transmucosa (por ejemplo sublingual o bucal), rectal, transdérmica, nasal, pulmonar (por ejemplo traqueal o bronquial), tópica, o por cualquier otra vía parenteral, en forma de una preparación farmacéutica que comprende el compuesto en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Los modos particulares de administración que pueden mencionarse incluyen administración oral, intravenosa, cutánea, subcutánea, nasal, intramuscular o intraperitoneal.

35 Los compuestos de fórmula I (por ejemplo fórmula A1) se administrarán generalmente como una formulación farmacéutica en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, el cuál puede seleccionarse en función a la vía de administración prevista y a la práctica farmacéutica convencional. Tales portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser químicamente inertes frente a los compuestos activos y pueden no tener efectos secundarios adversos o toxicidad en las condiciones de uso. Pueden encontrarse formulaciones farmacéuticas adecuadas, por ejemplo, en Remington The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>a</sup> ed., Mack Printing Company, Easton, Pensilvania (1995). Para la administración parenteral, puede emplearse una disolución acuosa aceptable por vía parenteral, la cual esté libre de pirógenos y tenga el pH, isotonicidad y estabilidad requeridos. El experto en la técnica conocerá bien disoluciones adecuadas, describiéndose en la bibliografía diversos métodos. Puede encontrarse una breve revisión de métodos de administración de fármacos, por ejemplo, en Langer, Science (1990) 249, 1527.

De otro modo, la preparación de formulaciones adecuadas puede lograrse de manera rutinaria por el experto usando técnicas rutinarias y/o según la práctica farmacéutica convencional y/o aceptada.

50 La cantidad del compuesto de fórmula I (por ejemplo fórmula A1) en cualquier formulación farmacéutica usada según la presente invención dependerá de diversos factores, tales como la gravedad del estado que va a tratarse, el paciente en particular que va a tratarse, así como el/los compuesto(s) que se emplee(n). En cualquier caso, la

cantidad del compuesto de fórmula I en la formulación puede determinarse de forma rutinaria por el experto.

5 Por ejemplo, una composición sólida oral tal como un comprimido o una cápsula puede contener desde un 1 hasta un 99% (p/p) de principio activo; desde un 0 hasta un 99% (p/p) de diluyente o carga; desde un 0 hasta un 20% (p/p) de un disgregante; desde un 0 hasta un 5% (p/p) de un lubricante; desde un 0 hasta un 5% (p/p) de un adyuvante del flujo; desde un 0 hasta un 50% (p/p) de agente de granulación o aglutinante; desde un 0 hasta un 5% (p/p) de un antioxidante; y desde un 0 hasta un 5% (p/p) de un pigmento. Además un comprimido de liberación controlada puede contener desde un 0 hasta un 90% (p/p) de un polímero de control de la liberación.

10 Una formulación parenteral (tal como una disolución o suspensión para inyección o una disolución para infusión) puede contener desde un 1 hasta un 50% (p/p) de principio activo; y desde un 50% (p/p) hasta un 99% (p/p) de un portador o vehículo líquido o semisólido (por ejemplo un disolvente tal como agua); y un 0-20% (p/p) de uno o más de otros excipientes tales como agentes tamponantes, antioxidantes, estabilizantes de la suspensión, agentes de ajuste de la tonicidad y conservantes.

15 Dependiendo del trastorno y del paciente que va a tratarse, así como de la vía de administración, los compuestos de fórmula I (por ejemplo de fórmula A1) pueden administrarse a diferentes dosis terapéuticamente eficaces a un paciente que lo necesite.

20 Sin embargo, la dosis administrada a un mamífero, particularmente un ser humano, en el contexto de la presente invención debe ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica en el mamífero a lo largo de un intervalo de tiempo razonable. Un experto en la técnica reconocerá que la selección de la dosis exacta y la composición y el régimen de administración más apropiado también se verá influida, entre otras cosas, por las propiedades farmacológicas de la formulación, la naturaleza y la gravedad del estado que esté tratándose, y el estado físico y la agudeza mental del receptor, así como la potencia del compuesto específico, la edad, estado, peso corporal, sexo y respuesta del paciente que va a tratarse y el estadio/gravedad de la enfermedad.

25 La administración puede ser continua o intermitente (por ejemplo por inyección en bolo). La dosificación también puede determinarse por el tiempo y la frecuencia de la administración. En el caso de la administración oral o parenteral las dosificación puede variar desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de fórmula I (por ejemplo fórmula A1).

30 En cualquier caso, el médico u otra persona experta, podrá determinar de manera rutinaria la dosificación real, que será más adecuada para un paciente individual. Las dosificaciones anteriormente mencionadas son ejemplos del caso medio; puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se necesiten intervalos de dosificación superiores o inferiores, y éstos están dentro del alcance de esta invención.

35 Según se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula A1 o, particularmente, Ix, Iy, Iz, Ixa, Iya, Iza, Ixb, Iyb, Izb, Ixb1, Iyb1, Izb1, Iyc, Ixd, Iyd o Izd (o, particularmente, fórmula I, Ia, Ib o Ic) pueden unirse de forma selectiva a los receptores A<sub>1</sub> o, particularmente, A<sub>2a</sub>, y por tanto pueden tener utilidad como agentes de diagnóstico para determinar la presencia y/o la ubicación (o bien *in vivo* o bien *in vitro*) de los receptores de adenosina A<sub>1</sub> o, particularmente, A<sub>2a</sub>.

40 Por tanto, se da a conocer un método (por ejemplo un método *in vivo* o, particularmente, *ex vivo*) para determinar la presencia y/o la ubicación de receptores de adenosina A<sub>2a</sub> en una muestra de tejido, comprendiendo dicho método poner en contacto la muestra de tejido con un compuesto de fórmula A1 o, particularmente, Ix, Iy, Iz, Ixa, Iya, Iza, Ixb, Iyb, Izb, Ixb1, Iyb1, Izb1, Iyc, Ixd, Iyd o Izd (o, particularmente, fórmula I, Ia, Ib o Ic) y después detectar por un método de visualización la ubicación del compuesto de fórmula I en la muestra.

45 Los métodos de visualización que pueden mencionarse incluyen métodos de detección espectroscópica (por ejemplo detección por fluorescencia, obtención de imágenes por resonancia magnética, etc.) o, cuando el compuesto de fórmula I está marcado o enriquecido isotópicamente con un radioisótopo (tal como <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, o <sup>125</sup>I), pueden emplearse métodos de detección de radioactividad (por ejemplo detección alfa, beta o gamma por autorradiografía convencional, métodos de fosforilación o centelleo conocidos por los expertos en la técnica, o tomografía de emisión de positrones (este último método puede emplearse, por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula I está marcado o enriquecido isotópicamente con <sup>11</sup>C, o, particularmente, <sup>18</sup>F)).

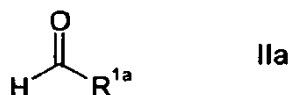
50 Los ejemplos y divulgaciones descritas en el presente documento (por ejemplo los compuestos, las combinaciones, los métodos y los usos anteriormente mencionados) pueden tener la ventaja de que, en el tratamiento de los estados descritos en el presente documento, pueden ser más convenientes para el médico y/o el paciente que, ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, tener mejor selectividad que, tener un rango de actividad más amplio que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, o pueden tener otras propiedades farmacológicas útiles con respecto a, compuestos, combinaciones, métodos (tratamientos) o usos similares conocidos en la técnica anterior para su uso en el tratamiento de estos estados o de otro modo.

Los efectos secundarios que pueden mencionarse a este respecto incluyen los efectos secundarios provocados mediante el antagonismo del receptor A<sub>3</sub> (tal como una propensión aumentada al daño tisular después de una isquemia (por ejemplo en el SNC, corazón, riñón, pulmón y ojo), lesión por reperfusión aumentada, neurodegeneración aumentada en respuesta a la hipoxia, efectos potencialmente perjudiciales en la función motora o umbrales del dolor, inmunosupresión o inmunestimulación).

Los compuestos de fórmula I pueden ser conocidos y/o pueden estar disponibles comercialmente. Otros compuestos de fórmula I (por ejemplo que no están disponibles comercialmente) pueden prepararse según técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo según se describen a continuación en el presente documento.

Según un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según se define en la reivindicación 21. También se da a conocer un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, procedimiento que comprende:

(ia) para compuestos de fórmula I en los que R<sup>1</sup> representa CH<sub>2</sub>-R<sup>1a</sup>, en el que R<sup>1a</sup> representa un alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I en el que R<sup>1</sup> representa H, con un compuesto de fórmula IIa,



en la que R<sup>1a</sup> representa H o un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno, seguido por la reducción de la imina resultante por un agente reductor adecuado (por ejemplo LiBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, LiAlH<sub>4</sub>), en condiciones de reacción bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo en condiciones tales que las dos etapas pueden llevarse a cabo con o sin la separación o purificación de la mezcla de reacción;

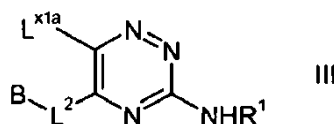
(ib) para compuestos de fórmula I en los que R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, OR<sup>2a</sup> o NR<sup>2b</sup>BR<sup>2c</sup>, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I en el que R<sup>1</sup> representa H, con un compuesto de fórmula IIb,



en la que L<sup>axx</sup> representa un grupo saliente adecuado (tal como cloro, bromo, o preferiblemente yodo) y R<sup>1x</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con uno o más de halógeno, OR<sup>2a</sup> o NR<sup>2b</sup>BR<sup>2c</sup>, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo en presencia de una base apropiada (tal como base de Hunig, trietilamina, piridina), en un disolvente adecuado (por ejemplo piridina, trietilamina, diclorometano, tetrahidrofurano) y a una temperatura adecuada (por ejemplo desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 180°C);

(ii) para compuestos de fórmula I en los que L<sup>1</sup> representa un enlace directo,

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III,



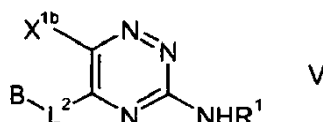
en la que L<sup>x1a</sup> representa un haluro de metal (por ejemplo un haluro de zinc (por ejemplo -ZnCl) o un haluro de magnesio (por ejemplo -MgBr)), -Sn(R<sup>x1</sup>)<sub>3</sub>, un ácido organoborónico (por ejemplo un derivado de alquilciclotriboroxano o, particularmente, -B(OH)<sub>2</sub> o -B(OR<sup>x1</sup>)<sub>2</sub>), o un organosilano (por ejemplo -Si(OEt)<sub>3</sub>), en la que cada R<sup>x1</sup> mencionado en el presente documento representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o, en el caso de -B(OR<sup>x1</sup>)<sub>2</sub>, los dos grupos R<sup>x1</sup> pueden estar unidos juntos para formar un grupo cíclico de 4 a 6 miembros (tal como un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo), y L<sup>2</sup>, B, y R<sup>1</sup> son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula IV,



en la que X<sup>1a</sup> representa un grupo saliente adecuado (tal como cloro, bromo, o preferiblemente yodo), y A es como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo en presencia de un catalizador metálico apropiado (o una sal o complejo del mismo, tal como

5 Cu, Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuI (o complejo de CuI/diamina), tris(trifenil-fosfina)bromuro de cobre, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> o NiCl<sub>2</sub>) y un aditivo opcional (tal como Ph<sub>3</sub>P, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, xantphos, NaI o un éter corona apropiado tal como 18-corona-6-benceno), en presencia de una base apropiada (tal como NaH, Et<sub>3</sub>N, piridina, *N,N*-dimetiletilendiamina, trietanolamina, *N*-metildietanolamina, *N,N*-diisopropiletanolamina, triisopropanolamina, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuONa o *t*-BuOK o una mezcla de los mismos, opcionalmente en presencia de tamices moleculares 4 Å), en un disolvente adecuado (por ejemplo diclorometano, dioxano, tolueno, etanol, isopropanol, dimetilformamida, etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, propionitrilo, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano, dietil éter o una mezcla de los mismos) y a una temperatura adecuada (por ejemplo desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 180°C);

10 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V,



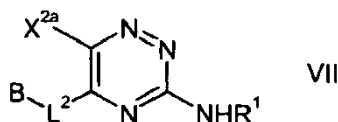
en la que X<sup>1b</sup> representa un grupo saliente adecuado (tal como cloro, bromo, o preferiblemente yodo), y L<sup>2</sup>, B, y R<sup>1</sup> son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula VI,



15 en la que L<sup>x1b</sup> representa un haluro de metal (por ejemplo un haluro de zinc (por ejemplo -ZnCl) o un haluro de magnesio (por ejemplo -MgBr)), -Sn(R<sup>x1</sup>)<sub>3</sub>, un ácido organoborónico (por ejemplo un derivado de alquilciclotriboroxano o, particularmente, -B(OH)<sub>2</sub> o -B(OR<sup>x1</sup>)<sub>2</sub>), o un organosilano (por ejemplo -Si(OEt)<sub>3</sub>), en la que cada R<sup>x1</sup> es como se definió anteriormente, y A es como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a  
20 la etapa del procedimiento (ii)(a) anterior;

(iii) para compuestos de fórmula I en los que L<sup>1</sup> representa -NR<sup>3a</sup>-,

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII,

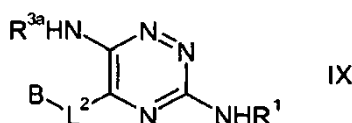


25 en la que X<sup>2a</sup> representa un grupo saliente adecuado (tal como cloro, bromo, yodo o un grupo sulfonato (por ejemplo -OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OS(O)<sub>2</sub>PhMe)), y L<sup>2</sup>, B, y R<sup>1</sup> son como se definió anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula VIII,



30 en la que A y R<sup>3a</sup> son como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo en presencia de una base apropiada (tal como NaH, Et<sub>3</sub>N, piridina, *N,N*-dimetiletilendiamina, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuONa o *t*-BuOK o una mezcla de los mismos, opcionalmente en presencia de tamices moleculares 4 Å), opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo diclorometano, dioxano, tolueno, etanol, isopropanol, dimetilformamida, etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano o una  
35 mezcla de los mismos) y a una temperatura adecuada (por ejemplo desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 180°C);

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX,



en la que R<sup>3a</sup>, L<sup>2</sup>, B, y R<sup>1</sup> son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula X,



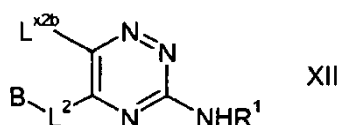
5 en la que  $X^{2b}$  representa un grupo saliente adecuado (tal como cloro, bromo, yodo o un grupo sulfonato (por ejemplo  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  o  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$ )), y A representa  $\text{Cy}^1$  o  $\text{Het}^A$ , según se definió anteriormente en el presente documento, excepto porque el grupo  $\text{Cy}^1$  o  $\text{Het}^A$  contiene un átomo de carbono completamente saturado que está unido a  $X^{2b}$ , en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (iii)(a) anterior;

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX según se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula XI,



10 en la que  $L^{x2a}$  representa un grupo saliente adecuado (tal como cloro, bromo, yodo o un grupo sulfonato (por ejemplo  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  o  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$ ),  $-\text{B}(\text{OH})_2$  o  $-\text{B}(\text{OR}^{x1})_2$ , en los que cada  $\text{R}^{x1}$  es según se definió anteriormente, y A representa  $\text{Cy}^1$  o  $\text{Het}^A$ , según se definió anteriormente en el presente documento, excepto porque  $\text{Cy}^1$  o  $\text{Het}^A$  contiene un anillo aromático que está unido a  $L^{x2a}$  a través de un átomo de carbono, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo en presencia de un catalizador metálico apropiado (o una sal o complejo del mismo, tal como Cu,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , CuI (o complejo de CuI/diamina), tris(trifenil-fosfina)bromuro de cobre, en un disolvente adecuado (por ejemplo diclorometano, dioxano, tolueno, etanol, isopropanol, dimetilformamida, etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, tetrahydrofurano o una mezcla de los mismos), y a una temperatura adecuada (por ejemplo desde temperatura ambiente hasta aproximadamente  $180^\circ\text{C}$ ), por ejemplo según se describe en Quach *et al.* Org. Lett., 2003, 5, 4397-4400 o Wolfe *et al.* 2004. Org. Synth.; Coll. Vol. 10: 423;

20 (d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XII,



25 en la que  $L^{x2b}$  representa un grupo saliente adecuado (tal como cloro, bromo, yodo o un grupo sulfonato (por ejemplo  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  o  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$ ),  $-\text{B}(\text{OH})_2$  o  $-\text{B}(\text{OR}^{x1})_2$  en los que cada  $\text{R}^{x1}$  es según se definió anteriormente, y  $L^2$ , B, y  $\text{R}^1$  son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula VIII según se definió anteriormente, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (iii)(c) anterior;

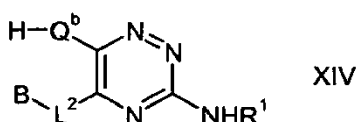
(iv) para compuestos de fórmula I en los que  $L^1$  representa -O- o -S-,

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII según se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula XIII,



30 en la que  $Q^a$  es O o S, y A es como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura adecuada (por ejemplo desde temperatura ambiente hasta aproximadamente  $180^\circ\text{C}$ ), en presencia de una base adecuada (por ejemplo carbonato de cesio, hidruro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, pirrolidinpiridina, piridina, trietilamina, tributilamina, trimetilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, hidróxido de sodio, N-etildiisopropilamina, N-(metilpoliestireno)-4-(metilamino)piridina, bis(trimetilsilil)amida de potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, *tert*-butóxido de potasio, diisopropilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio o mezclas de los mismos), o alternativamente en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (tal como un azodicarboxilato de dialquilo (por ejemplo azodicarboxilato de dietilo) junto con una trialkil o triarilfosfina (por ejemplo  $\text{PPh}_3$ )), y un disolvente apropiado (por ejemplo dimetilsulfóxido, tetrahydrofurano, piridina, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, trifluorometilbenceno, dioxano o trietilamina);

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIV,



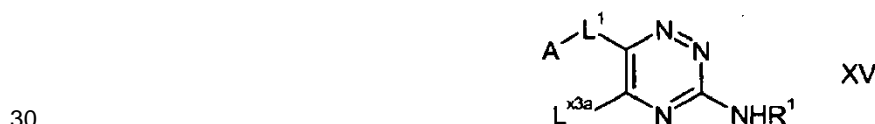
en la que  $Q^b$  es O o S, y  $L^2$ , B y  $R^1$  son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula X según se definió anteriormente, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (iv)(a) anterior;

5 (v) para compuestos de fórmula I en los que  $L^1$  representa -O- y A representa  $Cy^1$  o  $Het^A$  según se definió anteriormente en el presente documento, excepto porque el grupo  $Cy^1$  o  $Het^A$  se une directamente a la parte restante de la molécula a través de un átomo de carbono completamente saturado, hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIII, en el que  $Q^a$  es O y A es como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XIV en el que  $Q^b$  es O y  $L^2$ , B y  $R^1$  son como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo la reacción puede  
10 llevarse a cabo a una temperatura adecuada (por ejemplo desde temperatura ambiente hasta aproximadamente  $180^\circ C$ ), en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (tal como a azodicarboxilato de dialquilo (por ejemplo azodicarboxilato de dietilo) junto con una triarilquilo o triarilfosfina (por ejemplo  $PPh_3$ )), y un disolvente apropiado (por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, piridina, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, trifluorometilbenceno, dioxano o trietilamina);

15 (vi) para compuestos de fórmula I en los que  $L^1$  representa -S(O)- o -S(O) $_2$ -, oxidación de un compuesto de fórmula I en el que  $L^1$  representa -S-, en presencia de un agente oxidante adecuado (por ejemplo ácido *meta*-cloroperoxisbenzoico,  $KMnO_4$ , peryodato de *t*-butilamonio y/o peroximonosulfato de potasio (por ejemplo Oxone®)); Para proporcionar la oxidación selectiva para proporcionar cualquiera de los compuestos de fórmula I en los que  $L^1$  representa -S(O)- o -S(O) $_2$ -, el experto en la técnica apreciará que duración del tiempo (y el número de equivalentes del agente oxidante) o el uso de ciertos agentes oxidantes pueden proporcionar una mejor selectividad. Por ejemplo,  
20 para la formación de compuestos de fórmula I en los que  $L^1$  representa -S(O)-, el agente oxidante de elección es preferiblemente peryodato de *t*-butilamonio (y preferiblemente se emplea un equivalente, o un ligero exceso). Una reacción de este tipo puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano, y opcionalmente en presencia de un catalizador tal como cloruro de 5,10,15,20-tetrafenil-21*H*,23*H*-porfina-hierro (III),  
25 bajo una atmósfera inerte. Para la formación de compuestos de fórmula I en los que  $L^1$  representa -S(O) $_2$ -, el agente oxidante es preferiblemente peroximonosulfato de potasio (por ejemplo Oxone®), reacción que puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano;

(vii) para compuestos de fórmula I en los que  $L^2$  representa un enlace directo,

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XV,

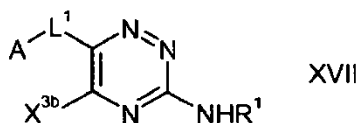


en la que  $L^{x3a}$  representa un haluro de metal (por ejemplo un haluro de zinc (por ejemplo -ZnCl) o un haluro de magnesio (por ejemplo -MgBr)), -Sn( $R^{x1}$ ) $_3$ , un ácido organoborónico (por ejemplo un derivado de alquilciclotriboroxano o, particularmente, -B(OH) $_2$  o -B(OR $^{x1}$ ) $_2$ ), o un organosilano (por ejemplo -Si(EtO) $_3$ ), en los que cada  $R^{x1}$  es según se definió anteriormente, y  $L^1$ , A, y  $R^1$  son como se definió anteriormente en el presente documento,  
35 con un compuesto de fórmula XVI,



en la que  $X^{3a}$  representa un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, o preferiblemente yodo, y B es como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (ii)(a) anterior;

40 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVII,



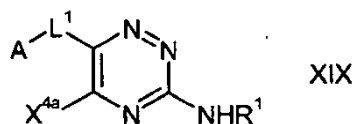
en la que  $X^{3b}$  representa un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, o preferiblemente yodo, y  $L^1$ , A, y  $R^1$  son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XVIII,



5 en la que  $L^{x3b}$  representa un haluro de metal (por ejemplo un haluro de zinc (por ejemplo  $-ZnCl$ ), o un haluro de magnesio (por ejemplo  $-MgBr$ );  $-Sn(R^{x1})_3$ , un ácido organoborónico (por ejemplo un derivado de alquilciclotriboroxano o, particularmente,  $-B(OH)_2$  o  $-B(OR^{x1})_2$ ), o un organosilano (por ejemplo  $-Si(EtO)_3$ ), en los que cada  $R^{x1}$  es según se definió anteriormente, y B es como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (ii)(a) anterior;

(viii) para compuestos de fórmula I en los que  $L^2$  representa  $-NR^{3a}$ ,

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIX,

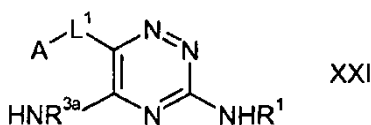


10 en la que  $X^{4a}$  representa un grupo saliente adecuado (tal como cloro, bromo, yodo o un grupo sulfonato (por ejemplo  $-OS(O)_2CF_3$ ,  $-OS(O)_2CH_3$  o  $-OS(O)_2PhMe$ )), y  $L^1$ , A, y  $R^1$  son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XX,



15 en la que B y  $R^{3a}$  son como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (iii)(a) anterior;

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXI,



20 en la que  $R^{3a}$ ,  $L^1$ , A, y  $R^1$  son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XXII,



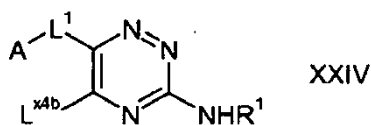
25 en la que  $X^{4b}$  representa un grupo saliente adecuado (tal como cloro, bromo, yodo o un grupo sulfonato (por ejemplo  $-OS(O)_2CF_3$ ,  $-OS(O)_2CH_3$  o  $-OS(O)_2PhMe$ )), y B representa  $Cy^2$  o  $Het^B$ , según se definió anteriormente en el presente documento, excepto porque el grupo  $Cy^2$  o  $Het^B$  contiene un átomo de carbono completamente saturado que está unido a  $X^{4b}$ , en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (iii)(a) anterior;

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXI según se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula XXIII,



30 en la que  $L^{x4a}$  representa un grupo saliente adecuado,  $-B(OH)_2$  o  $-B(OR^{x1})_2$  en los que cada  $R^{x1}$  es según se definió anteriormente, y B es como se definió anteriormente en el presente documento, excepto porque  $Cy^2$  o  $Het^B$  contiene un anillo aromático que está unido a  $L^{x4a}$  a través de un átomo de carbono, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (iii)(c) anterior;

35 (d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXIV,



en la que  $L^{x4b}$  representa  $-B(OH)_2$  o  $-B(OR^{x1})_2$  en los que cada  $R^{x1}$  es según se definió anteriormente, y  $L^1$ , A, y  $R^1$  son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XX según se definió anteriormente, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (iii)(c) anterior;

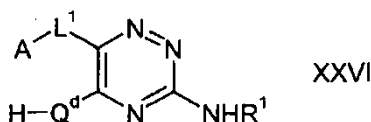
5 (ix) para compuestos de fórmula I en los que  $L^2$  representa  $-O-$  o  $-S-$ ,

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIX según se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula XXV,



10 en la que  $Q^c$  representa O o S, y B es como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (iv)(a) anterior;

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXVI,



15 en la que  $Q^d$  representa O o S, y  $L^1$ , A y  $R^1$  son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XXII según se definió anteriormente, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (iv)(a) anterior;

(x) para compuestos de fórmula I en los que  $L^2$  representa  $-O-$  y B representa  $Cy^2$  o  $Het^B$  según se definió anteriormente en el presente documento, excepto porque el grupo  $Cy^2$  o  $Het^B$  se une directamente a la parte restante de la molécula a través de un átomo de carbono completamente saturado, hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXV, en el que  $Q^c$  es O y B es como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XXVI en el que  $Q^d$  es O y  $L^1$ , A y  $R^1$  son como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura adecuada (por ejemplo desde temperatura ambiente hasta aproximadamente  $180^\circ\text{C}$ ), en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (tal como un azodicarboxilato de dialquilo (por ejemplo azodicarboxilato de dietilo) junto con una trialkil o triarilfosfina (por ejemplo  $PPh_3$ )), y un disolvente apropiado (por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, piridina, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, trifluorometilbenceno, dioxano o trietilamina);

(xi) para compuestos de fórmula I en los que  $L^2$  representa  $-S(O)-$  o  $-S(O)_2-$ , oxidación de un compuesto de fórmula I en el que  $L^2$  representa  $-S-$  en la que A,  $L^1$ , B, y  $R^1$  son como se definió anteriormente en el presente documento, en presencia de un agente oxidante adecuado, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (vi) anterior;

(xii) para compuestos de fórmula I en los que  $L^1$  y/o  $L^2$  representa  $N(R^{3x})$ , en la que  $R^{3x}$  se define igual que  $R^{3a}$  anteriores, excepto porque  $R^{3x}$  no representa H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula I en el que  $L^1$  y/o  $L^2$  es NH, con un compuesto de fórmula XXVII,

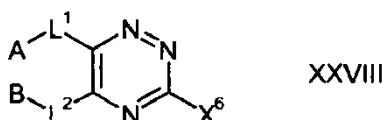


en la que  $X^{5a}$  representa un grupo saliente adecuado tal como se definió anteriormente en el presente documento con respecto a  $X^{2a}$  o  $-Sn(R^{x1})_3$  en el que  $R^{3x}$  y cada  $R^{x1}$  son según se definió anteriormente, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo en el caso en el que  $X^{5a}$  representa un grupo saliente (tal como yodo, bromo, cloro o un grupo sulfonato), la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura adecuada (por ejemplo desde temperatura ambiente hasta aproximadamente  $180^\circ\text{C}$ ), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidruro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, pirrolidinopiridina, piridina, trietilamina, tributilamina, trimetilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, hidróxido de sodio, N-etildiisopropilamina, N-(metilpoliestireno)-4-(metilamino)piridina, bis(trimetilsilil)amida de potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, terc-butóxido de potasio, diisopropilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio o mezclas de los mismos) y un disolvente apropiado (por ejemplo tetrahidrofurano, piridina, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, trifluorometilbenceno, dioxano o trietilamina). En el caso en el que  $X^{5a}$  representa  $-B(OH)_2$  o  $-Sn(\text{alquil})_3$ , la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un sistema catalizador adecuado, (por ejemplo un metal (o una sal o complejo del mismo) tal como CuI (o complejo de CuI/diamina), Cu,  $Cu(OAc)_2$ , tris(trifenilfosfina)bromuro de cobre,



5 Pd/C, PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> o NiCl<sub>2</sub> y un ligando tal como *t*-Bu<sub>3</sub>P, (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub>P, Ph<sub>3</sub>P, AsPh<sub>3</sub>, P(*o*-Tol)<sub>3</sub>, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 2,2'-bis(di-*terc*-butilfosfino)-1,1'-bi-fenilo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bi-naftilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,3-bis(difenilfosfino)-propano, xantphos, o una mezcla de los mismos), junto con una base adecuada (tal como, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsF, Et<sub>3</sub>N, (*i*-Pr)<sub>2</sub>NEt, *t*-BuONa o *t*-BuOK, NaH, Et<sub>3</sub>N, piridina, N,N'-dimetiletilendiamina, (o mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de tamices moleculares 4 Å)) en un disolvente adecuado (tal como dioxano, tolueno, etanol, isopropanol, etilenglicol, dimetilformamida, dimetil éter de etilenglicol, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos);

(xiii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXVIII,

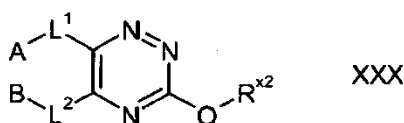


en la que X<sup>6</sup> representa un grupo saliente adecuado (tal como cloro, bromo, yodo, un grupo sulfonato (por ejemplo -OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OS(O)<sub>2</sub>PhMe), un grupo sulfona (por ejemplo -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>-PhMe) o -OR<sup>4x</sup>, en la que R<sup>4x</sup> representa un grupo arilo o heteroarilo), y A, B, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XXIX,



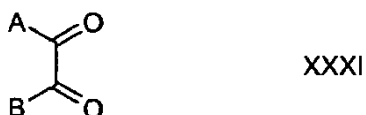
en la que R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (iii)(a) anterior;

(xiv) para compuestos de fórmula I, hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXX,

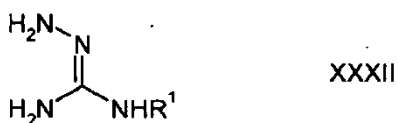


25 en la que R<sup>x2</sup> representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo un grupo tosilo, mesilato o un grupo arilo o heteroarilo deficiente de electrones (tal como pentafluorofenilo)) y A, B, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son como se definió anteriormente en el presente documento, o un derivado protegido del mismo, con un compuesto de fórmula XXIX, en el que R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo la reacción puede llevarse a cabo a aproximadamente temperatura ambiente o superior (por ejemplo hasta 40-180°C), en un disolvente adecuado tal como dioxano, etanol, isopropanol, dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos;

(xv) para compuestos de fórmula I en los que tanto L<sup>1</sup> como L<sup>2</sup> representan enlaces directos, hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXXI,



en la que A y B son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XXXII,



en la que R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo según se describe en el documento WO 92/02513;

(xvi) para compuestos de fórmula I en los que L<sup>1</sup> representa un enlace directo y A representa un grupo Het<sup>A</sup> que contiene nitrógeno que se une a través de un átomo de nitrógeno dentro del sistema de anillos, hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII según se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula XXXIII,



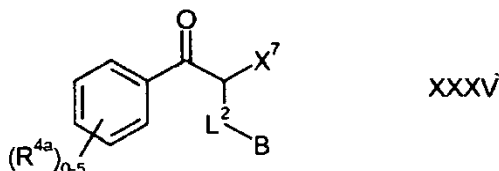
5 en la que Het<sup>A1</sup> se define igual que Het<sup>A</sup> según se definió anteriormente, excepto porque Het<sup>A1</sup> es un heterociclo que contiene nitrógeno que está unido al átomo de H representado por el compuesto de fórmula XXXIII a través de un átomo de nitrógeno en el heterociclo, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (iii)(a) anterior;

(xvii) para compuestos de fórmula I en los que L<sup>2</sup> representa un enlace directo y B representa un grupo Het<sup>B</sup> que contiene nitrógeno que se une a través de un átomo de nitrógeno dentro del sistema de anillos, hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIX según se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula XXXIV,

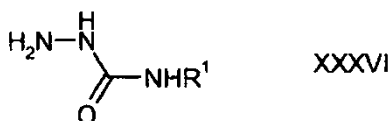


10 en la que Het<sup>B2</sup> se define igual que Het<sup>B</sup> según se definió anteriormente, excepto porque Het<sup>B2</sup> es un heterociclo que contiene nitrógeno que está unido al átomo de H representado por el compuesto de fórmula XXXIV a través de un átomo de nitrógeno en el heterociclo, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (iii)(a) anterior;

15 (xviii) para compuestos de fórmula I en los que L<sup>1</sup> representa un enlace directo y A representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R<sup>4a</sup>, hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXXV,



en la que X<sup>7</sup> representa un grupo saliente adecuado (tal como cloro, bromo, yodo, un grupo sulfonato (por ejemplo -OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OS(O)<sub>2</sub>PhMe), y L<sup>2</sup>, B y R<sup>4a</sup> son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XXXVI,



20 en la que R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo según se describe en el documento WO 00/66568;

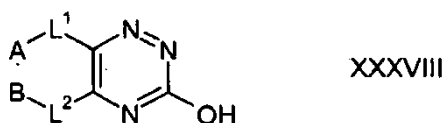
(xix) para compuestos de fórmula I en los que L<sup>1</sup> representa -CH=CH-, hacer reaccionar un compuesto de fórmula V según se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula XXXVII,



30 en la que L<sup>x5a</sup> representa un haluro de metal (por ejemplo un haluro de zinc (por ejemplo -ZnCl) o un haluro de magnesio (por ejemplo -MgBr)), -Sn(R<sup>x1</sup>)<sub>3</sub>, -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>x1</sup>)<sub>2</sub>, o un organosilano (por ejemplo -Si(OEt)<sub>3</sub>), en la que cada R<sup>x1</sup> es según se definió anteriormente, y A es como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (ii)(a) anterior; y

35 (xx) para compuestos de fórmula I en los que uno de R<sup>4a</sup> a R<sup>4d</sup> representa -OH, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I en el que uno de R<sup>4a</sup> a R<sup>4d</sup> representa -OR<sup>4y</sup>, en la que R<sup>4y</sup> representa un alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupos que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y arilo, con agente desalquilante apropiado (tal como tribromuro de boro, 2-(diethylamino)etanotiol o un haluro de hidrógeno (por ejemplo HBr)), en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo en un disolvente adecuado (por ejemplo diclorometano, dimetilformamida, dioxano, tolueno, etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, o un líquido iónico (por ejemplo [bmim][BF<sub>4</sub>])), y a una temperatura adecuada (por ejemplo desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 180°C), por ejemplo según se describe en I. Ryu *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 12946-12947; J. Magano *et al.*, J. Org. Chem., 2006, 71, 7103-7105; o S. K. Boovannahalli *et al.*, J. Org. Chem., 2004, 69, 3340-3344.

Compuestos de fórmula XXVIII en los que  $X^6$  representa  $OR^{4x}$ , pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXXVIII,

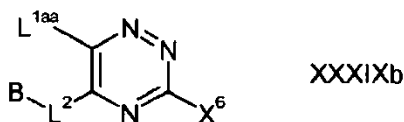


5 en la que A, B,  $L^1$  y  $L^2$  son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XXXIXa,



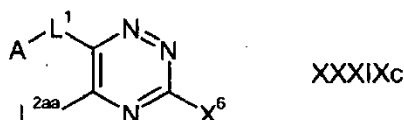
en la que  $R^{4x}$  es como se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo según se describe en la patente francesa nº 2.485.531.

10 Compuestos de fórmula XXVIII en los que  $L^1$  representa un enlace directo y  $X^6$  representa un grupo sulfona (por ejemplo  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-S(O)_2CF_3$  o  $-S(O)_2-PhMe$ ), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXXIXb,



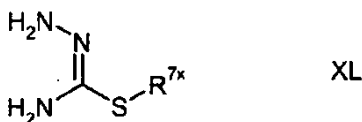
15 en la que  $L^{1aa}$  representa un átomo de halógeno (tal como cloro, bromo o, preferiblemente, yodo),  $X^6$  representa un grupo sulfona, y A, B y  $L^2$  son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula VI según se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (ii)(a) anterior.

Compuestos de fórmula XXVIII en los que  $L^2$  representa un enlace directo y  $X^6$  representa un grupo sulfona (por ejemplo  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-S(O)_2CF_3$  o  $-S(O)_2-PhMe$ ), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXXIXc,



20 en la que  $L^{2aa}$  representa un átomo de halógeno (tal como cloro, bromo o, preferiblemente, yodo),  $X^6$  representa un grupo sulfona, y A, B y  $L^1$  son como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XVIII según se definió anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como las descritas con referencia a la etapa del procedimiento (ii)(a) anterior.

Otros compuestos intermedios (por ejemplo intermedio XXVIII) que contienen el núcleo 1,2,4-triazina común con los compuestos de fórmula I, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXXI según se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula XL,



30 en la que  $R^{7x}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o arilo correspondiente, en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo según se describe en el documento WO 92/02513, opcionalmente seguido por la oxidación del átomo de azufre al estado de oxidación deseado.

Los compuestos de fórmula VI en los que  $L^{x1}B$  representa  $B(OH)_2$ , pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XLI,

35  $A-H \quad \text{XLI}$

en la que A es como se definió anteriormente en el presente documento, con un derivado de ácido borónico (tal como bis(pinacolato)diboro, trimetilborato), en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo en presencia de un catalizador metálico apropiado (o una sal o complejo del mismo, tal como [Ir(COD)(OMe)]<sub>2</sub>, [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub>, [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub>, Cu, Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuI (o complejo de CuI/diamina), tris(trifenilfosfina)bromuro de cobre, Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) y un aditivo opcional (tal como 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (dtbpy), Ph<sub>3</sub>P, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, xantphos, NaI o un éter corona apropiado tal como 18-corona-6-benceno), en presencia de una base apropiada (tal como NaH, Et<sub>3</sub>N, piridina, *N,N*-dimetiletilendiamina, trietanolamina, *N*-metildietanolamina, *N,N*-diisopropiletanolamina, triisopropanolamina, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuONa o *t*-BuOK o una mezcla de los mismos, opcionalmente en presencia de tamices moleculares 4 Å), en un disolvente adecuado (por ejemplo diclorometano, dimetilformamida, dioxano, tolueno, etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, o un líquido iónico (por ejemplo [bmim][BF<sub>4</sub>])), y a una temperatura adecuada (por ejemplo desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 180°C), por ejemplo según se describe en J. M. Murphy, C. C. Tzschucke, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, 2007, 9, 757-760.

Los compuestos de formulas IIa, IIb, III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII, XXXVIII, XXXIXa, XXXIXb, XXXIXc, XL y XLI están disponibles comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden obtenerse o bien por analogía con los procedimientos descritos en el presente documento (o procedimientos descritos en las referencias mencionadas en el presente documento), o bien mediante procedimientos de síntesis convencionales, según técnicas convencionales, a partir de materiales de partida disponibles usando reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Pueden modificarse los sustituyentes, tales como R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> en los compuestos finales de fórmula I (o precursores de los mismos y otros intermedios relevantes) una o más veces, después de o durante los procedimientos descritos anteriormente por medio de métodos que conocen los expertos en la técnica. Los ejemplos de tales métodos incluyen acoplamientos cruzados mediados por paladio o, particularmente, sustituciones, reducciones (por ejemplo reducciones del enlace carbonilo en presencia de agentes reductores adecuados y, si fuera necesario, quimioselectivos, tales como LiBH<sub>4</sub> o NaBH<sub>4</sub>), oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones y eterificaciones. Los grupos precursores pueden cambiarse por un grupo diferente de este tipo o por los grupos definidos en la fórmula I, en cualquier momento durante la secuencia de reacción.

Pueden aislarse compuestos de la invención a partir de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales (por ejemplo recristalización, cromatografía en columna, HPLC preparatoria, etc.).

En los procedimientos descritos anteriormente y a continuación en el presente documento, puede ser necesario proteger los grupos funcionales de compuestos intermedios mediante grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de la reacción en los esquemas mencionados anteriormente.

Pueden eliminarse los grupos protectores según técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica y según se describe a continuación en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos/intermedios protegidos descritos en el presente documento pueden convertirse de forma química en compuestos no protegidos usando técnicas de desprotección convencionales.

El tipo de química implicada dictará la necesidad y el tipo de grupos protectores así como la secuencia para llevar a cabo la síntesis.

El uso de grupos protectores se describe en profundidad en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Según se usa en el presente documento, el término "grupos funcionales" significa, en el caso de grupos funcionales desprotegidos, función hidroxilo, tiolo, amino, ácido carboxílico y, en el caso de grupos funcionales protegidos, alcoxilo inferior, *N*-, *O*-, *S*-acetilo, éster de ácido carboxílico.

Algunos de los intermedios mencionados anteriormente en el presente documento son novedosos. Por tanto también se da a conocer: (a) un compuesto de fórmula XXVIII, o un derivado protegido del mismo, en la que X<sup>6</sup> representa SO<sub>2</sub>R<sup>x6</sup>, en la que R<sup>x6</sup> representa alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo fluoro), o R<sup>x6</sup> representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo metilo), nitro y halógeno (por ejemplo bromo); (b) un compuesto de fórmula XXXIXb, o un derivado protegido del mismo; y (c) un compuesto de fórmula XXXIXc, o un derivado protegido del mismo.

## Pruebas biológicas

Todas las líneas celulares mencionadas a continuación se adquirieron de la colección europea de cultivos celulares (ECACC: <http://www.hpacultures.org.uk/collections/ecacc.jsp>).

Prueba A

- 5 Ensayo de unión a HEK293-hA<sub>2a</sub>[<sup>3</sup>H]-ZM241385/CHO-hA<sub>1</sub>[<sup>3</sup>H]DPCPX

Compuestos de prueba

Se prepararon todos los compuestos de prueba como una disolución madre de 10 mM en DMSO al 100%.

- 10 Se realizaron los ensayos de inhibición de la unión usando 2,5 µg de membranas preparadas a partir de células HEK293 transfectadas transitoriamente con receptor de adenosina A<sub>2a</sub> humano o 10 µg de membranas preparadas a partir de células CHO transfectadas de manera estable con receptor de adenosina A<sub>1</sub> humano. Se incubaron las membranas en Tris-HCl 50 mM (HEK293-hA<sub>2a</sub>; pH 7,4) o HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM (CHO-hA<sub>1</sub>; pH 7,4) en presencia de concentraciones variables de compuesto prueba y [<sup>3</sup>H]ZM241385 (HEK293-hA<sub>2a</sub>) 1 nM o [<sup>3</sup>H]DPCPX (CHO-hA<sub>1</sub>) a 25°C durante 1 h. Entonces se terminó el ensayo mediante filtración rápida sobre placas Unifilter de calidad GF/B usando un colector de células TomTec, seguido por 5 lavados de 0,5 ml con H<sub>2</sub>O destilada  
15 doblemente. Se definió la unión no específica en presencia de CGS15943 (HEK293-hA<sub>2a</sub>) 1 µM o DPCPX (CHO-hA<sub>1</sub>) 1 µM. Se determinó la radioactividad unida mediante recuento de centelleo en líquidos (contador Trilux Microbeta<sup>®</sup>) y se analizaron las curvas de inhibición usando una ecuación logística de cuatro parámetros. Se convirtieron los valores de CI<sub>50</sub> en valores de K<sub>i</sub> con la ecuación de Cheng-Prusoff usando un valor de K<sub>D</sub> derivado a partir de estudios de unión de saturación.

20 Prueba B

Prueba de reversión de la catalepsia

- 25 El antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub>, haloperidol, induce parkinsonismo en seres humanos e induce efectos motores en ratas tales como catalepsia. Hay evidencias considerables de que los antagonistas del receptor de la adenosina A<sub>2A</sub> revierten los efectos motores inducidos por haloperidol en estudios preclínicos. Los mecanismos sugeridos por los cuales se median estos efectos incluyen la hipótesis de que el antagonismo del receptor A<sub>2A</sub> modula la sensibilidad del receptor D<sub>2</sub> de manera que los receptores D<sub>2</sub> muestran una sensibilidad aumentada a la dopamina estriatal en presencia de un antagonista del receptor A<sub>2A</sub>. El presente estudio determina la capacidad de la reversión de la catalepsia inducida por haloperidol en ratas mediante antagonistas novedosos del receptor A<sub>2A</sub>.

- 30 Se monitorizó la catalepsia de forma individual en ratas Sprague-Dawley (Charles River, R.U.; 200-250 g; n=8/grupo) colocando suavemente cada pata por turnos en un tapón grande de goma. Se da una puntuación de 1 a cada pata que permanece en la posición durante 15 segundos, dándole a cada rata una puntuación máxima de 4. El haloperidol (0,82 mg/kg, i.p.; 150 min antes del momento de la prueba) induce un comportamiento cataléptico significativo en ratas (puntuación promedio de 3,1). Se estableció el efecto de compuestos de la invención seleccionados (2 - 10 mg/kg o 0,3 - 3 mg/kg, v.o.; 120 min antes del momento de la prueba) sobre la catalepsia  
35 mediante administración de dichos compuestos a ratas tratadas previamente con haloperidol según se describió anteriormente.

Pueden encontrarse detalles de una prueba similar, por ejemplo, en Hodgson *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 330, 2009, 294-303.

**Ejemplos**

- 40 En los casos en los que no se incluyen rutas de preparación, el intermedio relevante está disponible comercialmente (por ejemplo de Sigma Aldrich o Manchester Organics Ltd).

Procedimientos generales

- 45 Los reactivos comerciales se usaron sin purificación adicional. Temperatura ambiente se refiere a 20-27°C. Los puntos de fusión, cuando se notifican, están sin corregir. Se registraron espectros de <sup>1</sup>H-RMN a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se expresan los valores de desplazamiento químico en partes por millón, es decir valores de (δ). Se usan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s=singlete, a=ancho, d=doblete, t=triplete, q=cuadruplete, q=quintuplete, h=heptete, dd=doblete de dobletes, dt=doblete de tripletes, m=multiplete. Se enumeran las constantes de acoplamiento como valores de J, medidos en Hz. Se corrigieron los resultados de

5 RMN y espectroscopia de masas para compensar los picos de fondo. Cromatografía se refiere a cromatografía en columna realizada usando gel de sílice de 60 - 120 de malla y ejecutada en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida). La CCF para monitorizar la reacción significa la CCF realizada usando la fase móvil especificada y el gel de sílice F354 como fase estacionaria de Merck. Las reacciones mediadas por microondas se realizaron en un iniciador Biotage.

Las purezas por HPLC se midieron en las siguientes condiciones:

10 Instrumento: Waters Alliance 2695. Columna: Sunfire C-18, 250 x 4,6 mm, 5 µm, o equivalente. Gradiente [tiempo (min)/% de disolvente B en A]: 0,00/10, 9,00/90, 11,00/100, 20,00/100, 20,01/10, 25,00/10 (disolvente A = ácido fórmico al 0,1% en agua; disolvente B = ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo). 1 mL/min; la longitud de onda se especifica para cada compuesto en la sección experimental detallada.

Se llevó a cabo la espectroscopia de masas en un instrumento Shimadzu LCMS-2010 EV, usando condiciones de electropulverización según se especifica para cada compuesto en la sección experimental detallada.

Se llevaron a cabo los experimentos de CL/EM con los métodos A-C, según se especifica para cada compuesto en la sección experimental detallada, usando las siguientes condiciones:

15 Método A de CL/EM: Instrumentos: Waters Alliance 2795, detector Waters 2996 PDA, Micromass ZQ. Columna: Waters X-Bridge C-18, 2,5 micrómetros, 2,1 x 20 mm o Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micrómetros, 2,0 x 30 mm. Gradiente [tiempo (min)/disolvente D en C (%): 0,00/2, 0,10/2, 2,50/95, 3,50/95, 3,55/2, 4,00/2 (disolvente C = 1,58 g de formiato de amonio en 2,5 L de agua + 2,7 mL disolución de amoniaco; disolvente D = 2,5 L de acetonitrilo + 132 mL de disolvente C (al 5%) + 2,7 mL disolución de amoniaco). Volumen de inyección de 5 µL; detección de UV de 230 a 400 nM; temperatura de columna de 45°C.

25 Método B de CL/EM: Instrumento: CL/EM Semi-Prep de Waters con ZQ MS. Columna: Agilent Prep-C18 Scalar, 5 µm, 4,6 x 50 mm. Longitud de onda de detección: 254 nm y 215 nm. Gradiente [tiempo (min)/disolvente B en A (%), velocidad de flujo]: 0,00/5 (2,5 mL/min), 0,10/5 (2,5 mL/min), 5,0/95 (2,5 mL/min), 5,50/95 (2,5 mL/min), 5,60/95 (3,5 mL/min), 6,60/95 (3,5 mL/min), 6,75/5 (3,5 mL/min) 6,90/5 (3,5 mL/min), 7,00/5 (2,5 mL/min), (disolvente A: agua con NH<sub>4</sub>OH al 0,1%; disolvente B: MeOH con NH<sub>4</sub>OH al 0,1%).

30 Método C de CL/EM: Instrumentos: Waters Alliance 2795, detector Waters 2996 PDA, Micromass ZQ. Columna: Waters X-Bridge C-18, 2,5 micrómetros, 2,1 x 20 mm o Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micrómetros, 2,0 x 30 mm. Gradiente [tiempo (min)/disolvente D en C (%): 0,00/2, 0,10/2, 8,40/95, 9,40/95, 9,50/2, 10,00/2 (disolvente C = 1,58 g de formiato de amonio en 2,5 L de agua + 2,7 mL de disolución de amoniaco; disolvente D = 2,5 L de acetonitrilo + 132 mL de disolvente C (al 5%) + 2,7 mL de disolución de amoniaco). Volumen de inyección de 5 µL; detección de UV de 230 a 400 nM; temperatura de columna de 45°C; 1,5 mL/min.

La HPLC preparatoria se llevó a cabo normalmente con un instrumento A o B usando un método ácido (gradientes de acetonitrilo y agua, que contenían cada uno ácido fórmico al 0,1%) o un método básico (gradientes de metanol y agua, que contenían cada uno NH<sub>4</sub>OH al 0,1%).

35 Condiciones para instrumento A: Waters delta 600 HPLC. Columna: X-bridge C-18, 250 X 19 mm, 5 µm, o equivalente. Velocidad de flujo: 19 mL/min.

Instrumento B: Gilson HPLC. Columna: Cartucho extendido Agilent Zorbax, 5 µm, 21,2x100 mm. Precolumna: Precartucho Agilent Prep-C18, 10 µm. Velocidad de flujo: 28 mL/min.

#### Preparación 1

40 Procedimiento para la preparación de hidrazinacarbimidotioato de metilo

Se preparó hidrazinacarbimidotioato de metilo por la adición gota a gota de yoduro de metilo (2,80 g, 19,8 mmol) a una disolución de tiosemicarbazida (1,80 g, 19,75 mmol) en etanol (50 mL). Se puso a reflujo la mezcla resultante durante 2,5 h con monitorización por CCF (metanol/DCM, 1:9). Se concentró entonces la mezcla de la reacción a vacío y el compuesto en bruto (1,80 g, 90%) se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

45 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 106 [M-H]<sup>+</sup>

Procedimiento típico para la preparación de derivados de arilglioxal, según se ejemplifica con (i) 4-fluorofenilglioxal

5 Se añadió dióxido de selenio (6,70 g, 61,0 mmol) a una disolución de 4-fluoroacetofenona (8,43 g, 61,0 mmol) en dioxano (100 mL) y agua (3 mL), y se calentó la mezcla resultante a 55°C hasta que se produjo la disolución completa de dióxido de selenio. Se puso a reflujo la masa de reacción durante 5-6 h. Una vez que se completó la reacción (CCF), se filtró la mezcla y el filtrado se concentró a vacío dando un aceite viscoso. Se añadió agua (50 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 12 h, tiempo tras el cual se recogió el sólido en un filtro, se lavó con agua (25 mL) y se secó a vacío, dando 4-fluorofenilglioxal (6,60 g, 85%).

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,18 (m, 2H), 8,11 (d, 2H), no se observó señal de aldehído CHO.

(ii) (3-Cloro-5-fluorofenil)(oxo)acetaldehído

10 Se preparó (3-cloro-5-fluorofenil)(oxo)acetaldehído (27 g, 84%) a partir de 3-cloro-5-fluoroacetofenona (30,0 g, 174,4mmol) y dióxido de selenio (21,28 g, 191,8 mmol) según el procedimiento típico usado para la preparación 1.

(iii) (3,5-Difluorofenil)(oxo)acetaldehído

Se preparó (3,5-difluorofenil)(oxo)acetaldehído (28 g, 84%) a partir de 3,5-difluoro acetofenona (30,0 g, 192,3 mmol) y dióxido de selenio (23,55 g, 214,0 mmol) según el procedimiento típico usado para la preparación 1.

(iv) 4-(Metoximetil)fenilglioxal

15 Etapa 1: Preparación de 4-(Metoximetil)benzonitrilo

Se disolvió 4-(hidroximetil) benzonitrilo (6,0 g, 45,09 mmol) en THF (60 mL), se enfrió hasta -5°C hasta -10°C y se trató con hidruro de sodio (2,16 g, 90,19 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos después se trató con yoduro de metilo (9,6 g, 67,65 mmol) a TA durante 2 horas. Una vez que se completó la reacción (CCF; acetato de etilo/Hexano, 5:5), se vertió la mezcla en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Se combinaron las capas orgánicas separadas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexano para dar 4-(metoximetil)benzonitrilo (6,7 g, 90%).

Pureza por HPLC: 99,20% (232 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 148,0 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Etapa 2: Preparación de 1-[4-(metoximetil)fenil]etanona

30 Se disolvió 4-(metoximetil)benzonitrilo (6,0 g, 40,82 mmol) en THF/dietil éter (1:1, 60 mL) y se enfrió la disolución resultante hasta -10°C. Se añadió una disolución 3 M de yoduro de metil magnesio (13,57 g, 81,63 mmol) y se agitó la mezcla resultante a esta temperatura durante 5 horas. Una vez que se completó la reacción (CCF; tolueno/metanol, 97:3), se vertió la mezcla en agua acidificada (50 mL; pH 3-4) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se combinaron las capas orgánicas separadas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo en hexano al 8% para dar el compuesto objetivo (3,7 g, 55%).

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 165,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Preparación de 4-(metoximetil)fenilglioxal

35 Se disolvió dióxido de selenio (3,53 g, 31,84 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y agua (0,5 mL). Se templó la disolución hasta 40°C y se trató con 1-(4-(metoximetil)fenil)etanona (3,9 g, 26,53 mmol); se puso a reflujo la mezcla resultante durante 6 horas y se monitorizó con CCF (cloroformo/metanol, 95:5). Una vez que se completó la reacción, se filtró la mezcla a través de celite y se concentró a vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hasta acetato de etilo al 15% en hexano, dando el glioxal objetivo (4,0 g, 85%).

40 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 179,0[M-H]<sup>+</sup>

(v) 2-Pirimidinaglioxal

Etapa 1: Preparación de 1-(pirimidin-2-il)etanona

Se enfrió una disolución de 2-ciano-pirimidina (10,0 g, 95,2 mmol) en THF (100 mL) hasta -5 °C y se trató con una disolución 3M de bromuro de metil magnesio en THF (38,0 mL, 98,4 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C durante dos

horas hasta que se observó la finalización por CCF (cloroformo/metanol, 9:1). Se vertió la mezcla de reacción en agua; se ajustó el pH hasta 5-6 y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 150 mL). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y el compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloroformo para dar el compuesto objetivo (6,5 g, 48%).

5 Pureza por HPLC: 97,2% (223 nm).

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 123,1 [M+H]<sup>+</sup>

Etapa 2: Preparación de 2-pirimidinaglioxal

10 Se agitó una disolución de dióxido de selenio (15 g, 135 mmol) en etanol (150 mL) a 50°C hasta que se obtuvo una disolución clara. Se añadió 1-(pirimidin-2-il)etanona (10 g, 82,0 mmol) a la mezcla resultante que se agitó durante 6 h a 78°C, con monitorización por CCF. Esta mezcla en bruto se usó entonces en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 137,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Rf de CCF: 0,3 (cloroformo/metanol, 9:1)

(vi) 2-Piridilglioxal

15 Se preparó 2-piridilglioxal (8,0 g, en bruto) a partir de dióxido de selenio (15 g, 135 mmol) y 2-acetil piridina (10 g, 82 mmol) según el procedimiento típico usado para la preparación 1.

Rf de CCF: 0,1 (acetato de etilo)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 136,1 [M+H]<sup>+</sup>.

(vii) 3-piridilglioxal

20 Se preparó 3-piridilglioxal (5,0 g, en bruto) a partir de dióxido de selenio (6,82 g, 61,4 mmol) y 3-acetil piridina (5,0 g, 41,0 mmol) según el procedimiento típico usado para la preparación 1.

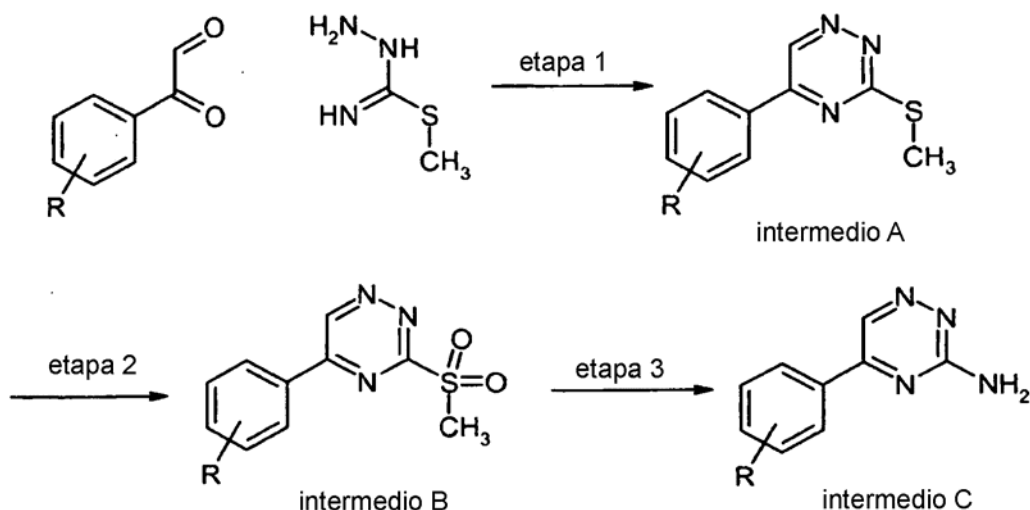
Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 136,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Rf de CCF: 0,1 (acetato de etilo)

25 El fenilglioxal monohidrato está disponible comercialmente en Sigma Aldrich. 2,4-difluorofenilglioxal y 3-metoxifenilglioxal se encuentran disponibles comercialmente en Manchester Organics Ltd.

Preparación 2





Procedimiento general para la preparación de derivados de 5-aryl-1,2,4-triazin-3-amina a partir de derivados de arilgloxal

5 Etapa 1: Una disolución de un derivado de arilgloxal (19,7 mmol) en etanol (50 mL) se trató sucesivamente con bicarbonato sódico (3,32 g, 39,5 mol) e hidrazinacarbimidatoato de metilo (19,7 mmol) y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 3 h. Una vez que se completó la reacción (CCF), se concentró la mezcla a vacío, se vertió en agua (50 mL), y se extrajo con DCM o acetato de etilo (2 x 25 mL). Entonces se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron a vacío, y se purificaron por cromatografía en gradiente ultrarrápida, dando el intermedio A, un derivado de 3-(metilsulfanil)-5-aryl-1,2,4-triazina.

10 Etapa 2: *m*-CPBA (7,44 g, 43,3 mmol) se añade a una disolución del intermedio A (14,4 mmol) en DCM (50 mL) a -20 hasta -15°C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura hasta que se consideró que se había completado la reacción por CCF (normalmente 8 h). Se extinguió la reacción entonces con disolución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada acuosa (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto, intermedio B, un derivado de 3-(metilsulfonil)-5-aryl-1,2,4-triazina, se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida.

15 Etapa 3: Se enfrió amoniaco 0,5 M en THF (100 mL, 500 mmol) hasta -33°C y se trató con nitrato férrico (5,50 g, 13,6 mmol) durante 10 minutos. Una disolución del intermedio B (13,6 mmol) en THF (15 mL) se introduce entonces por adición gota a gota y se agitó la mezcla durante 4 h con monitorización por CCF (metanol/DCM, 1:9). Una vez que se completó la reacción, se vertió la mezcla en agua (150 mL) y se extrajo con DCM o acetato de etilo (2 x 50 mL). Entonces se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron a vacío y se trataron con disolución de HCl acuosa 4N (40-50 mL) durante 10 minutos. Se extrajo entonces la fase acuosa con acetato de etilo (150 mL), se neutralizó con disolución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  acuosa (90-100 mL), y se volvió a extraer con acetato de etilo (100 mL). Todos los extractos orgánicos se combinaron entonces, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a vacío, dando el intermedio C, un derivado de 5-aryl-1,2,4-triazin-3-amina.

25 (i) 5-Fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Etapa 1: Se preparó 3-(metilsulfanil)-5-fenil-1,2,4-triazina (2,93 g, 73%) a partir de hidrazinacarbimidatoato de metilo (2,07 g, 19,7 mmol) y fenilgloxal monohidrato (2,89 g, 19,7 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 204  $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$  RMN: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,73 (s, 3H), 7,53-7,60 (m, 3H), 8,14-8,17 (m, 2H), 9,38 (s, 1H).

30 Etapa 2: Se preparó 3-(metilsulfonil)-5-fenil-1,2,4-triazina (3,20 g, 96%) a partir de 3-(metilsulfanil)-5-fenil-1,2,4-triazina (2,93 g, 14,4 mmol) y *m*-CPBA (7,44 g, 43,3 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 236,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## ES 2 579 949 T3

Etapa 3: Se preparó 5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (1,70 g, 73%) a partir de 3-(metilsulfonyl-5-fenil-1,2,4-triazina (3,20 g, 13,6 mmol) y amoníaco 0,5 M en THF (100 mL, 500 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 172,9 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,30 (br s, 2H), 7,53-7,60 (m, 3H), 8,19-8,21 (dd, 2H), 9,20 (s, 1H).

### 5 (ii) 5-(2,4-Difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

Etapa 1: Se preparó 3-(metilsulfanil)-5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazina (1,00 g, 78%) a partir de hidrazinacarbimidatoato de metilo (0,63 g, 6,0 mmol) y 2,4-difluorofenilgloxal monohidrato (1,00 g, 6,0 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 239,9 [M+H]<sup>+</sup>

10 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,69 (s, 3H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 8,27-8,33 (m, 1H), 9,46 (s, 1H).

Etapa 2: Se preparó 3-(metilsulfonyl)-5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazina (1,1 g, 97%) a partir de 3-(metilsulfanil)-5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazina (1,00 g, 4,17 mmol) y *m*-CPBA (2,16 g, 4,17 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 271,9 [M+H]<sup>+</sup>

15 Etapa 3: Se preparó 5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (0,45 g, 53%) a partir de 3-(metilsulfonyl)-5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazina (1,10 g, 4,05 mmol) y amoníaco 0,5 M en THF (50 mL, 25 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 208,9 [M+H]<sup>+</sup>

### (iii) 5-(3-Metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina

20 Etapa 1: Se preparó 3-(metilsulfanil)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-triazina (1,01 g, 79%) a partir de hidrazinacarbimidatoato de metilo (0,58 g, 5,50 mmol) y 3-metoxifenilgloxal monohidrato (1,00 g, 5,50 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 233,9 [M+H]<sup>+</sup>

25 Etapa 2: Se preparó 3-(metilsulfonyl)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-triazina (0,90 g, 79%) a partir de 3-(metilsulfanil)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-triazina (1,00 g, 4,20 mmol) y *m*-CPBA (2,30 g, 12,8 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 265,9 [M+H]<sup>+</sup>

30 Etapa 3: Se preparó 5-(3-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (0,31 g, 45%) a partir de 3-(metilsulfonyl)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-triazina (0,90 g, 3,39 mmol) y amoníaco 0,5 M en THF (50 mL, 25,0 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 202,9 [M+H]<sup>+</sup>

### (iv) 5-(4-Fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

35 Etapa 1: Se preparó 3-(metilsulfanil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (6,00 g, 69%) a partir de hidrazinacarbimidatoato de metilo (4,51 g, 43,0 mmol) y 4-fluorofenilgloxal monohidrato (6,60 g, 43,0 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 221,9 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,73 (s, 3H), 7,24 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 9,34 (s, 1H).

40 Etapa 2: Se preparó 3-(metilsulfonyl)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (5,00 g, 72%) a partir de 3-(metilsulfanil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (6,00 g, 27,0 mmol) y *m*-CPBA (12,4 g, 81,0 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 253,9 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,55 (s, 3H), 7,34 (d, 2H), 8,33 (d, 2H), 9,82 (s, 1H).

5 Etapa 3: Se preparó 5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (2,80 g, 74%) a partir de 3-(metilsulfonyl)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (5,00 g, 19,7 mmol) y amoniaco 0,5 M en THF (100 mL, 50,0 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 191,0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,79 (s, 2H), 7,40 (m, 2H), 8,23 (m, 2H), 9,21 (s, 1H).

(v) 5-[4-(metoximetil)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina

10 Etapa 1: Se preparó 5-[4-(metoximetil)fenil]-3-(metilsulfanil)-1,2,4-triazina (4,0 g, 72%) a partir de hidrazinacarbimidatoato de metilo (7,33 g, 31,46 mmol) y 4-(metoximetil)fenilgloxal (4 g, 22,47 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 248,0 [M-H]<sup>+</sup>.

15 Etapa 2: Se preparó 5-[4-(metoximetil)fenil]-3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazina (3,5 g, 83%) a partir de 5-[4-(metoximetil)fenil]-3-(metilsulfanil)-1,2,4-triazina (3,75 g, 15,2 mmol) y *m*-CPBA (7,92 g, 45,6 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 279,9 [M-H]<sup>+</sup>

Etapa 3: Se preparó 5-[4-(metoximetil)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (2,2 g, 85%) a partir de 5-[4-(metoximetil)fenil]-3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazina (3,40 g, 12,2 mmol) en THF (35 mL) y se trató con gas NH<sub>3</sub> purgándolo durante 30 minutos, de forma similar al procedimiento general de preparación 2.

20 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 217,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 3,32 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,47 (d, 2H), 8,14 (d, 2H), 9,2 (s, 1H).

(vi) 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

25 Etapa 1: Se preparó 3-(metilsulfanil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazina (16 g, 38,4%) a partir de hidrazinacarbimidatoato de metilo (25,5 g, 243 mmol) y 2-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-oxoacetaldehído (30 g, 162 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 255,9 [M-H]<sup>+</sup>

Etapa 2: Se preparó 3-(metilsulfonyl)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazina (16 g, 88%) a partir de 3-(metilsulfanil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazina (16 g, 62,7 mmol) y *m*-CPBA (16,18 g, 94,11 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

30 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 287,9 [M-H]<sup>+</sup>

Etapa 3: Se preparó 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (1,70 g, 73%) a partir de 3-(metilsulfonyl)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazina (16,0 g, 55,5 mmol) y gas amoniaco según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 224,9 [M-H]<sup>+</sup>

(vii) 5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

35 Etapa-1: Se preparó 3-(metilsulfanil)-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazina (28 g, 80,0%) a partir de carbimidatoato de metilhidrazina (20,68 g, 197,4 mmol) y 2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoacetaldehído (25 g, 147,0 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 240,0 [M-H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,74 (s, 3H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,69 (d, 2H), 9,32 (s, 1H).

Etapa 2: Se preparó 3-(metilsulfonil)-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazina (31 g, 97,7%) a partir de 3-(metilsulfanil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazina (28,0 g, 117,0 mmol) y ácido m-cloro perbenzoico (40 g, 234 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 271,9 [M-H]<sup>+</sup>

- 5 Etapa-3: Se preparó 5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (18 g, 74%) a partir de 3-(metilsulfonil)-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazina (31,0 g, 115,0 mmol) y gas amoníaco según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 209,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,37 (bs, 2H), 7,4 (m, 3H), 9,29 (s, 1H).

(viii) 5-(Pirimidin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina

- 10 Etapa 1: Se preparó 3-(metilsulfanil)-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazina (5,0 g, 67%) a partir de hidrazinacarbimidatoato de metilo (4,8 g 44,1 mmol) y 2-pirimidinagloxal (5,0 g, 37 mmol) según el procedimiento general de preparación 2.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 206,0 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 Etapa 2: Se preparó 3-(metilsulfonil)-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazina (5,0 g, en bruto) a partir de 3-(metilsulfanil)-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazina (5,0 g, 24,3 mmol) y *m*-CPBA (10,5 g, 58,0 mmol) según el procedimiento general de preparación 2, sin purificación cromatográfica.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 237,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Rf de CCF: 0,5 (cloroformo/metanol, 9:1)

Etapa 3: Se preparó 5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (1,0 g, 23%) a partir de 3-(metilsulfonil)-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazina (5,0 g, en bruto) y amoníaco 0,5 M en THF (20 mL) según el procedimiento general de preparación 2.

- 20 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 175 [M+H]<sup>+</sup>.

Los siguientes intermedios de triazina se prepararon a partir de los derivados de arilgloxal en una etapa por condensación con aminoguanidina:

- 25 (ix) Se preparó 5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (1,5 g, 8% durante 2 etapas) a partir de una muestra en bruto de 2-piridilgloxal (8,0 g) e hidrogenocarbonato de aminoguanidina (6,0 g, 44 mmol). Se pusieron a reflujo los reactivos en EtOH (100 mL) durante 4 horas. Se enfrió entonces la mezcla de reacción, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo al 0-30%/hexano). La muestra contenía una mezcla de isómeros en esta fase y se usó sin purificación adicional.

Pureza por HPLC: 35%, (265 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 174 [M+H]<sup>+</sup>.

- 30 (x) Se preparó 5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (1,5 g, 16% durante 2 etapas) a partir de una muestra en bruto de 3-piridilgloxal (10,0 g) e hidrogenocarbonato de aminoguanidina (3,0 g, 22 mmol). Se pusieron a reflujo los reactivos en EtOH (100 mL) durante 4 horas. Se enfrió entonces la mezcla de reacción, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo al 0-30%/hexano).

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 174 [M+H]<sup>+</sup>.

- 35 Rf de CCF = 0,2 (acetato de etilo)

Los siguientes compuestos 3-amino-5-aril-1,2,4-triazina están comercialmente disponibles en UkrOrgSynth:

5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina;

5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

4-(3-amino-1,2,4-triazin-5-il)benzoniitrilo;

5 5-(4-etilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

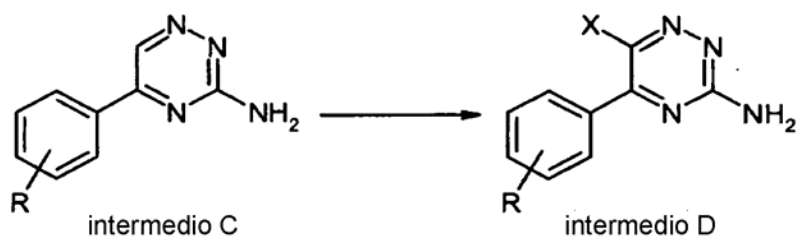
5-(4-metilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

5-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina y

5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina.

### 10 Preparación 3



Procedimiento general para la halogenación de derivados de 5-aryl-1,2,4-triazin-3-amina

#### Método 1

15 Una disolución del intermedio C, un derivado de 5-aryl-1,2,4-triazin-3-amina (8,70 mmol) en DMF (15 mL) se enfrió hasta -25 °C y se trató con una disolución de *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida (26,6 mmol) en DMF (10 mL) por adición gota a gota. Se agitó la reacción durante la noche y se monitorizó con CCF (metanol/DCM, 1:9). Una vez que se completó la reacción, se vertió la mezcla en disolución saturada de bicarbonato (50 mL) y se extrajo con dietil éter (25 x 3mL). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida, eluyendo con mezclas de acetato de etilo en hexano (por ejemplo acetato de etilo al 10% en hexano) para dar el compuesto objetivo, intermedio D.

#### Método 2

25 Una disolución del intermedio C, un derivado de 5-aryl-1,2,4-triazin-3-amina (8,70 mmol) en DMF (15 mL) se enfrió hasta -25°C y se trató con una disolución de *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida (26,6 mmol) en DMF (10 mL) por adición gota a gota. Se agitó la reacción a temperatura ambiente y se monitorizó con CCF o CL/EM. Una vez que se completó la reacción, se vertió la mezcla en disolución saturada de bicarbonato (50 mL) y se extrajo con un disolvente orgánico tal como dietil éter o acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida, eluyendo con mezclas de acetato de etilo en hexano, o metanol en DCM, para dar el compuesto objetivo, intermedio D.

30 (i) 6-Bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (1,40 g, 64%) a partir de 5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (1,50 g, 8,70 mmol) y *N*-bromosuccinimida (4,50 g, 26,6 mmol) según el procedimiento general de preparación 3.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 251,9 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,49 (s, 2H), 7,49-7,58 (m, 3H), 7,82-7,85 (m, 2H).

## (ii) 6-Cloro-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-cloro-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,38 g, 65%) a partir de 5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,50 g, 1,99 mmol) y *N*-clorosuccinimida (0,50 g, 3,7 mmol) según el procedimiento general de preparación 3.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 207,9 [M+H]<sup>+</sup>

## 5 (iii) 6-Bromo-5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-bromo-5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (0,13 g, 21%) a partir de 5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (0,45 g, 2,1 mmol) y *N*-bromosuccinimida (0,49 g, 2,80 mmol) según el procedimiento general de preparación 3.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 286,8 [M+H]<sup>+</sup>

## 10 (iv) 6-Bromo-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-bromo-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (0,18 g, 42%) a partir de 5-(3-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (0,31 g, 1,50 mmol) y *N*-bromosuccinimida (0,35 g, 1,99 mmol) según el procedimiento general de preparación 3.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 280,9 [M+H]<sup>+</sup>

## 15 (v) 6-Bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (1,95 g, 49%) a partir de 5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (2,8 g, 14,00 mmol) y *N*-bromosuccinimida (7,87 g, 44,00 mmol) según el procedimiento general de preparación 3.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 268,9 [M+H]<sup>+</sup>

20 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,43 (s, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,87 (d, 2H).

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon también según el procedimiento general de preparación 3:

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(vi)	6-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (1,71 g, 44%)	5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (2,8 g, 13,45 mmol)	<b>Espectroscopía de masas:</b> m/z 287, 289 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 285, 287 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,07 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,58 - 7,66 (m, 3H), 7,77 - 7,98 (m, 2H).
(vii)	6-bromo-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (1,27 g, 44,9%)	5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (2,00 g, 10,52 mmol)	<b>Espectroscopía de masas:</b> m/z (Br) 269,6/271,7 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 267,9/269,9 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,85 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,38-7,47 (m, 1H), 7,51-7,70 (m, 5H).
(viii)	6-bromo-5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (1,1 g, 40%)	5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (2,00 g, 9,68 mmol)	<b>Espectroscopía de masas:</b> m/z (Br, Cl) 285,7/287,7/289,7 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 283,9/285,9/288,0 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,32 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,52-7,66 (m, 4H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,79 (t, J 1,7 Hz, 1H).
(ix)	4-(3-amino-6-bromo-1,2,4-triazin-5-il)benzocitrilo (605 mg, 21 %)	4-(3-amino-1,2,4-triazin-5-il)benzocitrilo (2,00 g, 10,14 mmol)	<b>Espectroscopía de masas:</b> m/z (Br) 276,6/278,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 274,9/276,9 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,42 min, 98,6% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,66 (s, 2H), 7,86-7,94 (m, 2H), 7,99 - 8,06 (m, 2H).
(x)	6-bromo-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (890 mg, 32%)	5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (2,00 g, 9,68 mmol)	<b>Espectroscopía de masas:</b> m/z (Br, Cl) 285,0/287,0/289,0 (M+H) <sup>+</sup>	(400 MHz, DMSO) δ: 7,58 (s, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H),

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
			(ES <sup>+</sup> ); 283,2/285,2/287,2 (M-H)- (ES <sup>-</sup> ), a 4,32 min, 98,0% (método B).	7,74 - 7,81 (m, 2H).
(xi)	6-bromo-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (1,32 g, 50%)	5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (2 g, 8,40 mmol)	<b>Espectroscopía de masas:</b> m/z 317, 319 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 315 <sup>-</sup> , 317 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,98 min, pureza del 100%, método B.	(400 MHz, DMSO) δ: 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,39 (t, 2JHF 72 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,81 - 7,87 (m, 2H).
(xii)	6-bromo-5-[4-(metoximetil)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (1,3 g, 43%)	5-[4-(metoximetil)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (2,2 g, 15,2 mmol)	<b>Pureza por HPLC:</b> 98,35% (242 nm); <b>Espectroscopía de masas:</b> (ESI positivo) 295,0 [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 3,33 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,54 (b s, 2H), 7,72 (d, 2H).
(xiii)	6-bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (1,12 g, 36%)	5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (2,2 g, 9,79 mmol)	<b>Espectroscopía de masas:</b> m/z 303, 305 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 301, 303 (M-H)-(ES <sup>-</sup> ), a 4,35min, pureza del 100%, método B.	(400 MHz, DMSO) δ: 7,54-7,70 (m, 3H), 7,80 (ddd, J 8,6, 4,7, 2,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J 7,2, 2,2 Hz, 1H).
(xiv)	6-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (8,0 g, 38%)	5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (16,0 g, 55,55 mmol)	<b>Pureza por HPLC:</b> 99,01% (247 nm); <b>Espectroscopía de masas:</b> (ESI positivo) 304,0 [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 5,53 (bs, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,64 (m, 1H).
(xv)	6-bromo-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (6,0 g, 24%)	5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (18,0 g, 62,0 mmol)	<b>Pureza por HPLC:</b> 97,88% (247 nm); <b>Espectroscopía de masas:</b> (ESI positivo) 286,8 [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,48 (m, 3H), 7,62 (s, 2H).
(xvi)	6-bromo-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,90 g, 64%)	5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (1,0 g, 5,75 mmol) y <i>N</i> -bromosuccinimida (1,53 g, 8,60 mmol)	<b>Pureza por HPLC:</b> 99,08% <b>Espectroscopía de masas:</b> (ESI positivo) 253. [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 7,73 (t, 1H), 7,79 (s, 2H), 9,04 (d, 2H)
(xvii)	6-bromo-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,18 g, 41%)	5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,30 g, 1,73 mmol) y <i>N</i> -bromosuccinimida (0,46 g, 2,60 mmol)	<b>Espectroscopía de masas:</b> (ESI positivo) 253. [M+H] <sup>+</sup> . <b>Rf de CCF:</b> 0,6 (acetato de etilo)	
(xviii)	6-bromo-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,19 g, 33%)	5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,4 g, 2,3 mmol) y <i>N</i> -bromosuccinimida (0,61 g, 3,4 mmol)	<b>Rf de CCF:</b> 0,6 (acetato de etilo) <b>Espectroscopía de masas:</b> (ESI positivo) 253. [M+H] <sup>+</sup> .	
(xix)	6-bromo-5-(4-metilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina (450 mg, 34%)	5-(4-metilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina (930 mg, 5,0 mmol) y <i>N</i> -bromosuccinimida (2,67 g, 15,0 mmol)	<b>Espectroscopía de masas:</b> m/z 265,0/267,0 (M+N) <sup>+</sup> (ESI+) a 3,0 min, >95% (método C).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,35 (s, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,74 (m, 2H) (NH <sub>2</sub> no observado).
(xx)	6-bromo-5-(4-etilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina (500 mg, en bruto; usado sin purificación cromatográfica)	5-(4-etilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina (930 mg, 5,0 mmol) y <i>N</i> -bromosuccinimida (2,67 g, 15,0 mmol)	<b>Espectroscopía de masas:</b> m/z 279,0/281,0 (M+H) <sup>+</sup> (ESI+) a 3,48 min, 90% (método C). <b>Rf de CCF:</b> 0,11 (MeOH/DCM, 3:97)	
(xxi)	6-bromo-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (700	5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (2,5 g, 13,2	<b>Rf de CCF:</b> 0,4 (EtOAc:isohexano 1:1)	(400 MHz, DMSO) δ: 7,32-7,42 (m,

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
	mg, 20%)	mmol) y N-bromosuccinimida (7,05 g, 39,6 mmol)		2H), 7,54-7,67 (m, 4H)
(xxii)	6-bromo-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (800mg, 27%)	5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (2,5 g, 10,4 mmol) y N-bromosuccinimida (7,05 g, 39,6 mmol)	<b>Espectroscopía de masas:</b> m/z 288,9 ( <sup>81</sup> Br) (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,29 min, 100% (método A)	(400 MHz, DMSO) δ: 7,43-7,86 (m, 5H)
(xxiii)	6-bromo-5-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (600mg, 17%)	5-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (2,5g, 12,4 mmol) y N-bromosuccinimida (7,05 g, 39,6 mmol)	<b>Rf de CCF:</b> 0,4 (EtOAc:isohexano 1:1)	(400 MHz, DMSO) δ: 3,83 (s, 3H), 7,08 (d, J 9,0, 2H), 7,47-7,54 (bs, 2H), 7,80 (d, J 9,0, 2H)

#### Preparación 4

##### 4a: Procedimiento general para desplazamientos S<sub>N</sub>Ar de derivados de 2-cloropiridina con aminas

5 Se disolvieron un derivado de 2-cloropiridina (1 equivalente) y una amina (normalmente 5 equivalentes) en MeCN y se sellaron en un vial para microondas. Se calentó la mezcla con irradiación por microondas (normalmente 160-180 °C) durante hasta 1 hora con monitorización con CL/EM. Si era necesario, se añadieron equivalentes de amina adicionales y se repitió el procedimiento. Una vez que se completó la reacción, se evaporó la mezcla bajo presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/hexano, o por HPLC preparatoria.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon según el procedimiento general de preparación 4a:

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	LC/MS	RMN
(i)	2-etil(metil)amino-6-metilpiridina (534 mg, 45%)	2-Cloro-6-metilpiridina (0,87 mL, 7,84 mmol) y etilmetilamina (3,37 mL, 39,2 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 151 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 1,56 min, 95% (método A)  Rf de CCF: 0,55 (EtOAc / isohexano, 1:20)	
(ii)	2-dimetilamino-6-metilpiridina (93 mg, 21%).	2-Cloro-6-metilpiridina (0,35 mL, 3,20 mmol) y dimetilamina (2,0 M disolución en THF, 8,0 mL, 16,0 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 137 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 1,37 min (método A) Rf de CCF: 0,38. (Et <sub>2</sub> O / isohexano, 1:20)	
(iii)	2-(azetidín-1-il)-6-(trifluorometil)piridina (807 mg, 72%)	2-Cloro-6-trifluorometilpiridina (1,00g, 5,51 mmol) y azetidina (1,57g, 1,86 ml, 27,5 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (ES <sup>+</sup> ) 223,0 (M+H) <sup>+</sup> a 1,68 min, 90% (método A)	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,41 (quint., J7,5, 2H), 4,08 (t, J7,5, 4H), 6,36 - 6,39 (m, 1H), 6,89 - 6,91 (m, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 1H).
(iv)	4-(6-metilpiridin-2-il)morfolina (693 mg, 50%)	2-Cloro-6-metilpiridina (1,00 g, 0,87 ml, 7,84 mmol) y morfolina (3,41 g, 3,45 ml, 39,2 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (ES <sup>+</sup> ) 179,0 (M+H) <sup>+</sup> a 1,26 min, 90% (método A).	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,41 (s, 3H), 3,48-3,50 (m, 4H), 3,81-3,84 (m, 4H), 6,42-6,44 (m, 1H), 6,53-6,55 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H).

##### 10 4b: Preparación de otros derivados de piridina

###### (i) Preparación de 2,6-d<sub>6</sub>-dimetilpiridina



Se añadió disolución de yoduro de metil-d<sub>3</sub>-magnesio (9,60 mL, 1 M en dietil éter, 9,60 mmol) gota a gota durante 10 min a una disolución de 2,6-dibromopiridina (947 mg, 4,00 mmol) y acetilacetato de hierro (III) (141 mg, 0,40 mmol) en THF (30 mL) y NMP (3 mL) bajo N<sub>2</sub>. Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 min, se añadió HCl acuoso 1M (10 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió dietil éter (20 mL) y se separaron las fases.

5 Se extrajo la fase orgánica con agua (2x10 mL) y las fases acuosas combinadas se basificaron entonces por la adición de NaOH acuoso 1M (15 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 25 mL) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en gradiente ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc a del 5 al 20% en isohexano) rindió el compuesto del título como un aceite claro (430 mg, 95%).

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,95 (d, J7,8, 2H), 7,45 (t, J = 7,8, 1H).

10 Rf de CCF: 0,30 (EtOAc/isohexano, 1:4)

(ii) Preparación de 2-d<sub>3</sub>-metil-6-(trifluorometil)piridina

Se agitó una mezcla de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (2,69 g, 14,8 mmol) y acetilacetato de hierro (III) (523 mg, 1,48 mmol) en THF (100 mL) y NMP (10 mL) a 0 °C bajo N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadió una disolución de yoduro de metil-d<sub>3</sub>-magnesio (18,0 mL, 1M en dietil éter, 18,0 mmol) gota a gota durante 10 min, y se agitó la mezcla bajo N<sub>2</sub> a 0 °C durante 5 min, después a temperatura ambiente durante 75 min. Se añadió HCl acuoso 1M (50 mL) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de la adición de dietil éter (50 mL) y la separación de las fases. Se lavó la fase orgánica con HCl 0,5 M acuoso (50 mL) y agua (50 mL) y se extrajeron las fases acuosas combinadas con dietil éter (2 x 50 mL). Se concentraron las fases orgánicas combinadas hasta un volumen de aproximadamente 25 mL y la destilación de vía corta (p.e. 28-30 °C a 35 mbar) rindió un aceite claro al que se añadió DCM (5 mL) y H<sub>2</sub>O (5 mL).

15 Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 5 mL); se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío para dar el compuesto del título (639 mg, 26%) como un aceite claro.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,34 (d, J 7,8, 1H), 7,49 (d, J 7,8, 1H), 7,75 (t, J 7,8, 1H). Pe: 28-30 °C a 35 mbar

(iii) Preparación de 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridina

25 2-Cloro-6-trifluorometil piridina (451 mg, 2,5 mmol), sal de potasio de trifluoroborato de ciclopropilo (373 mg, 2,52 mmol), acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol), di(1-adamantil)-n-butilfosfina (27 mg, 0,075 mmol), y carbonato de cesio (2,4 g, 7,5 mmol) se suspendieron en una mezcla de tolueno y agua (10:1, 10 mL). Tras purgar el recipiente bajo una corriente de gas nitrógeno durante 5 minutos, se selló el tubo de reacción y después se calentó a 100 °C durante 18 horas. Al enfriarse, se repartió la mezcla entre DCM (15 mL) y agua (15 mL). Se extrajo la fase acuosa separada con DCM (2 x 15 mL) y las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a vacío, dando un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional (423 mg, en bruto).

30 CL/EM: pico principal observado a 1,77 min; escasa ionización (método A)

Rf de CCF: 0,6 (EtOAc/hexano, 1:9).

(iv) Preparación de 2-etil-6-(trifluorometil)piridina

35 Se suspendieron 2-cloro-6-trifluorometilpiridina (451 mg, 2,5 mmol), sal de potasio de etiltrifluoroborato (374 mg, 2,75 mmol), acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol), di(1-adamantil)-n-butilfosfina (27 mg, 0,075 mmol), y carbonato de cesio (2,4 g, 7,5 mmol) en una mezcla de tolueno y agua (10:1, 10 mL). Tras purgar el recipiente bajo una corriente de gas nitrógeno durante 5 minutos, se selló el tubo de la reacción y después se calentó a 100 °C durante 18 horas. Al enfriarse, se repartió la mezcla entre DCM (15 mL) y agua (15 mL). Se extrajo la fase acuosa separada con DCM (2 x 15 mL) y las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a vacío, dando un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional (460 mg, en bruto).

40 CL/EM: pico principal observado a 1,53 min; escasa ionización (método A)

Rf de CCF: 0,55 (EtOAc/hexano, 1:9).

(v) Preparación de 2-etilamino-6-metilpiridina

45 Se agitaron 2-amino-6-metilpiridina (1,00 g, 9,25 mmol) y acetaldehído (0,52 mL, 9,34 mmol) juntos en alcohol metílico anhidro durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se trató entonces la mezcla con triacetoxiborohidruro de sodio (7,84 g, 37,0 mmol) y cinco gotas de ácido acético y se dejó todo en agitación continua durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua y DCM, y se extrajo la fase acuosa separada dos veces con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre

MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite móvil que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con MeOH al 2%/DCM, para dar 2-etilamino-6-metilpiridina (636 mg, 51 %).

CL/EM: 137,0 [M+H]<sup>+</sup> (ES+) a 1,17 min, 100% (método A).

#### Preparación 5

##### 5 Procedimiento general para la preparación de derivados de 2-fluorometilpiridina

Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (1,0 mL, 7,7 mmol) a una disolución de un derivado de 2-piridinilmetanol (7,0 mmol) en DCM (30 mL, anhidro), gota a gota, bajo nitrógeno en un baño de acetona /CO<sub>2</sub> a -20°C. Se dejó templar la disolución resultante hasta temperatura ambiente y después se agitó hasta que se observó la conversión completa por CCF. Se extinguió la reacción con hielo y entonces se basificó hasta pH 8-10 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. Se separaron entonces las capas, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con disolución de salmuera saturada, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida, dando el derivado de 2-fluorometilpiridina.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon según el procedimiento general de preparación 5:

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM/CCF	RMN
(i)	2-(fluorometil)-6-metilpiridina (850 mg, 84%)	6-metil-2-piridina metanol (1,0 g, 8,1 mmol)	Rf de CCF: 0,9 (EtOAc/isohehexano 1:9)	(400MHz, DMSO) δ: 2,48 (s, 3H), 5,43 (d, J 47,2 2H), 7,23 (d, J 7,8, 1H), 7,29 (d, J 7,8, 1H), 7,76 (t, J 7,8, 1H)
(ii)	2-cloro-6-(fluorometil)piridina (200 mg, 17%)	(6-cloro-2-piridinil)metanol (1,0 g, 7,0 mmol)	Rf de CCF: 0,9 (EtOAc/isohehexano 1:9)	(400MHz, DMSO) δ: 5,51 (d, J 46,7Hz, 2H), 7,55 (d, J 7,78, 1H), 7,57 (d, J 7,78, 1H), 8,00 (t, J 7,78, 1H)
(iii)	2,6-bis-(fluorometil)piridina (850mg, 41%)	2,6-bis(hidroximetil)piridina (2,0 g, 14,4 mmol)	Rf de CCF: 0,9 (EtOAc/isohehexano 1:9)	(400MHz, DMSO) δ: 5,50 (d, J 46,6, 2H), (d, J 7,78, 2H), 7,98 (t, J 7,78, 1H)

#### Preparación 6

##### 15 Procedimiento general para la preparación de derivados de 2-difluorometilpiridina

Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (2,4 mL, 18,3 mmol) a una disolución de un derivado de 2-piridinacarboxaldehído (8,3 mmol) en DCM (30 mL, anhidro), gota a gota, bajo nitrógeno en un baño de acetona /CO<sub>2</sub> a -20°C. Se dejó templar la disolución resultante hasta temperatura ambiente y después se agitó hasta que se observó la conversión completa por CCF. Se extinguió la reacción con hielo y entonces se basificó hasta pH 8-10 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. Se separaron entonces las capas, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con disolución de salmuera saturada, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida, dando el derivado de 2-fluorometilpiridina.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon según el procedimiento general de preparación 6:

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM/CCF	RMN
(i)	2-cloro-6-(difluorometil)piridina (1,1g, 86%)	6-cloro-2-piridinacarboxaldehído (1,0 g, 7,07 mmol)	Rf de CCF: 0,9 (EtOAc/ isohehexano 1:9)	(400MHz, DMSO), δ: 4,69 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,91 (m, 1H)
(ii)	2-(difluorometil)-6-metilpiridina (410 mg, 35%)	6-metil-2-piridinacarboxaldehído (1,0 g, 8,26 mmol)	Rf de CCF: 0,9 (EtOAc/ isohehexano 1:9)	(400MHz, DMSO), 6: 2,53 (3H, s) 6,90 (d, J 55,2, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,89 (m, 1H)

#### Preparación 7

##### 25 Procedimiento general para la 4-boración de derivados de piridina 2,6-disustituidos

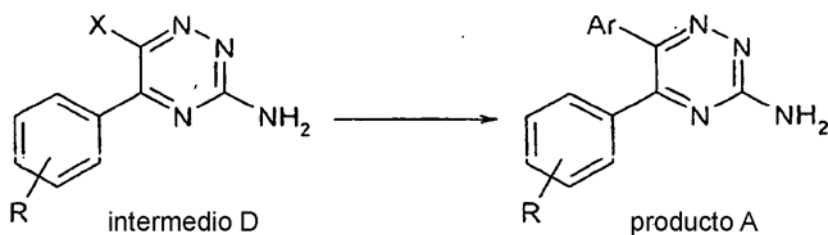
- 5 Se añadieron dímero de metoxi(ciclooctadieno)rodio (I) (0,05 equivalentes molares Rh), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina(dtbpy) (0,05 equivalentes molares), y bis(pinacolato)diboro (2 equivalentes molares) a un matraz que se había purgado meticulosamente con nitrógeno. Se purgó el matraz una vez más antes de añadirle hexano con una jeringa (concentración final de pirina de aproximadamente 0,5 mM). Se calentó la mezcla resultante a 50°C durante 10 minutos hasta que se observó la aparición de una disolución roja. Se añadió entonces un derivado de piridina (1 equivalente molar) con una jeringa y el calentamiento continuó durante 6 horas adicionales. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla de la reacción en bruto bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto objetivo.
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento general de preparación 7, haciendo reaccionar los materiales de partida indicados durante 6 horas a 50 °C, a menos que se diga lo contrario:

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM/CCF	RMN
(i)	2,6-d <sub>6</sub> -dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,56 g, en bruto) usado sin purificación cromatográfica	Se calentaron bis(pinacolato)diboro (1,93 g, 7,60 mmol) y 2,6-d <sub>6</sub> -dimetilpiridina (430 mg, 3,80 mmol) a 70°C durante 105 minutos según el procedimiento típico.	Espectroscopía de masas: m/z 240,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI positivo) a 0:1 min, 100% (método A).	
(ii)	2-d <sub>3</sub> -metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (716 mg, 32%)	Se calentaron 2-d <sub>3</sub> -metil-6-(trifluorometil)piridina (639 mg, 3,89 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,98 g, 7,80 mmol) a 70°C durante 3,5 horas según el procedimiento típico.	Espectroscopía de masas: m/z: 291,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI positivo) a 0,15 min, 100% (método A)	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,37 (s, 12H), 7,70 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).
(iii)	2-etilamino -4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (muestra en bruto usada sin purificación cromatográfica)	Se calentaron bis(pinacolato)diborano (776 mg, 3,06 mmol) y 2-etilamino-6-metilpiridina (277 mg, 2,04 mmol) hasta 55°C durante 6 horas según el procedimiento típico.	Espectroscopía de masas: m/z 263,2 [M+H] <sup>+</sup> (ESI+) a 0,10min, (método A).	
(iv)	2-etil(metil)amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (2,04 g, en bruto) usado sin purificación cromatográfica.	Se calentaron bis(pinacolato)diboro (1,81 g, 7,11 mmol) y 2-etil(metil)amino-6-metilpiridina (534 mg, 3,55 mmol) a 65 °C durante 3 horas según el procedimiento típico.	Espectroscopía de masas: m/z 277 (M+H) <sup>+</sup> (ES) <sup>+</sup> a 1,11 min, (método A).	
(v)	2-dimetilamino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (414 mg, en bruto) usado sin purificación cromatográfica.	Se calentaron 2-dimetilamino-6-metilpiridina (93 mg, 0,68 mmol) y bis(pinacolato)diboro (348 mg g, 1,37 mmol) a 70 °C durante 2 horas según el procedimiento típico.	No se observó ionización por CL/EM, pico principal a 0,8 min (método A).	
(vi)	2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (46,9 g, 94%)	2-metil-6-cloro piridina (25 g, 195,9 mmol) y bis(pinacolato)diboro (32,3 g, 127 mmol) según el procedimiento típico.	Pureza por HPLC: 99,33% (282nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 254,1 [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 1,30 (s, 12 H), 2,50 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,44 (s, 1H).
(vii)	2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,0 g, 30%)	2,6-dimetilpiridina (1,5 g, 13,9 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,9 g, 7,69 mmol) según el procedimiento típico.	Pureza por HPLC: 93,33% (268nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 234,1 [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 1,27 (s, 12 H), 2,48 (s, 6H), 7,20 (s, 2H).

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM/CCF	RMN
(viii)	2-(trifluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (5,9 g, 83%)	2-trifluorometil-6-metilpiridina (4,0 g, 24,8 mmol) y bis(pinacolato)diboro (4,09 g, 16,1mmol) según el procedimiento típico.	Pureza por HPLC: 95,65 % (210 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 287,8 [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 1,31 (s, 12 H), 2,51 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,76 (s, 1H).
(ix)	2-dimetilamino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,98 g, 53 %)	<i>N,N</i> -dimetilpiridin-2-amina (0,9 g, 7,4 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,12 g, 4,4 mmol) según el procedimiento típico.	Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 248,9 [M] <sup>+</sup> . Rf de CCF: 0,10 (acetato de etilo/hexano, 5:5)	
(x)	2-bromo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (0,70 g, 81%)	2-metil-6-bromo piridina (0,50 g, 2,90 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,48 g, 1,8 mmol) según el procedimiento típico.	Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 299,7 [M+H] <sup>+</sup> Rf de CCF: 0,15 (acetato de etilo/hexano, 5:5)	
(xi)	2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (0,70 g, 70%)	2-metil-6-ciano piridina (0,5 g, 4,2 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,69 g, 2,7 mmol),	Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 244,9 [M+H] <sup>+</sup> Rf de CCF: 0,15, (acetato de etilo/hexano, 5:5)	
(xii)	1-oxo-2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,8 g, 90%)	2, 6-dimetilpiridin- <i>N</i> -óxido (1,0 g, 8,12 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,34 g, 5,27 mmol)	Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 249,9 [M] <sup>+</sup> Rf de CCF: 0,12 (acetato de etilo/hexano, 5:5)	
(xiii)	2-bromo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-trifluorometilpiridina (0,5 g, 64%)	2-trifluoro metil 6-bromo piridina (0,5 g, 2,20 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,36 g, 1,4 mmol) según el procedimiento típico.	Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 352,9 [M] <sup>+</sup> . Rf de CCF: 0,18 (acetato de etilo/hexano, 5:5)	
(xiv)	2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(difluorometil)piridina (310 mg, 13%)	Se calentaron 2-cloro-6-(difluorometil)piridina (1,4 g, 8,56 mmol) y bis(pinacolato)diboro (10,1 g, 42,8 mmol) a 60°C durante 2 horas según el procedimiento típico.	Rf de CCF: mancha desde la línea base a 0,3 (EtOAc/ isohexano, 1:9)	(400MHz, DMSO) δ: 1,33 (s, 12H), 7,03 (t, J 54,5, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,80 (s, 1H)
(xv)	2-(fluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (1,1 g, 26%)	Se calentaron 2-(fluorometil)-6-metilpiridina (2,1 g, 16,8 mmol) y bis(pinacolato)diboro (8,5 g, 33,6 mmol) a 60°C durante 48 horas según el procedimiento típico.	Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 252,1 [M+H] <sup>+</sup> a 0,13 min, (método A).	(400MHz, DMSO) δ: 1,32 (s, 12H), 2,55 (s, 3H), 5,45 (d, J 47,2, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,47 (s, 1H)
(xvi)	2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(fluorometil)piridina (450mg, 24%)	Se calentaron 2-cloro-6-(fluorometil)piridina (1,0g, 6,9 mmol) y bis(pinacolato)diboro (3,5 g, 13,8 mmol) a 60°C durante 2 horas según el	Rf de CCF: mancha desde la línea base a 0,3 (EtOAc/ isohexano, 1:9)	(400MHz, DMSO) δ: 1,33 (s, 12H), 5,50(d, J 46,7, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,65 (s, 1H)

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM/CCF	RMN
		procedimiento típico.		
(xvii)	2,6-bis-(fluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (1,6 g, 88%)	Se calentaron 2,6-bis-fluorometilpiridina (1,2 g, 6,8 mmol) y bis(pinacolato)diboro (3,5 g, 13,6 mmol) a 65°C durante 2 horas según el procedimiento típico.	Rf de CCF: mancha desde la línea base a 0,3 (EtOAc/isohexano, 1:9)	(400MHz, DMSO) $\delta$ : 1,22 (s, 12H), 5:50 (d, J 46,7, 4H), 7,51 (s, 2H)
xviii)	2-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (500 mg, 22%)	Se calentaron 2-(difluorometil)-6-metilpiridina (1,2 g, 8,4 mmol) y bis(pinacolato)diboro (4,3 g, 16,8 mmol) a 60°C durante 2 horas según el procedimiento típico.	Rf de CCF: mancha desde la línea base a 0,3 (EtOAc/isohexano, 1:9)	(400MHz, DMSO) $\delta$ : 1,32 (s, 12H), 2,55 (s, 3H), 6,94 (t, J 55, 1H), 7,61 (s, 1 H), 7,63 (s, 1H)
(xix)	2-etilo -4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (551 mg, 73%)	2-etil-6-(trifluorometil)piridina (440 mg, 2,50 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,27 g, 5,00 mmol) según el procedimiento típico.	Espectroscopía de masas: m/z 302,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES+); a 0,93min (método A).	(400 MHz, DMSO) $\delta$ : 1,25 (t, 3H, J 8,0), 1,33 (s, 12H), 2,88 (q, 2H, J 8,0), 7,74 (s, 1H), 7,77 (s, 1H).
(xx)	2-ciclopropil -4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (473 mg, 67%)	2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridina (423 mg, 2,25 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,14 g, 4,50 mmol) según el procedimiento típico.	Espectroscopía de masas: m/z 314,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES+); a 1,02min (método A).	(400 MHz, DMSO) $\delta$ : 0,92 - 1,08 (m, 2H), 1,02 - 1,33 (s, 12H), 2,29-2,36 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).
(xxi)	2-(azetidín-1-il)-6-trifluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (68%)	Se calentaron 2-(azetidín-1-il)-6-(trifluorometil)piridina (807 mg, 3,99 mmol) y bis(pinacolato)diboro (2,03 g, 7,98 mmol) a 70°C durante 2,0 horas según el procedimiento típico.	Espectroscopía de masas: m/z 329,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,00 min, 98% (método A).	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1,31 (s, 12H), 2,35 (quint., J 7,5, 2H), 4,03 (t, J 7,5 Hz, 4H), 6,74 (s, 1H), 7,06 (s, 1 H).
(xxii)	2-metil-6-(morfolín-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,09 g, 92%)	Se calentaron 4-(6-metilpiridin-2-il)morfolina (693 mg, 3,89 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,97 g, 7,78 mmol) a 70°C durante 4,0 horas según el procedimiento típico	Espectroscopía de masas: m/z 305,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,02 min, ~80% (método A). Rf de CCF: 0,3 (DCM/MeOH, 1:9 (NH <sub>3</sub> al 5%))	
xxiii)	2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-trifluorometilpiridina (2,6 g, 68%).	bis(pinacolato)diboro (1,99 g, 7,9 mmol) y 2-trifluorometil-6-cloropiridina (2,2 g, 12,1 mmol)	Pureza por HPLC: 95,87% (273 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 308,1 [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) $\delta$ : 1,31 (s, 12 H), 7,88 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

## Ejemplo 1



Los compuestos del ejemplo 1 que están marcados con un asterisco son compuestos de referencia.

Procedimiento general para la preparación de 5,6-Biaril-3-amino-1,2,4-triazinas

5 Se trató una disolución del intermedio D, un derivado de 6-halo-5-aryl-1,2,4-triazin-3-amina, (0,80 mmol) en dioxano (2 mL) con un ácido arilborónico (0,92 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,23 g, 1,67 mmol). Se diluyó la mezcla resultante con agua (1,0 mL), desgasificó, se trató con tetrakis trifenilfosfina paladio (0,05 g, 0,04 mmol) y se agitó a 150 °C durante 2,25 h con monitorización por CCF (hexano/acetato de etilo, 5:5). Una vez que se completó la reacción, se diluyó la mezcla con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL); Entonces se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto en bruto, el producto A, se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida o HPLC preparatoria.

\* (i) 5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-amina (86,0 mg, 42%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,21 g, 0,8 mmol) y ácido fenil borónico (0,11 g, 0,92 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 99,6% (261 nm)

15 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 249,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  RMN: (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5,49 (s, 2H), 7,30-7,37 (m, 5H), 7,40-7,43 (m, 3H), 7,45-7,46 (m, 1 H), 7,47-7,51 (m, 1 H).

\* (ii) 6-(3-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

20 Se preparó 6-(3-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (106 mg, 47%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,21 g, 0,8 mmol) y ácido 3-metoxifenil borónico (0,137 g, 0,90 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 99,58% (223 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 278,9  $[M+H]^+$ .

25  $^1H$  RMN: (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,72 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,88-6,94 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,40 (m, 1 H), 7,44 (m, 2H).

\* (iii) 6-(4-fluorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

30 Se preparó 6-(4-fluorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (99 mg, 46%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,21 g, 0,80 mmol) y ácido 4-fluorofenil borónico (0,112 g, 0,80 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 99,93% (261 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 267,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  RMN: (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5,49 (s, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 5H).

\* (iv) 6-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (57 mg, 22%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,21 g, 0,80 mmol) y ácido 5-cloro-2-metoxifenilborónico (0,15 g, 0,80 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 98,73% (229 nm)

5 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 312,9 [M]<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,16 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,66 (d, 1H).

\* (v) 6-(2-clorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

10 Se preparó 6-(2-clorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (103 mg, 45%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,21 g, 0,80 mmol) y ácido 2-clorofenilborónico (0,125 g, 0,80 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 99,27% (245 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 282,9 [M]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,62 (s, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 4H) 7,43-7,45 (m, 2H), 7,52 (m, 1H).

15 \* (vi) 6-(3-clorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3-clorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (110 mg, 49%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,21 g, 0,80 mmol) y ácido 3-clorofenilborónico (0,12 g, 0,80 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 93,7% (261 nm)

20 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 282,9 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,50 (s, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 3H) 7,42-7,47 (m, 3H), 7,53 (s, 1H).

\* (vii) 6-(4-clorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

25 Se preparó 6-(4-clorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (125 mg, 56%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,21 g, 0,80 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (0,12 g, 0,80 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 97,7% (264 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 282,9 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,46 (s, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,35-7,38 (m, 5H) 7,42-7,46 (m, 2H).

\* (viii) 6-(furan-2-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

30 Se preparó 6-(furan-2-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (100 mg, 35%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,3 g, 1,19 mmol) y ácido 2-furanborónico (0,16 g, 1,428 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 95,03 % (290 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 239,0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,58 (s, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,55 (m, 1H) 7,40-7,47 (m, 3H), 7,47-7,59 (m, 3H).

35 \* (ix) 5-fenil-6-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 5-fenil-6-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (120 mg, 31%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,30 g, 1,19 mmol) y ácido 3-trifluorometilfenilborónico (0,25 g, 1,30 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 99,4 % (262 nm)

5 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 316,9 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,36 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,51 (s, 2H) 7,56 (m, 1H), 7,63 (m, 3H).

\* (x) 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

10 Se preparó 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (149 mg, 37%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,30 g, 1,19 mmol) y ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilborónico (0,27 g, 1,30 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 94,3 % (265 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 335,0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,36 (m, 4H), 7,45 (m, 3H), 7,61 (s, 2H) 7,64 (d, 1 H).

\* (xi) 5-fenil-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

15 Se preparó 5-fenil-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (131 mg, 37%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,30 g, 1,19 mmol) y ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico (0,23 g, 1,30 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 99,6 % (262 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 303,0 [M+H]<sup>+</sup>, (ESI negativo) 301,2 [M-H]<sup>-</sup>

20 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,24 (t, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,56 (s, 2H).

\* (xii) 6-(3,5-difluorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3,5-difluorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (160 mg, 47%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,30 g, 1,19 mmol) y ácido 3,5-difluorofenilborónico (0,20 g, 1,30 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

25 Pureza por HPLC: 99,3 % (262 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 284,9 [M+H]<sup>+</sup>, (ESI negativo) 283,1 [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 6,99 (d, 2H), 7,12 (t, 1 H), 7,40 (m, 5H) 7,56 (s, 2H).

\* (xiii) 6-(3,5-diclorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

30 Se preparó 6-(3,5-diclorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (130 mg, 34%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,30 g, 1,19 mmol) y ácido 3,5-diclorofenilborónico (0,42 g, 2,19 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 90% (245 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 316,9 [M+H]<sup>+</sup>, (ESI negativo) 315,1 [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,55 (s, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,38 (m, 2H) 7,49 (m, 3H).

35 \* (xiv) 6-(5-cloropiridin-3-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina



## ES 2 579 949 T3

Se preparó 6-(5-cloropiridin-3-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (35 mg, 10%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,30 g, 1,19 mmol) y ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico (0,20 g, 1,30 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 98,9% (262 nm)

5 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 283,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,38 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,87 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).

\* (xv) 6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

10 Se preparó 6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (140 mg, 29%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,40 g, 1,59 mmol) y ácido 3-cloro-4-fluorofenil borónico (0,33 g, 1,91 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 93,7% (261 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 300,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,49 (s, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,60 (dd, 1H).

\* (xvi) 6-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

15 Se preparó 6-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (36 mg, 9%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,30 g, 1,19 mmol) y ácido 3-cloro-5-metoxifenilborónico (0,27 g, 1,43 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 99% (254 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 312,9 [M+H]<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 3,63 (s, 3H), 6,78 (m, 1 H), 6,94 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 5H), 7,49 (bs, 2H).

\* (xvii) 6-(3-fluoro-5-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3-fluoro-5-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (193 mg, 32%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,50 g, 1,99 mmol) y ácido 3-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,37 g, 2,19 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

25 Pureza por HPLC: 99,6% (263 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 296,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,69 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,78 (s, 1 H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (m, 3H).

\* (xviii) 6-(1H-indol-6-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

30 Se preparó 6-(1H-indol-6-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (107 mg, 23%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,4 g, 1,59 mmol) y ácido indol-6-borónico (0,256 g, 1,59 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 97,75% (222 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 288,0 [M+H]<sup>+</sup>

35 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 6,38 (m, 1H), 6,89 (dd, 1 H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,42-7,62 (m, 5H), 11,12 (s, 1H).

\* (xix) 6-(3-bromofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3-bromofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (218 mg, 52%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,4 g, 1,59 mmol) y ácido 3-bromofenilborónico (0,32 g, 1,59 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 95,65% (262 nm)

5 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 326,9 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,61 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,69 (t, 1 H).

\* (xx) 6-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

10 Se preparó 6-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (52 mg, 54%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (75 mg, 0,299 mmol) y ácido 3,4-diclorofenilborónico (65,5 mg, 0,344 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 99,2% (254nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 317,1/319,1/321,1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,24 (dd, 1H), 7,35-7,47 (m, 5H), 7,53 (bs, 2H), 7,57 (m, 1 H), 7,63 (d, 1 H).

\* (xxi) 6-(3-fluorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

15 Se preparó 6-(3-fluorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (49 mg, 62%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (75 mg, 0,299 mmol) y ácido 3-fluorofenilborónico (48,1 mg, 0,344 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 100% (254nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 267,1 (M+H)<sup>+</sup>

20 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,10-7,20 (m, 3H), 7,31-7,44 (m, 6H), 7,45 (bs, 2H).

\* (xxii) 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (54 mg, 62%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (75 mg, 0,299 mmol) y ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilborónico (57,0 mg, 0,344 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

25 Pureza por HPLC: 100% (254nm)

Espectroscopía de masas: 293,2 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 6,05 (s, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,83 (m, 1 H), 6,87 (m, 1H), 7,32 (bs, 2H), 7,35-7,43 (m, 5H).

\* (xxiii) 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)benzonitrilo

30 Se preparó 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)benzonitrilo (20 mg, 25%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (75 mg, 0,299 mmol) y ácido 3-cianofenilborónico (50,5 mg, 0,344 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 96,0% (254nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 274,2 (M+H)<sup>+</sup>

35 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,30-7,35 (m, 4H), 7,52 (m, 1 H), 7,52 (m, 1H), 7,54 (bs, 2H), 7,63 (m, 1 H), 7,82 (m, 2H).

\* (xxiv) 6-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (55 mg, 60%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (75 mg, 0,299 mmol) y ácido 3,5-dimetoxifenilborónico (62,5 mg, 0,344 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 100% (254nm)

5 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 309,2 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, d6-DMSO) δ: 3,70 (s, 6H), 6,54 (m, 3H), 7,42-7,54 (m, 7H).

\* (xxv) 6-(3,5-dimetilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

10 Se preparó 6-(3,5-dimetilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (54 mg, 65%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (75 mg, 0,299 mmol) y ácido 3,5-dimetilfenilborónico (51,5 mg, 0,344 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 100% (254nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 277,2 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, d6-DMSO) δ: 2,06 (s, 6H), 6,82 (m, 3H), 7,18-7,27 (m, 7H).

\* (xxvi) 6-(3,4-dimetilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

15 Se preparó 6-(3,4-dimetilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (55 mg, 67%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (75 mg, 0,299 mmol) y ácido 3,4-dimetilfenilborónico (51,5 mg, 0,344 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 100% (254nm)

20 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 277,2 (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, d6-DMSO) δ: 2,15 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 6,88 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,32 (bs, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,87-7,42 (m, 3H).

\* (xxvii) 6-[3-(dimetilamino)fenil]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-[3-(dimetilamino)fenil]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (53 mg, 60%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (75 mg, 0,299 mmol) y ácido 3-(dimetilamino)fenilborónico (56,7 mg, 0,344 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

25 Pureza por HPLC: 98,3% (254nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 292,2 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, d6-DMSO) δ: 2,77 (s, 6H), 6,58 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 7,09 (m, 1 H), 7,32 (bs, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,40 (m, 3H).

\* (xxviii) *N*-[3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)fenil]acetamida

30 Se preparó *N*-[3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)fenil]acetamida (59 mg, 62%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (75 mg, 0,299 mmol) y ácido 3-acetamidofenilborónico (61,5 mg, 0,344 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 100% (254nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 306,2 (M+H)<sup>+</sup>

35 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, d6-DMSO) δ: 1,95 (s, 3H), 6,70 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 6H), 7,52 (m, 2H), 7,64 (m, 1 H), 9,89 (s, 1H).

\* (xxix) *N*-[3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)fenil]metanosulfonamida

## ES 2 579 949 T3

Se preparó *N*-[3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)fenil]metanosulfonamida (42 mg, 41%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (75 mg, 0,299 mmol) y *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida (102 mg, 0,344 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 100% (254nm)

5 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 342,2 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 2,79 (s, 3H), 7,02 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,35-7,48 (m, 7H), 9,78 (s, 1H).

\* (xxx) 6-(3-clorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

10 Se preparó 6-(3-clorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (23 mg, 15%) a partir de 6-bromo-5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (0,13 g, 0,40 mmol) y ácido 3-clorofenilborónico (0,07g, 0,40 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 98,7% (260 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 318,9 [M+H]<sup>+</sup>, 317,1 [M-H]<sup>-</sup>.

15 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,64 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,54 (m, 1H).

\* (xxxii) 6-(3-clorofenil)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3-clorofenil)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (18 mg 9%) a partir de 6-bromo-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (0,18 g, 0,60 mmol) y ácido 3-clorofenilborónico (0,10 g, 0,60 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

20 Pureza por HPLC: 88% (258 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 313,0 [M+H]<sup>+</sup>, 311,1 [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,72 (s, 3H), 6,53 (s, 2H), 7,04 (m, 3H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,49 (s, 1H).

\* (xxxiii) 6-(3-clorofenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

25 Se preparó 6-(3-clorofenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (65,0 mg, 19%) a partir de 6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (0,30 g, 1,11 mmol) y ácido 3-clorofenilborónico (0,19 g, 1,23 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 98% (261 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 300,9 [M+H]<sup>+</sup>.

30 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,47 (s, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 3H), 7,33 (m, 1 H), 7,47 (m, 2H), 7,53 (m, 1H).

\* (xxxiiii) 6-(2-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(2-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (108 mg, 48%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,21 g, 0,80 mmol) y ácido 2-metoxifenilborónico (0,137 g, 0,90 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

35 Pureza por HPLC: 99,28% (223 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 278,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,20 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 6,70 (t, 1H) 7,10 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H).

\* (xxxiv) 6-(3-trifluorometoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3-trifluorometoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (170 mg, 25%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,50 g, 1,99 mmol) y ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (0,44 g, 2..13 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

5 Pureza por HPLC: 99% (262 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 332,9 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,46 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,25 (m, 1H) 7,36 (m, 3H), 7,43 (t, 4H).

\* (xxxv) 6-(1-benzofuran-5-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

10 Se preparó 6-(1-benzofuran-5-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (225 mg, 47%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,50 g, 1,99 mmol) y ácido benzofuran-5 borónico (0,32 g, 1,99 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 99,61 % (245 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 288,9 [M+H]<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 6,92 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,36 (m, 5H), 7,52 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,98 (d, 1H).

\* (xxxvi) 5-fenil-6-[3-(propan-2-il)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 5-fenil-6-[3-(propan-2-il)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (110 mg, 33%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,3 g, 1,19 mmol) y ácido 3-isopropilfenilborónico (0,215 g, 1,31 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

20 Pureza por HPLC: 99,78 % (262 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 291,0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,09 (d, 6H), 2,79 (m, 1 H), 5,48 (bs, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,44 (m, 3H).

\* (xxxvii)-6-(3,5-diclorofenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

25 Se preparó 6-(3,5-diclorofenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (0,11 g, 17,6%) a partir de 6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (0,5 g, 1,18 mmol) y ácido 3,5-diclorofenilborónico (0,47 mg, 2,4 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 97,46% (225 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 334,9 [M]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,24 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,58 (m, 3H).

30 \* (xxxviii) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-(propan-2-iloxi)fenol

Se preparó 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-(propan-2-iloxi)fenol (0,450 g, 18 %) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (1,9 g, 7,52 mmol) y éster pinacólico del ácido 3-isopropoxi-4-hidroxifenilborónico (2,5 g, 9,02 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 94,14% (290 nm)

35 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 323,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI negativo) 321,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 1,04 (d, 6H), 4,20 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,26 (bs, 2H), 7,32-7,44 (m, 5H), 9,01 (s, 1H).

ES 2 579 949 T3

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando el procedimiento general descrito en el ejemplo 1, haciendo reaccionar los materiales de partida correspondientes a 140°C durante 1 hora.

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(xxxix) *	6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (50,2 mg, 0,131 mmol, 36,4 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico (106 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 385,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 383,5 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,89 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,35 - 7,43 (m, 4H), 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,94 (s, 2H), 8,06 (s, 1H).
(xl) *	4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-metoxifenol (42,5 mg, 0,139 mmol, 38,7 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y -metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (103 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 295,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 293,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 2,70 min, 96,0% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,55 (s, 3H), 6,65 - 6,76 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,33 - 7,45 (m, 5H), 9,18 (s, 1H).
(xli) *	4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilfenol (41,3 mg, 0,141 mmol, 39,4 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (102 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 293,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 251,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,57 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,06 (s, 6H), 6,87 (s, 2H), 7,31 - 7,64 (m, 7H), 8,46 (s, 1H).
(xlii) *	4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-clorofenol (26,8 mg, 0,085 mmol, 23,78 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-cloro-4-hidroxifenilborónico (64,9 mg, 0,376 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 299,2/301,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 297,4/299,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 2,15 min, 97,1% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 6,87 (d, J 8,4, 1H), 7,03 (dd, J 8,4, 2,2, 1H), 7,31 (d, J 2,2, 1H), 7,33 - 7,47 (m, 7H), 10,38 (s, 1H).
(xliii)	6-(2-cloropiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (22,5 mg, 0,079 mmol, 22,12%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico (59,2 mg, 0,376 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 284,1/286,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 282,3/284,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,55 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,28 (dd, J 5,2, 1,5, 1H), 7,38 - 7,53 (m, 6H), 7,74 (s, 2H), 8,33 (dd, J 5,2, 0,6, 1H).
(xliv) *	6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (78,8 mg, 0,241 mmol, 67,4 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico (82 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 327,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 325,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,12 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,10 (s, 3H), 7,33-7,48 (m, 5H), 7,50-7,68 (m, 4H), 7,83-7,91 (m, 2H).
(xlv) *	6-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (52 mg, 0,147 mmol, 41,1 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3,5-dicloro-4-metoxifenilborónico (83 mg, 0,376 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (2CI) 347,2/349,2/351,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 345,3/347,3/349,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,57 min, 91,0% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,83 (s, 3H), 7,37-7,50 (m, 7H), 7,55 (s, 2H).
(xlvi) *	6-(4-metoxi-3-	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-	Espectroscopía de	(400 MHz,

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
	(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (53,4 mg, 0,154 mmol, 51,6 %)	amina (75 mg, 0,299 mmol) y ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)fenilborónico (76 mg, 0,344 mmol)	masas: m/z 347,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 345,4 (ES <sup>-</sup> ), a 4,25 min, 100% (método B).	DMSO δ: 3,88 (s, 3H), 7,21 (d, J 8,6, 1H), 7,33-(M-H) <sup>-</sup> 7,50 (m, 7H), 7,51-7,59 (m, 2H).
(xlvii) *	6-(3-cloro-5-(dimetilamino)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (68,3 mg, 0,204 mmol, 57,0 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 3-cloro-N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (106 mg, 0,376 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 326,3/328,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 324,4/326,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,53 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,75 (s, 6H), 6,47-6,53 (m, 1H), 6,61-6,68 (m, 2H), 7,30-7,54 (m, 7H).
(xlviii) *	3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-(trifluorometil)benzocitrilo (47,5 mg, 0,137 mmol, 38,2 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)benzocitrilo (122 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 342,9 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 341,0 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,25 min, 98,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,36 - 7,42 (m, 4H), 7,43 - 7,51 (m, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,31 (s, 1H).
(xlix) *	4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzocitrilo (72,4 mg, 0,233 mmol, 65,0 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzocitrilo (106 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 302,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 300,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,14 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,37 (s, 6H), 7,22 (s, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 4H), 7,43 - 7,49 (m, 1H), 7,57 (s, 2H).
(l) *	6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (42,5 mg, 0,117 mmol, 32,6 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (115 mg, 0,376 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 351,9 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 350,0 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,80 min, 96,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,35 - 7,43 (m, 4H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).
(li) *	6-(3-cloro-5-metilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (65,1 mg, 0,219 mmol, 61,2 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-cloro-5-metilfenilborónico (64,1 mg, 0,376 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 297,1/299,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 295,3/297,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,55 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,24 (s, 3H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,33-7,57 (m, 7H).
(lii) *	6-(3-(metiltio)-5-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (66 mg, 0,181 mmol, 50,5 %)	A partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-(metiltio)-5-(trifluorometil)fenilborónico (97 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 363,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 361,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,75 min, 99,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,33 (s, 3H), 7,35-7,43 (m, 6H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,49 (s, 1H).
(liii) *	6-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (62,9	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-metoxi-5-	Espectroscopía de masas: m/z 347,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 345,4	(400 MHz, DMSO) δ: 3,71 (s, 3H), 7,14-

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
	mg, 0,179 mmol, 49,9 %)	(trifluorometil)fenilborónico (91 mg, 0,412 mmol)	(M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,52 min, 99,5% (método B).	7,22 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 4H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,55 (s, 2H).
(liv) *	6-(3-etoxi-5-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (76,4 mg, 0,211 mmol, 58,8 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-etoxi-5-(trifluorometil)fenilborónico (96 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 361,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 359,5 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,74 min, 99,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,23 (t, J 7,0, 3H), 3,97 (q, J 7,0, 2H), 7,12 - 7,15 (m, 1H), 7,15 - 7,17 (m, 1H), 7,18 - 7,21 (m, 1H), 7,34 - 7,48 (m, 5H), 7,54 (s, 2H).
(lv) *	6-(3-terc-butil-5-metilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (80 mg, 0,249 mmol, 69,5 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y con ácido 8-terc-butil-5-metilfenilborónico (79 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 319,5 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 317,5 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,99 min, 99,1% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,03 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 6,80 - 6,85 (m, 1H), 7,11 - 7,15 (m, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 7H).
(lvi)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (52,5 mg, 0,170 mmol, 47,3 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (100 mg, 0,394 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 298,1/300,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 296,3/298,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,73 min, 99,6% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,39 (s, 3H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 4H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,71 (s, 2H).
(lvii) *	4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-clorobenzonitrilo. (29 mg, 0,092 mmol, 25,7 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-cloro-4-cianofenilborónico (71,5 mg, 0,394 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 308,1/310,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 306,3/308,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,02 min, 97,9% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,36 - 7,44 (m, 5H), 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,73 (d, J 1,3, 1H), 7,91 (d, J 8,2, 1H).
(lviii) *	6-(3-etilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (70 mg, 0,252 mmol, 70,3 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-etilfenilborónico (61,8 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 277,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 275,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,49 min, 99,5% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,51 (q, J 7,6, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 3H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 7H).
(lix)	6-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (61,6 mg, 0,176 mmol, 49,2 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (125 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 348,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 346,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,47 min, 99,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,86 (s, 3H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,34 (d, j 1,1, 1H), 7,38-7,46 (m, 4H), 7,46-7,52 (m, 1H),



ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
				7,75 (s, 2H).
(Ix) *	6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (41 mg, 0,116 mmol, 32,3 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (125 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 347,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 345,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,72 min, 97,7% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,32 (s, 3H), 6,85-6,91 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 5H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,51 (s, 2H).
(Ixi) *	6-(3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-(trifluoroetil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (76 mg, 0,194 mmol, 54,2 %)	A partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-(trifluoroetil)fenilborónico (108 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 389,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 387,5 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,32 min, 95,3% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,92 (s, 4H), 5,81 (s, 1H), 7,34 - 7,41 (m, 4H), 7,41 - 7,48 (m, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,73 (s, 1H).
(Ixi) *	5-fenil-6-(3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (86 mg, 0,246 mmol, 68,6 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-(2,2,2-trifluoroetil)fenilborónico (91 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 347,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 345,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,30 min, 99,0% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 4,69 (q, J 8,9, 2H), 6,87 - 6,93 (m, 1H), 7,02 (ddd, J 8,3, 2,7, 0,8, 1H), 7,07 - 7,12 (m, 1H), 7,25 (t, J 8,0, 1H), 7,31 - 7,52 (m, 7H).
(Ixi) *	6-(3-(metoximetil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (76 mg, 0,256 mmol, 71,4 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-(metoximetil)fenilborónico (68,4 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 293,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 291,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,85 min, 98,5% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,16 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 7,16 - 7,22 (m, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 3H), 7,36 - 7,49 (m, 5H).
(Ixiv) *	5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,177 mmol, 49,2 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (97 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 280,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 278,2 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 2,73 min, 98,6% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,44 (s, 3H), 6,23 (d, J 9,4, 1H), 7,03 (dd, J 9,4, 2,6, 1H), 7,33-7,50 (m, 5H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,97 (d, J 2,5, 1H).
(Ixv) *	6-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (79 mg, 0,239 mmol, 66,6 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-metil-5-(trifluorometil)fenilborónico (84 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 331,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 329,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,62 min, 99,8% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,33 (s, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,34 - 7,41 (m, 4H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 4H).

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(Ixxvi)	6-(2-metoxipiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (39 mg, 39%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (97 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 280,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 278,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,60 min, 99,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,81 (s, 3H), 6,75 (dd, J 1,4, 0,7, 1H), 6,88 (dd, J 5,3, 1,5, 1H), 7,34 - 7,51 (m, 5H), 7,61 (s, 2H), 8,08 (dd, J 5,3, 0,7; 1H).
(Ixxvii) *	1-(3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)fenil)etanona (71 mg, 0,243 mmol, 67,8 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-acetilfenilborónico (67,6 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 291,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 289,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,62 min, 99,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,46 (s, 3H), 7,32-7,52 (m, 8H), 7-52-7,57 (m, 1H), 7,87-7,93 (m, 1H), 7,93-7,98 (m, 1H).
(Ixxviii) *	4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)benzamida (73 mg, 0,243 mmol, 67,7 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 4-carbamoilfenilborónico (68,0 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 292,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 290,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 2,93 min, 96,9% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,31 - 7,46 (m, 8H), 7,48 (s, 2H), 7,81 (d, J 8,5, 2H), 7,98 (s, 1H).
(Ixxix) *	6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (83 mg, 0,244 mmol, 68,0 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (120 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 335,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 333,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,42 min, 98,2% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,32 - 7,51 (m, 6H), 7,55 (s, 2H), 7-63-7,68 (m, 1H), 7,70 (dd, J 7,0, 2,1, 1H).
(Ixxx) *	6-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (72 mg, 0,257 mmol, 71,7 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 4-fluoro-3-metilfenilborónico (63,5 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 281,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 279,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,32 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,19 (s, 3H), 7,00-7,09 (m, 2H), 7,32-7,46 (m, 8H).
(Ixxxi) *	6-(3-bromo-5-clorofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (30 mg, 0,083 mmol, 23,14 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2-(3-bromo-5-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (116 mg, 0,366 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (Br) 361,2/363,1 /365,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 359,3/361. 3/363,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 5,07 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,36 - 7,38 (m, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 4H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,69 (t, J 1,9, 1H).
(Ixxii) *	6-(naftalen-2-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (83 mg, 0,278 mmol, 77 %)	A partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido naftalen-2-ilborónico (70,9 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 299,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,67 min, 99,8% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,37 - 7,48 (m, 5H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,81 (d, J 8,7, 1H), 7,83 - 7,92 (m, 2H), 8,02 (s, 1H).
(Ixxiii) *	5-fenil-6-m-tolil-1,2,4-triazin-3-amina (73,4 mg, 0,278 mmol,	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido	Espectroscopía de masas: m/z 263,2	(400 MHz, DMSO) δ: 2,26

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
	78 %)	m-tolilborónico (56,0 mg, 0,412 mmol)	(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 261,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,43 min, 99,4% (método B).	(s, 3H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,30 - 7,45 (m, 7H).
(lxxiv) *	5-fenil-6-(piridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (16 mg, 0,064 mmol, 17,78 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (50,7 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 250,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 248,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,34 min, 99,3% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,32 (dd, J 4,4, 1,7, 2H), 7,34 - 7,43 (m, 4H), 7,43 - 7,50 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 8,51 (dd, J 4,5, 1,6, 2H).
(lxxv) *	4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)fenol (21 mg, 0,078 mmol, 21,81 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (91 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 265,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 263,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 2,77 min, 98,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 6,69 (d, J 8,7, 2H), 7,12 (d, J 8,6, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,31-7,44 (m, 5H), 9,59 (s, 1H).
(lxxvi)	6-(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (61 mg, 0,196 mmol, 54,8 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2,6-dimetoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (109 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 310,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 308,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,27 min, 99,6% (método B):	(400 MHz, DMSO) δ: 3,79 (s, 6H), 6,29 (s, 2H), 7,35 - 7,49 (m, 5H), 7,58 (s, 2H).
(lxxvii)	6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (44 mg, 0,154 mmol, 42,8 %)	A partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (96 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 278,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 276,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,77 min, 96,8% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,33 (s, 6H), 6,97 (s, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 4H), 7,43 - 7,50 (m, 1H), 7,58 (s, 2H).
(lxxviii)	5-fenil-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (31 mg, 0,098 mmol, 27,3 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-ilborónico (79 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 318,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 316,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,03 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,37 - 7,45 (m, 4H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,63 (dd, J 5,0, 1,2, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 8,70 (d, J 5,1, 1H).
(lxxix)	6-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (61 mg, 0,206 mmol, 57,3 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (101 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 290,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 288,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,92 min, 97,5% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 0,76 - 0,83 (m, 2H), 0,87 - 0,93 (m, 2H), 1,96 - 2,06 (m, 1H), 6,97 (dd, J 5,1, 1,7, 1H), 7,25 (dd, J 1,6, 0,8, 1H), 7,35 - 7,44 (m, 4H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,60 (s,

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
				2H), 8,28 (dd, J 5,1. 0,6, 1H).
(lxxx) *	5-fenil-6-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (85 mg, 0,269 mmol, 75 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (110 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 311,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 309,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,40 min, 98,2% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,01 (s, 6H), 1,16 (s, 6H), 2,28 (d, J 1,3, 2H), 5,46 (t, J 1,4, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 3H), 7,56 - 7,61 (m, 2H).
(lxxxi) *	6-(5-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (10 mg, 0,031 mmol, 8,64 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 5-cloro-2-fluoro-3-metilfenilborónico (78 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (Cl) 315,8/317,8 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,67 min, 97,5% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,07 (d, J 1,9, 3H), 7,33 - 7,47 (m, 6H), 7,50 (dd, J 5,9, 2,8, 1H), 7,60 (s, 2H).
(lxxxii)	6-(2,6-dicloropiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (7 mg, 0,022 mmol, 2,205 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (250 mg, 0,996 mmol) y 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (286 mg, 1,045 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (2 Cl) 318,01320,1 /322,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 316,3/318,2/320,2 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,34 min, 94,8% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,41 - 7,48 (m, 6H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,85 (s, 2H).
(lxxxiii) *	6-(3-bromo-5-(trifluorometoxi)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (23 mg, 0,055 mmol, 16,47 %)	6-yodo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (100 mg, 0,335 mmol) y ácido 3-bromo-5-(trifluorometoxi)fenilborónico (119 mg, 0,419 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (Br) 411,8/413,8 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 410,0/412,0 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 5,15 min, 98,8% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,14 - 7,19 (m, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 4H), 7,42 - 7,49 (m, 1H), 7,57 - 7,66 (m, 2H), 7,63 - 7,66 (m, 1H), 7,67 - 7,70 (m, 1H).
(lxxxiv) *	4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-cloro-6-metoxifenol (72 mg, 0,215 mmol, 28,4 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2-cloro-6-metoxi-4-(4,4, 5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (248 mg, 0,870 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (Cl) 329,0/331,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 327,2/329,0 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 2,61 min, 98,2% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,58 (s, 3H), 6,80 (d, J 2,0, 1H), 6,92 (d, J 2,0, 1H), 7,34 - 7,47 (m, 7H), 9,62 (s, 1H).
(lxxxv) *	6-(3,5-dicloro-4-etoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (81 mg, 0,214 mmol, 59,8 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2-(3,5-dicloro-4-etoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (131 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (2 Cl) 361,8/363,9 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 360,1/362,1 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 5,02 min, 95,6% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,36 (t, J 7,0, 3H), 4,05 (q, J 7,0, 2H), 7,36 - 7,50 (m, 7H), 7,55 (s, 2H).
(lxxxvi) *	6-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (30 mg, 0,089 mmol, 24,78 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (119	Espectroscopía de masas: m/z 333,7 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 331,8 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,80 min, 98,4% (método	(400 MHz, DMSO) δ: 6,66 (s, 2H), 7,32-7,50 (m, 7H), 7,62-7,67 (m,

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
		mg, 0,412 mmol)	B).	1H), 8,01-8,09 (m, 1H).
(lxxxvii) *	4-(3-amino-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzotrilo (70 mg, 0,219 mmol, 65,5 %)	6-bromo-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,334 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzotrilo (99 mg, 0,385 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 320,9 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 319,1 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,37 min, 99,9% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,39 (s, 6H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,64 (s, 2H).
(lxxxviii) *	6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (54 mg, 0,141 mmol, 42,1%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (118 mg, 0,385 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (Cl) 369,8/371,9 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 368,0/370,0 (M-H)-(ES <sup>-</sup> ), a 4,99 min. 96,1 % (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H).
(lxxxix)	6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (28 mg, 0,090 mmol, 26,9 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (92 mg, 0,385 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (Cl) 302,8/304,8 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 301,0/303,0 (M-H)-(ES <sup>-</sup> ), a 3,87 min, 97,1% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,16 - 7,23 (m, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 3H), 1,41 - 7,48 (m, 1H), 7,49 (dd. J 1,5, 0,7, 1H), 7,80 (s, 2H), 8,35 (dd. J 5,2, 0,7. 1H).
(xc)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (54 mg, 0,171 mmol, 51,1 %)	6-bromo-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,334 mmol) y 2-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (98 mg, 0,385 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (Cl) 316,6/318,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 314,8/316,8 (M-H)-(ES <sup>-</sup> ), a 4,05 min, 99,9% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,40 (s, 3H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,78 (s, 2H).
(xci) *	4-(3-amino-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzotrilo (66 mg, 0,206 mmol, 61,7 %)	6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,334 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzotrilo (99 mg, 0,385 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 320,7 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 318,9 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,40 min, 99,8% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,39 (s, 6H), 7,19-7,28 (m, 4H), 7,46 (dd, J 8,8, 5,5, 2H), 7,59 (s, 2H).
(xcii) *	6-(3-cloro-5-propoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (71 mg, 0,202 mmol, 56,3 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2-(3-cloro-5-propoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (106 mg, 0,358 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (Cl) 341,6/343,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 339,8/341,8 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 5,14 min, 96,9% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 0,88 (t, J 7,4, 3H), 1,52 - 1,64 (m, 2H), 3,80 (t, J 6,6, 2H), 6,75 - 6,80 (m, 1H), 6,94 - 6,99 (m, 2H), 7,35 - 7,47 (m, 5H),

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
				7,50 (s, 2H).
(xciii) *	6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (65 mg, 0,169 mmol, 50,5 %)	6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,334 mmol) y 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (118 mg, 0,385 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 369,4/371,5 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 367,7/369,7 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 5,03 min, 95,8% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,25 (t, J 8,9, 2H), 7,47 (dd, J 8,8, 5,5, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).
(xciv)	6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (14 mg, 0,046 mmol, 13,76 %)	6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,334 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (92 mg, 0,385 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 302,7/304,7 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 300,9/302,9 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,90 min, 99,2% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,21 - 7,33 (m, 3H), 7,44 - 7,53 (m, 3H), 7,75 (s, 2H), 8,35 (d, J 5,1, 1H).
(xcv)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (37 mg, 0,117 mmol, 34,9 %)	6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,334 mmol) y 2-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (98 mg, 0,385 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 316,7/318,7 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 314,9/316,9 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,05 min, 99,5% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,40 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 3H), 7,48 (dd, J 8,9, 5,5, 2H), 7,72 (s, 2H).
(xcvi) *	4-(3-amino-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzonitrilo (61 mg, 0,181 mmol, 57,4%)	6-bromo-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,315 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (81 mg, 0,315 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 336,6/338,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 334,8/336,8 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,67 min, 99,6% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,40 (s, 6H), 7,25 (s, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,61 (s, 2H).
(xcvii) *	6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (62,5 mg, 0,157 mmol, 49,7 %)	6-bromo-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,315 mmol) y 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (111 mg, 0,362 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (2 CI) 385,3/387,4 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 383,5/385,5 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 5,25 min, 96,6% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,40 - 7,51 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).
(xcviii)	5-(4-clorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (12,7 mg, 0,039 mmol, 12,44 %)	6-bromo-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,315 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (87 mg, 0,362 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (2 CI) 318,6/320,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 316,8/318,8 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,22 min, 98,2% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,27 (dd, J 5,2, 1,5, 1H), 7,41 - 7,54 (m, 5H), 7,77 (s, 2H), 8,35 (dd, J 5,2, 0,6, 1H).
(xcix)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (46,1 mg, 0,138 mmol, 43,9 %)	6-bromo-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,315 mmol) y 2-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (92 mg, 0,362 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (2 CI) 332,5/334,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 330,8/332,7 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,37 min, 99,6% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,41 (s, 3H), 7,14 - 7,18 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,42-7,54 (m, 4H), 7,74 (s, 2H).
(c) *	4-(3-amino-5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzonitrilo (64,3 mg, 0,190 mmol, 60,3 %)	6-bromo-5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,315 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 336,6/338,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 334,8/336,8	(400 MHz, DMSO) δ: 2,40 (s, 6H), 7,20 (ddd, J 7,8,

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
		(81 mg, 0,315 mmol)	(M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,59 min, 99,3% (método B).	1,6, 1,0, 1H), 7,36 (t <i>aparente</i> , J 7,9, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,53 (ddd, J 8,0, 2,2, 1,0, 1H), 7,59 (t <i>aparente</i> , J 1,7, 1H), 7,64 (s, 2H).
(ci) *	6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (67,6 mg, 0,169 mmol, 53,7 %)	6-bromo-5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,315 mmol) y 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (111 mg, 0,362 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (2 Cl) 385,3/387,4 (M <sup>+</sup> H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 383,5/385,6 (M-H)(ES <sup>-</sup> ), a 5,20 min, 96,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,39 (td <i>aparente</i> , J 7,8, 0,6, 1H). 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,75 - 7,79 (m, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 1H).
(cii)	5-(3-clorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (32,4 mg, 0,101 mmol, 32,0 %)	6-bromo-5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,315 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (87 mg, 0,362 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (2Cl) 318,6/320,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 316,8/318,8 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,17 min, 99,0% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,31 (dd, J 5,2, 1,5, 1H), 7,40 (t <i>aparente</i> , J 11,9, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,80 (s, 2H), 8,36 (dd, J 5,2, 0,6, 1H).
(ciii)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (51,3 mg, 0,154 mmol, 49,0 %)	6-bromo-5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,315 mmol) y 2-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (92 mg, 0,362 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (2 Cl) 332,5/334,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 330,8/332,7 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,30 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,41 (s, 3H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,26 (ddd, J 7,8, 1,6, 1,1, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,41 (t <i>aparente</i> , J 7,9, 1H), 7,57 (ddd, J 8,0, 2,2, 1,0, 1H), 7,60 (t <i>aparente</i> , J 1,7, 1H), 7,78 (s, 2H).
(civ) *	4-(3-amino-6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-triazin-5-il)benzonitrilo (64,7 mg, 0,171 mmol, 52,5 %)	4-(3-amino-6-bromo-1,2,4-triazin-5-il)benzonitrilo (90 mg, 0,326 mmol) y 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (115 mg, 0,375 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (Cl) 376,4/378,4 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 374,6/376,6 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,67 min, 99,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,54-7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 7,65 - 7,81 (m, 3H), 7,83 - 7,87 (m, 1H), 7,87-7,93 (m,

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
				2H).
(cv)	4-(3-amino-6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzocitrilo (30,5 mg, 0,093 mmol, 28,6 %)	4-(3-amino-6-bromo-1,2,4-triazin-5-il)benzocitrilo (90 mg, 0,326 mmol) y 2-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (95 mg, 0,375 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (Cl) 323,6/325,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 321,8/323,8 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,65 min, 98,6% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,40 (s, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,88-7,94 (m, 2H).
(cvi) *	4-(3-amino-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzocitrilo (57 mg, 52%)	6-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,297 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzocitrilo (88 mg, 0,341 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 354, 356(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 352, 354(M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,72min, 95% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ : 2,41 (s, 6H), 7,11-7,19 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,34 - 7,38 (m, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,70 (s, 2H).
(cvii)	5-(3-cloro-5-fluorofenil)-6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (18 mg, 16%)	6-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,297 mmol) y ácido 2-cloro-6-metilpiridin-4-ilborónico (58,4 mg, 0,341 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 350, 352 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 348, 350 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,2min, 95% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,42 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,84 (s, 2H).
(cviii) *	6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (28 mg, 22%)	6-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,297 mmol) y 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (105 mg, 0,341 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 403, 405 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 401, 403 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> a 5,28min, 93% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,22 (ddd, J 9,3, 2,4, 1,4, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 2H), 7,76 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).
(cix) *	6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (54 mg, 43%)	6-bromo-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,314 mmol) y 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (96 mg, 0,314 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 387, 389 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 385, 387 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 5,09min, 96% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,08 - 7,20 (m, 2H), 7,42 (tt, J 9,3, 2,4, 1H). 7,58 (s, 1H). 7,66 - 7,86 (m, 3H), 7,89(s, 1H).
(cx)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (29 mg, 27%)	6-bromo-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,314 mmol) y ácido 2-cloro-6-metilpiridin-4-ilborónico (61,8 mg, 0,361 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 334, 336 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 332, 334 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,17min, 98% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,42 (s, 3H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H). 7,44 (tt, J 9,3, 2,4, 1H), 7,82 (s, 2H).
(cxi) *	4-(3-amino-5-(3,5-	6-bromo-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-	Espectroscopía de	(400 MHz,



No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
	difluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzonitrilo (48 mg, 45%)	triazin-3-amina (90 mg, 0,314 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (93 mg, 0,361 mmol)	masas: m/z 338 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 336 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ). a 4,45min, 100% (método B).	DMSO) δ: 2,41 (s, 6H), 7,05-7,14 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,40 (tt, J 9,3, 2,4, 1H), 7,69 (s, 2H).
(cxii) *	4-(3-amino-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzonitrilo (35 mg, 33%)	6-bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,297 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (88 mg, 0,341 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 354, 356 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 352, 354 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ) - a 4,67min, 98% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,41 (s, 6H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,75 (dd, J 7,2, 22, 1 H).
(cxiii)	5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (40 mg, 38%)	6-bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,297 mmol) y ácido 2-cloro-6-metilpiridin-4-ilborónico (61,8 mg, 0,361 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 350, 352 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 348, 350 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ). a 4,39min, 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,42 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 7,46 (t aparente, J 8,9, 1H), 7,66 - 7,91 (m, 3H).
(cxiv)	5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (9 mg, 9%)	6-bromo-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,314 mmol) y ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico (61,8 mg, 0,361 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 336, 338 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 334, 336 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,2min, 98% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,30 (dd, J 5,2, 1,5, 1H), 7,34 (ddd, J 8,6, 4,7, 2,2, 1H), 7,42-7,51 (m, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,75 (dd, J 7,2, 2,1, 1H), 7,82 (s, 2H), 8,37 (dd, J 5,2, 0,6, 1H).
(cxv)	5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 42%)	6-bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,297 mmol) y 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (91 mg, 0,297 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 403, 405 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 401, 403 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 5,22min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,33 (ddd, J 8,6, 4,7, 2,2, 1H), 7,45 (t aparente, J 8,9, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,63 - 7,76 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).
(cxvi) *	4-(3-amino-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzonitrilo (35mg, 33%)	6-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,314 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (93 mg, 0,361 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 338 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 336 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,9min, 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,41 (s, 6H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,54 (ddd, J 11,4, 7,8, 2,1, 1H), 7,65 (s, 2H).

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(cxvii)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (28 mg, 27%)	6-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,314 mmol) y ácido 2-cloro-6-metilpiridin-ilborónico (61,8 mg, 0,361 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 334, 336 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 332, 334 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,15min. 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,41 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,44 - 7,62 (m, 2H), 7,79 (s, 2H).
(cxviii)	6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (10 mg, 10%)	6-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,314 mmol) y ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico (56,7 mg, 0,361 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 320, 322 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 318, 320 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,0min. 96% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,18 - 7,26 (m, 1H), 7,28 (dd, J 5,2, 1,5, 1H), 7,44 - 7,62 (m, 3H), 7,81 (s, 2H), 8,36 (dd, J 5,2, 0,6, 1H).
(cxix) *	6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (16 mg, 13%)	6-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,314 mmol) y 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (96 mg, 0,314 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 387, 389 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 385, 387 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 5,07min. 95% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,17 - 7,26 (m, 1H), 7,43 - 7,57 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,87 (s, 1H).
(cxx)	6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (36 mg, 0,087 mmol, 28,7 %)	6-bromo-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,305 mmol) y 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (107 mg, 0,351 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 395,3/397,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 393,5/395,5 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,93 min. 95,9% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,26 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 7,33 (d, J 8,5, 2H), 7,39 (d, J 8,4, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (s, 1H).
(cxxi)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (23 mg, 0,066 mmol, 21,49 %)	6-bromo-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,305 mmol) y 2-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (89 mg, 0,351 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 342,6/344,5 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 340,8/342,8 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,93 min. 97,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,39 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 7,35 (d, J 8,5, 2H), 7,41 (d, J 8,4, 2H), 7,72 (s, 2H).
(cxxii)	6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (23 mg, 0,078 mmol, 23,19 %)	6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,334 mmol) y ácido 2,6-dimetilpiridin-4-ilborónico (58,1 mg, 0,385 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 296,8 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 295,0 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,85 min. 99,6% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,40 (s, 6H), 7,10 (s, 2H), 7,20 - 7,31 (m, 2H), 7,40 - 7,53 (m, 2H), 7,68 (s, 2H).
(cxxiii)	6-(3-cloro-5-metilfenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (67 mg, 0,212 mmol,	6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,334 mmol) y ácido 3-cloro-5-metilfenilborónico	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 315,6/317,6 (M+H) <sup>+</sup>	(400 MHz, DMSO) δ: 2,25 (s, 3H), 7,10-

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
	63,3 %)	(65,5 mg, 0,385 mmol)	(ES <sup>+</sup> ); 313,8/315,8 (M-H) (ES <sup>-</sup> ), a 4,82 min, 99,4% (método B).	7,17 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,51, (s, 2H).
(cxxiv) *	6-(6-fluoropiridin-3-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (47 mg, 0,173 mmol, 58,0 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (75 mg, 0,299 mmol) y 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (77 mg, 0,344 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 268,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 266,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,54 min, 98,5% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,17 (ddd, J 8,5, 2,8, 0,5, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,35 - 7,48 (m, 5H), 7,86 - 7,94 (m, 1H), 8,13 - 8,19 (m, 1H).
(cxxv) *	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (8 mg, 0,030 mmol, 10,02 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (75 mg, 0,299 mmol) y ácido 5 dimetilisoxazol-4-ilborónico (42,1 mg, 0,299 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 268,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 266,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,48 min, 96,2% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,85 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 7,38 - 7,55 (m, 7H).
(cxxvi) *	6-(3,5-diisopropilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (84,5 mg, 0,254 mmol, 70,9 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 2-(3,5-diisopropilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (119 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 333,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 331,5 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 5,24 min, 100% (254nm).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,06 (d, J 6,9, 12H), 2,78 (hept, J 6,8, 2H), 6,96 - 7,06 (m, 3H), 7,31 - 7,45 (m, 7H).
(cxxvii) *	6-(3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (80 mg, 0,214 mmol, 59,7 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilborónico (98 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 365,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 363,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,43 min, 97,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 4,73 (q, J 8,8, 2H), 6,76 (ddd, J 9,5, 2,3, 1,4, 1H), 6,89 - 6,94 (m, 1H), 6,99 (dt, J 10,7, 2,3, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,34 - 7,48 (m, 5H).
(cxxviii) *	N-(4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-(trifluorometil)fenil)acetamida (99 mg, 0,255 mmol, 71,0 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)acetamida (136 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 374,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 372,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,52 min 98,9% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,04 (s, 3H), 7,34-7,48 (m, 5H), 7,49-7,68 (m, 5H), 9,55 (s, 1H).
(cxxix) *	5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (43 mg, 0,147 mmol, 40,9 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-ciano 4 fluorofenilborónico (68,0 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 292,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 290,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,79 min. 99,3% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,34 - 7,42 (m, 4H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,50 (t, J 9,2, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,67 (ddd, J 8,8, 5,3, 2,3, 1H), 7,89 (dd, J 6,2, 2,3, 1H).

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(cxxx) *	3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-N,N-dimetilbenzamida (80 mg, 0,251 mmol, 69,9 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 3-(dimetilcarbamoil) fenilborónico (80 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 320,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 318,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,30 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,60 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 3H), 7,38 - 7,47 (m, 6H), 7,48 - 7,52 (m, 1H).
(cxxxii) *	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (43 mg, 0,168 mmol, 47,0 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (86 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 253,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 251,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,15 min, 98,8% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,77 (s, 3H), 7,04 (d, J 0,7, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,43 - 7,56 (m, 5H), 7,64 (s, 1H).
(cxxxiii) *	4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (33 mg, 0,115 mmol, 32,1 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (97 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 280,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 278,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 2,92 min, 97,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,39 (s, 3H), 6,14 (dd, J 7,0, 2,0, 1H), 6,32 (d, J 1,7, 1H), 7,38 - 7,54 (m, 5H), 7,56 - 7,70 (m, 3H).
(cxxxiv) *	6-(3-morfolinofenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (65 mg, 0,192 mmol, 53,6 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (119 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 334,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 332,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,07 min, 98,6% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,87 - 3,02 (m, 4H), 3,58 - 3,72 (m, 4H), 6,74 (d, J 7,7, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 2H), 7,16 (t, J 7,6, 1H), 7,28 - 7,45 (m, 7H).
(cxxxv) *	6-(1-bencil)-1H-pirazol-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (78 mg, 0,237 mmol, 66,1 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (117 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 329,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 327,5 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,07 min, 99,8% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 5,26 (s, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,20 (d, J 0,7, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 3H), 7,40 - 7,53 (m, 5H), 7,67 (d, J 0,7, 1H).
(cxxxvi) *	6-(2-metoxipirimidin-5-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (34 mg, 0,119 mmol, 33,2 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico (63,5 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 281,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 279,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,42 min, 98,2% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,91 (s, 3H), 7,38-7,49 (m, 5H), 7,55 (s, 2H), 8,50 (s, 2H).
(cxxxvii) *	6-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 0,176 mmol, 49,1 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (63,0 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 280,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 278,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,88 min, 98,3% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,84 (s, 3H), 6,78 (dd, J 8,6, 0,7, 1H), 7,34 - 7,48 (m, 7H),

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
				7,60 (dd, <i>J</i> 8,6, 2,5, 1H), 8,10 (dd, <i>J</i> 2,5, 0,7, 1H).
(cxxxvii) *	6-(3-(metilsulfinil)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (70 mg, 0,217 mmol, 60,4 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y con ácido 3-(metilsulfinil)fenilborónico (76 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: <i>m/z</i> 311,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 309,3 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,29 min, 96,0% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,58 (s, 3H), 7,32-7,47 (m, 5H), 7,47-7,57 (m, 4H), 7,58-7,60 (m, <i>J</i> 1,3, 1H), 7,63 (dt, <i>J</i> 7,3, 1,7, 1H).
(cxxxviii)	4-(3-amino-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzocitrilo (11,3 mg, 0,036 mmol, 10,93 %)	4-(3-amino-6-bromo-1,2,4-triazin-5-il)benzocitrilo (90 mg 0,326 mmol y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (90 mg, 0,375 mmol)	Espectroscopía de masas: <i>m/z</i> (CI) 309,6/311,7 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 307,9/309,9 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,50 min, 97,3% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,25 (dd, <i>J</i> 5,2, 1,5, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> 1,5, 0,7, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,89 - 7,94 (m, 2H), 8,34 (dd, <i>J</i> 5,2, 0,6, 1H).
(cxxxix) *	4-(3-amino-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzocitrilo (47 mg, 0,132 mmol, 43,2 %)	6-bromo-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,305 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzocitrilo (78 mg, 0,305 mmol)	Espectroscopía de masas: <i>m/z</i> 346,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 344,8 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,25 min, 96,7% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,38 (s, 6H), 4,43 (s, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> 8,5, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> 8,4, 2H), 7,67 (s, 2H).
(cxl)	6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (26 mg, 0,077 mmol, 25,3 %)	6-bromo-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,305 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (84 mg, 0,351 mmol)	Espectroscopía de masas: <i>m/z</i> (CI) 328,6/330,5 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 326,8/328,8 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,79 min, 97,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,29 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 7,28 (dd, <i>J</i> 5,2, 1,5, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> 8,5, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> 8,4, 2H), 7,48 (dd, <i>J</i> 1,5, 0,7, 1H), 7,74 (s, 2H), 8,33 (dd, <i>J</i> 5,2, 0,7, 1H).
(cxli) *	6(E)-5-fenil-6-estiril-1,2,4-triazin-3-amina (27 mg, 0,098 mmol, 27,5 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido (E)-estirilborónico (61,0 mg, 0,412 mmol)	Espectroscopía de masas: <i>m/z</i> z 275,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,78 min, 93,2% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,09 (d, <i>J</i> 16,0, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> 7,3, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> 7,5, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> 7,3, 2H), 7,55-7,62 (m, 4H), 7,64-7,70 (m, 2H).
(cxlii) *	6-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)indolin-2-ona (34 mg, 0,111 mmol, 31,0%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 2-oxoindolin-6-ilborónico (72,9 mg,	Espectroscopía de masas: <i>m/z</i> 304,7 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 302,9	(400 MHz, DMSO) δ: 3,48 (s, 2H), 6,80

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
		0,412 mmol)	(M-H)-(ES <sup>-</sup> ), a 3,47 min, 99,1% (método B).	(dd, J 7,6, 1,6, 1H), 6,86 - 6,690 (m, 1H), 7,11 (d, J 7,7, 1H), 7,31 - 7,47 (m, 7H), 10,38 (s, 1H).
(cxlili) *	5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piridin-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,308 mmol, 42,9 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol) y ácido 6-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)piridin-3-ilborónico (181 mg, 0,717 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 379,5 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 377,8 (M-H)-(ES <sup>-</sup> ), a 4,53 min, 97,1% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,45 (s, 9H), 3,28 (s, 3H), 7,35 - 7,48 (m, 5H), 7,49 (s, 2H), 7,60 (dd, J 8,7, 0,8, 1H), 7,66 (dd, J 8,7, 2,4, 1H), 8,30 (dd, J 2,4, 0,8, 1H).
(cxliv)	5-(3-cloro-5-fluorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (22 mg, 22%)	6-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,297 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico (53,7 mg, 0,341 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 336, 338 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 334, 336 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,27min, pureza del 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,24 (ddd, J 9,2, 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J 1,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J 1,4, 0,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 1H), 7,85 (s, 2H), 8,38 (dd, J 5,2, 0,6 Hz, 1H).
(cxlv)	6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (22 mg, 22%)	6-bromo-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,314 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico (56,7 mg, 0,361 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 320, 322 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 318, 320 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,98 min, pureza del 988% (método B)	((400 MHz, DMSO) δ: 7,11 - 7,24 (m, 2H), 7,30 (dd, J 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (tt, J 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J 1,4, 0,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 8,38 (dd, J 5,1, 0,6 Hz,
(cxlvi) *	4-(3-amino-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-dimetilbenzonitrilo (32 mg, 30%)	6-bromo-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,284 mmol), 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (84 mg, 0,326 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 368 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 366 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ) a 4,42min, pureza del 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,39 (s, 6H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,24 (s, 7,31 (t, <sup>2</sup> J <sub>HF</sub> 72 Hz, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,57 (s, 2H).
(cxlvii)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (15 mg, 14%)	6-bromo-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,284 mmol), ácido 2-cloro-6-metilpiridin-4-ilborónico (55,9 mg, 0,326 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 364, 366 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 362, 364 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,14min, pureza del 98% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,40 (s, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,22 (d, J 8,7 Hz, 2H), 7,27 (d, J 0,7 Hz, 1H),

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
				7,33 (t, $^2J_{HF}$ 72 Hz, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,71 (s, 2H).
(cxlviii)	6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (17 mg, 17%)	6-bromo-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,284 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico (51,4 mg, 0,326 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 350, 352 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 348, 350 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,0 min, pureza del 98% (método B)	(400 MHz, DMSO) δ: 7,21 (d, J 8,7 Hz, 2H), 7,29 (dd, J 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (t, $^2J_{HF}$ 72 Hz, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 3H), 7,73 (s, 2H), 8,35 (dd, J 5,2, 0,6 Hz, 1H).
(cxlix) *	6-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (67 mg, 54%)	6-bromo-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,284 mmol), 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (87 mg, 0,284 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 417, 419 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 415, 417 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 5,02 min, pureza del 95% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,31 (t, $^2J_{HF}$ 72 Hz, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,56 - 7,59 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,74 - 7,75 (m, 1H), 7,84 - 7,85 (m, 1H).
(cl) *	5-(3-amino-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-6-il)-2-clorofenol (16 mg 15%)	6-bromo-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,334 mmol), ácido 4 cloro-3-hidroxifenilborónico (57,7 mg, 0,334 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 317, 319 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 315, 317 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 2,68min, pureza del 97% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 6,64 (dd, J 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,2,3 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,34-7,48 (m, 7H), 10,26 (s, 1H).
(cli) *	4-(3-amino-6-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,2,4-triazin-5-il)benzonitrilo (21 mg, 23%)	4-(3-amino-6-bromo-1,2,4-triazin-5-il)benzonitrilo (75 mg, 0,272 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (76 mg, 0,299 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (Cl) 324,2/326,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 322,1/324,2 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 2,48 min, pureza del 95,4% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 6,80-6,93(m, 1H), 6,99 (dd, J 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J 2,2 Hz, 1H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,84 - 7,93 (m, 2H), 10,44 (s, 1H).
(clii) *	3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-(trifluorometoxi)fenol (180 mg, 65%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (200 mg, 0,797 mmol), ácido 3-hidroxi-5-(trifluorometoxi)fenilborónico (265 mg, 1,195 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 349 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 347 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,22min, pureza del 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 6,55 - 6,56 (m, 1H), 6,64 - 6,65 (m, 1H), 6,87 - 6,91 (m, 1H), 7,31 - 7,53 (m, 7H), 10,15 (s, 1H).
(cliii)	5-(3-cloro-5-fluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-	6-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,297	Espectroscopía de masas: m/z	(400 MHz, DMSO) δ: 2,37

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
	3-amina (40 mg, 40%)	mmol), 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (79 mg, 0,341 mmol)	330(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 328 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,27min, pureza del 98% (método B).	(s, 6H), 7,02 (s, 2H), 7,18 (ddd, J = 9,3, 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J 1,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,70 (s, 2H).
(cliv)	5-(3,5-difluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 49%)	6-bromo-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,314 mmol), 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (84 mg, 0,361 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 314 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 312 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,95min, pureza del 97% (método B)	(400 MHz, DMSO) δ: 2,37 (s, 6H), 7,01 (s, 2H), 7,04 - 7,16 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,70 (s, 2H).
(clv)	5-(3,4-difluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina	6-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,314 mmol), 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (84 mg, 0,361 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 314(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 313 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,97min, pureza del 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,37 (s, 6H), 7,01 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 1H), 7,42-7,56 (m, 2H), 7,65 (s, 2H).
(clvi)	5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (38 mg, 38%)	6-bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,297 mmol), 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (79 mg, 0,341 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 330(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 328 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,2min, pureza del 97% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,37 (s, 6H), 7,02 (s, 2H), 7,29 (ddd, J 8,6, 4,7, 2,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,73 (dd, J 7,2, 2,2 Hz, 1H).
(clvii)	5-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (36 mg, 37%)	6-bromo-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,284 mmol), 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (76 mg, 0,326 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 344(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 342 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,93min, pureza del 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,35 (s, 6H), 6,99 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,32 (t, <sup>2</sup> J <sub>HF</sub> 72 Hz, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,58 (s, 2H).
(clviii)	6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (42 mg, 41%)	6-bromo-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,334 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (78 mg, 0,334 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 295,0 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,82 min, pureza del 98,1% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,36 (s, 6H), 7,02 (s, 2H), 7,17 (d, J 7,7 Hz, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,66 (s, 2H).
(clix)	5-(4-clorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (33 mg, 34%)	6-bromo-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,315 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (73,5 mg, 0,315 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 312,7/314,7 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 310,9/312,9 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,17 min, pureza del	(400 MHz, DMSO) δ: 2,39 (s, 6H), 7,07 (s, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 4H), 7,67 (s, 2H).



ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
			100% (método B).	
(clx)	4-(3-amino-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzoniitrilo (27 mg, 27%)	4-(3-amino-6-bromo-1,2,4-triazin-5-il)benzoniitrilo (90 mg, 0,326 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (76 mg, 0,326 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 303,8 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 302,0 (M-H)-(ES <sup>-</sup> ), a 3,47 min, pureza del 98,5% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,36 (s, 6H), 7,01 (s, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,85 - 7,95 (m, 2H).
(clxi)	5-(3-clorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (31 mg, 32%)	6-bromo-5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,315 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (73,5 mg, 0,315 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 312,7/314,7 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 310,9/312,9 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,10 min, pureza del 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,35 (s, 6H), 7,00 (s, 2H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 7,37 (dd, J 11,9, 4,2 Hz, 1H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,65 (s, 2H).
(clxii)	6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(4-(metoxihil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (32 mg, 32%)	6-bromo-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,305 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (71,1 mg, 0,305 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 322,7 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 320,9 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,72 min, pureza del 98,5% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,36 (s, 6H), 3,28 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,62 (s, 2H).
(clxiii) *	4-(3-amino-6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-1,2,4-triazin-5-il)benzoniitrilo (10 mg, 10 %)	4-(3-amino-6-bromo-1,2,4-triazin-5-il)benzoniitrilo (75 mg, 0,272 mmol) y 2-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (85 mg, 0,299 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z (CI) 354,2/356,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 352,1/354,0 (M-H)-(ES <sup>-</sup> ), a 2,56 min, pureza del 94,6% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,60 (s, 3H), 6,81 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,84-7,93 (m, 2H), 9,67 (s, 1H).
(clxiv) *	5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-clorofenol (43 mg, 40%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), ácido 4-cloro-3-hidroxifenilborónico (61,8 mg, 0,358 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 299, 301 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 297, 299 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 2,55min, pureza del 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 6,64 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 7,47 (m, 7H), 10,26 (s, 1H).
(clxv)	6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (20 mg, 13%)	6-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (115 mg, 0,40 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (129 mg, 0,421 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 387,84/389,77 [M+H] <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) - 99,70% a 4,60 min (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,25-7,32 (m, 1H), 7,48-7,57 (q, 1H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,78(s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,93-7,99 (bs, 2H)

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(clxvi)	6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (26 mg, 17%)	6-bromo-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (115 mg, 0,40 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (129 mg, 0,421 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 387,87/389,78 [M+H] <sup>+</sup> (ES) <sup>+</sup> 99,17% a 4,59min (método B).	(400 MHz DMSO) δ: 7,20-7,25 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,00 (bs, 2H)
(clxvii)	6-[2-(etilamino)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (6 mg, 0,2%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina y 2-etilamino 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina usada en bruto a partir de la etapa de boración)	Espectroscopía de masas: m/z 307,1 [M+H] <sup>+</sup> (ES) <sup>+</sup> 93,7% a 1,024min (método B).	(400MHz DMSO) δ: 1,03 (t, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,34 (s, 1H) 7,37-7,50 (m, 5H).
(clxviii)	6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (16 mg, 11 %)	6-bromo-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (108 mg, 0,40 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (129 mg, 0,42 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 370/372 (M+H) <sup>+</sup> (ES) <sup>+</sup> ; 368/370 (M-H) <sup>-</sup> (ES) <sup>-</sup> , a 3,83 min, 100% (método C).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,24 (d, J7,5 Hz, 1 H), 7,33 - 7,43 (m, 2 H), 7,43 - 7,53 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,79 (s, 1H), 7,96 (bs, 2 H).
(clxix)	6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (13 mg, 9 %)	6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (108 mg, 0,40 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (129 mg, 0,42 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 370/372 (M+H) <sup>+</sup> (ES) <sup>+</sup> ; 368/370 (M-H) <sup>-</sup> (ES) <sup>-</sup> , a 3,84 min, 100% (método C).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,23 - 7,41 (m, 2 H), 7,46 - 7,65 (m, 2 H), 7,76 (s, 1H), 7,79 (1 H, s), 7,90 (bs, 2 H).
(clxx)	6-{2-[etil(metil)amino]-6-metilpiridin-4-il}-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (16 mg, 10%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (126 mg, 0,5 mmol) y 2-etil(metil)amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (276 mg, en bruto)	Espectroscopía de masas: m/z 321 (M+H) <sup>+</sup> (ES) <sup>+</sup> , a 3,88 min, 100% (método C).	(400 MHz, DMSO) δ: 0,86 (t, J8 Hz, 3H) 2,25 (s, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 4,11 (q, J8 Hz, 2 H) 6,17 (s, 1H) 6,49 (s, 1 H) 7,32 - 7,47 (m, 5 H) 7,50 (bs, 2 H).
(clxxi)	6-[2-(dimetilamino)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (13mg, 8%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (126 mg, 0,5 mmol) y 2-dimetilamino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina en bruto (234 mg, en bruto)	Espectroscopía de masas: m/z 307 (M+H) <sup>+</sup> (ES) <sup>+</sup> , a 3,43 min, >99% (método C).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,24 (s, 3 H) 2,86 (s, 6 H) 6,25 (s, 1 H) 6,46 (s, 1 H) 7,34-7,47 (m, 5 H) 7,47-7,57 (m, 2 H).
(clxxii)	1-[6-(2,6-d <sub>6</sub> -dimetilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (13,3 mg, 4%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (310 mg, 1,24 mmol) y 1-[6-(2,6-d <sub>6</sub> -dimetilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (en bruto, 1,17 g)	Espectroscopía de masas: m/z 284,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES) <sup>+</sup> a 2,48 min, 100% (método C).	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 5,49 (s, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 3H).

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(clxxiii)	6-[2-d <sub>3</sub> -metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (28,5 mg, 12%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (178 mg, 0,71 mmol, y 2-(d <sub>3</sub> )metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (226 mg, 0,78 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 335,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 333,1 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ) a 3,56 min, 100% (método C).	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 5,57 (s, 2H), 7,37-7,52 (m, 7H).
(clxxiv)	5-(4-fluorofenil)-6-[2-d <sub>3</sub> -metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina (93,3 mg, 38%)	6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (189 mg, 0,70 mmol) y 2-(d <sub>3</sub> )metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (225 mg, 0,78 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 353,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 351,1 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ) a 3,68 min, 100% (método C).	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 5,57 (s, 2H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,51-7,53 (m, 1H).
(clxxv)	6-(2,6-dimetilpiridin-4-il) 5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (32 mg, 57%)	6-bromo-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 0,19 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (68 mg, 0,29 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 296,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,20 min, 100% (método C).	(400MHz, DMSO), δ: 2,31 (s, 6H), 6,93 (s, 2H), 7,18 (t, J 7,8, 1H), 7,37 (t, J 6,5, 1H), 7,54-7,66 (m, 6H)
(clxxvi)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (21 mg, 35%)	6-bromo-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 0,19 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (74 mg, 0,29 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 315,9 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,66 min, 100% (método C).	(400Mhz, DMSO) δ: 2,31(s, 3H), 7,06 (s, 1H). 7,21 (t, J 7,8, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,40 (t, J 6,5, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,80-7,90 (bs, 2H)
(clxxvii)	6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (20 mg, 36%)	6-bromo-5-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 0,18 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (63 mg, 0,27 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 308,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,31 min, 100% (método C).	(400MHz, DMSO) δ: 2,37 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 6,95 (d, J 9,0, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,39 (d, J 9,0, 2H), 7,45-7,55 (bs, 2H)
(clxxviii)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (10 mg, 17%)	6-bromo-5-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 0,18 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (68 mg, 0,27 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 328,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,72 min, 100% (método C).	(400MHz, DMSO) δ: 2,42 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) 6,98 (d, J 8,8, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,41 (d, J 8,8, 2H), 7,37-7,43 (s, 2H)
(clxxix)	6-[2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (42 mg, 32%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (100 mg, 0,40 mmol) y 2-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (108 mg, 0,40 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 314,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,38 min, 100% (método A).	(400MHz, DMSO) δ: 2,46 (s, 3H), 6,83 (t, J 55,0, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,38-7,45 (m, 5H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,62-

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
				7,75 (bs, 2H)
(clxxx)	6-[2-cloro-6-(difluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (27 mg, 20%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (100 mg, 0,40 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(difluorometil)piridina (151 mg, 0,52 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 333,9 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,56 min, 100% (método C).	(400MHz, DMSO) δ: 6,94 (t, J 54,5, 1H), 7,41-7,48(m, 4H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,62 (s, 1H)
(clxxxii)	6-[2-cloro-6-(fluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (13 mg, 10%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (100 mg, 0,40 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(fluorometil)piridina (141 mg, 0,52 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 316,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3,12 min, 100% (método C).	(400MHz, DMSO) δ:5,43 (d, J 46,4, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,41-7,46 (m, 5H), 7,47-7,53 (m, 3H)
(clxxxiii)	6-[2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (32 mg, 26%)	6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (100 mg, 0,37 mmol) y 2-(difluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (110 mg, 0,41 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 332,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,42 min, 100% (método A).	(400MHz, DMSO) δ: 2,49(s, 3H), 6,82 (t, J 55,0Hz, 1H), 7,19-7,31 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,54-7,58 (, 2H)
(clxxxiiii)	6-[2,6-bis(fluorometil)piridina-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (10 mg, 8%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (100 mg, 0,40 mmol) y 2,6-bis-(fluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (140 mg, 0,52 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 314,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,33 min, 95% (método A).	(400 MHz, DMSO) δ: 5,43 (d, J 46,9Hz, 4H), 7,38-7,45 (m, 6H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,65-7,75(bs, 2H).
(clxxxv)	6-[2-(fluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (10 mg, 8%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (100 mg, 0,40 mmol) y 2-(fluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (151 mg, 0,60 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 296,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,58 min, 100% (método C).	(400MHz, DMSO) δ: 2,40(s, 3H), 5,37 (d, J 46,9Hz, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,38-7,45 (m, 4H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,60-7,72 (bs, 2H)
(clxxxvi)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (24 mg, 18%)	6-bromo-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (115 mg, 0,40 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (129 mg, 0,42 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 334,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); a 2,87 min, 95% (método C).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,40 (s, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,89 (br s, 2H).
(clxxxvii)	6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (18 mg, 12%)	6-bromo-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (108 mg, 0,40 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (129 mg, 0,42	Espectroscopía de masas: m/z 368,1(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 370 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ); a 3,85min, 95%	(400 MHz, DMSO) δ: 7,20 - 7,26 (m, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,56 -

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
		mmol)	(método C).	7,74 (m, 3H), 7,78 (s, 1H).
(clxxxvii)	6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (17 mg, 11%)	6-bromo-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (115 mg, 0,40 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (129 mg, 0,42 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 386,1(M-H) <sup>-</sup> (ES-); a 3,93 min, 95% (método C).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,27 - 7,35 (m, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,08 (bs, 2H).
(clxxxviii)	6-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (20 mg, 26%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 0,20 mmol) y 2-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (66 mg, 0,21 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 358 (M+H) <sup>+</sup> (ES+); a 4,43 min, 100% (método C).	(400 MHz, DMSO) δ: 0,79 - 0,84 (m, 2H), 0,97 - 1,03 (m, 2H), 2,10 - 2,17 (m, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 6H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,61 (bs, 2H).
(clxxxix)	6-[2-etil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (37 mg, 55%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 0,20 mmol) y 2-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (63 mg, 0,21 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 346,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES+), 344,2 (M-H) <sup>-</sup> (ES-); a 4,08min, 100% (método C).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,10 (t, 3H, J8,0Hz), 2,75 (q, 2H, J 8,0), 7,40 - 7,44 (m, 4H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,57 (s, H), 7,76 (bs, 2H).
(cxix)	6-(2-ciclopropil-6-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (32 mg, 46%)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (70 mg, 0,23 mmol) y sal de potasio de trifluoroborato de ciclopropilo (340 mg, 2,30 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 304,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES+); a 3,22 min, 100% (método C).	(400 MHz, DMSO) δ: 0,70-0,76 (m, 2H), 0,82 - 0,89 (m, 2H), 1,88 - 1,97 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 4H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,54 - 7,62 (bs, 2H).
(cxci)	5-(2-fluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina (65,3 mg, 47%)	6-bromo-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (108 mg, 0,40 mmol) y 2-metil-6-trifluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (121 mg, 0,42 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 350,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 3,30 min, -98% (método C).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,51 (s, 3H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,88 (bs, 2H).
(cxcii)	5-(3-fluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina (72,8 mg, 52%)	6-bromo-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (108 mg, 0,40 mmol) y 2-metil-6-trifluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (121 mg, 0,42 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 350,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 3,24 min, -98% (método C).	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,61 (s, 3H), 5,62 (bs, 2H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,18-7,23 (m,

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
				1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 2H).
(cxciii)	5-(4-fluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina (78,9 mg, 56%)	6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (108 mg, 0,40 mmol) y 2-metil-6-trifluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (121 mg, 0,42 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 350,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 3,26 min, 98% (método C).	(400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,61 (s, 3H), 5,58 (bs, 2H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 4H).
(cxciv)	5-(2,5-difluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina (61,7 mg, 42%)	6-bromo-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (115 mg, 0,40 mmol) y 2-metil-6-trifluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (121 mg, 0,42 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 368,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 3,38 min, 98% (método C).	(400 MHz; DMSO) δ: 2,53 (s, 3H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,95 (bs, 2H).
(cxcv)	5-(3,4-difluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina (40,0 mg, 27%)	6-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (115 mg, 0,40 mmol) y 2-metil-6-trifluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (121 mg, 0,42 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 368,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 4,34 min, 100% (método B).	(400 MHz; DMSO) δ: 2,54 (s, 3H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,81 (bs, 2H).
(cxcvi)	5-(3,5-difluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina (73,3 mg, 49%)	6-bromo-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (115 mg, 0,40 mmol) y 2-metil-6-trifluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (121 mg, 0,42 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 368,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 3,53 min, -98% (254 nm).	(400 MHz; DMSO) δ: 2,54 (s, 3H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,81 (bs, 2H).
(cxcvii)	6-[2-(azetidín-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (40,2 mg, 18%)	6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,56 mmol) y 2-(azetidín-1-il)-6-trifluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (192 mg, 0,59 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 391,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 3,89 min, ~98% (método C).	(400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,27 - 2,35 (quint., J 7,4, 2H), 3,89 (t, J 7,4, 4H), 5,52 (bs, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 2H), 7,49 - 7,53 (m, 2H).
(cxcviii)	6-[2-metil-6-(morfolín-4-il)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (43,0 mg, 12%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (251 mg, 1,0 mmol) y 2-metil-6-(morfolín-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (320 mg, 1,05 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 349,1 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 1,16 min, -95% (método B).	(400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,33 (s, 3H), 3,39 - 3,42 (m, 2H), 3,76 - 3,78 (m, 2H), 5,49 (bs, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,45 (m, 1H), 7,50 - 7,52 (m, 2H).

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(cxcix)	6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-etilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina (6 mg, 6%)	6-bromo-5-(4-metilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina (94 mg, en bruto – se suponen 0,17 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (128 mg, 0,506 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 324,2 (M-H) <sup>-</sup> (ES-) a 2,16 min, 97% (método B)	(400 MHz, DMSO) δ: 1,18 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,64 (q, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,38 (m, 2H) (NH <sub>2</sub> no observado)
(cc)	5-(2,5-difluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (12 mg, 12%)	6-bromo-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,314 mmol) y 2,6-dimetil-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (110 mg, 0,47 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 314,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES+) a 0,97 min, 100% (método B)	(400 MHz, DMSO) δ: 2,34 (s, 6H), 6,98 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 1,78 (bs, 2H)
(cci)	6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(4-metilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina (16 mg, 17%)	6-bromo-5-(4-metilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina (85 mg, 0,32 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (112 mg, 0,48 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 293,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES+) a 1,06 min, 99% (método B)	(400 MHz, DMSO) δ: 2,31 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 6,99 (s, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,53 (bs, 2H).
(ccii)	6-[2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (17 mg, 20%)	6-bromo-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (70 mg, 0,26 mmol) y 2-(difluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (70 mg, 0,26 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 332,3, M <sup>+</sup> (ESI+) a 1,84 min, 96% (método B).	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,51 (s, 3H), 5,51 (bs, 2H), 6,55 (t, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,44 (s, 1H)
(cciii)	6-[2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (20 mg, 23%)	6-bromo-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (70 mg, 0,26 mmol) y 2-(difluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (70 mg, 0,26 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 332,3, M <sup>+</sup> (ESI+) a 1,80 min, 96% (método B).	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,55 (s, 3H), 5,54 (bs, 2H), 6,51 (t, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,58 (m, 1H).
(cciv) *	6-(3,5-diclorofenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (23 mg, 7%)	6-bromo-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,25 g, 0,99 mmol) y ácido 3,5 diclorofenilborónico (0,20 g, 1,09 mmol)	Pureza por HPLC: 98,56%; (268 nm). Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 318,0 [M+H] <sup>+</sup> . 316,1 [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 7,26 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,68 (bs, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,43 (d, 1H).
(ccv) *	6-(3-cloro-5-metilfenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (12 mg, 5%)	6-bromo-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,20 g, 0,79 mmol) y ácido 3-cloro-5-metilfenil-borónico (0,175 g, 1,03 mmol)	Pureza por HPLC: 99,60%; (266 nm). Espectroscopía de masas: (ESI)	(400 MHz, DMSO) δ: 2,22 (s, 3H), 6,99 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,18

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
			positivo) 298,2 [M+H] <sup>+</sup> .	(s, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,56 (bs, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,94-7,98 (m, 1H), 8,44 (d, 1H).
(ccvi)	6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 5%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,70 g, 2,8 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (1,02 g, 3,34 mmol)	Pureza por HPLC: 96,75% (272 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 352-1 [M+H] <sup>+</sup> .	<sup>1</sup> H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,44 (m, 5H), 7,69 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (bs, 2H).
(ccvii)	6-[2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,10 g, 13%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,52 g, 2,07 mmol) y 2,6-bis(trifluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,0 g, 3,1 mmol)	Pureza por HPLC: 98,90% (232 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 386,1 [M+H] <sup>+</sup> , (ESI negativo) 384,2 [M-H] <sup>-</sup> .	<sup>1</sup> H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,48 (m, 5H), 7,93 (bs, 2H), 8,03 (s, 2H).
(ccviii) *	6-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (30 mg, 10%)	6-bromo-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,225 g, 0,89 mmol) y ácido 3-cloro-5-(trifluorometil)fenilborónico (0,260 g, 1,16 mmol)	Pureza por HPLC: 99,87%; (268 nm). Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 352,1 (M+H1) <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 7,45-7,48 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,70 (bs, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,36 (d, 1H),
(ccix)	6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,32 g, 35%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,70 g, 2,78 mmol) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-trifluorometilpiridina (1,2 g, 4,1 mmol)	Pureza por HPLC: 98,81% (269 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 332,0 [M+H] <sup>+</sup> , (ESI negativo) 330,2 [M-H] <sup>-</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 2,48 (s, 3H), 7,38 (m, 5H), 7,47 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,73 (bs, 2H).
(ccx) *	6-(3,5-dimetilfenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (16 mg, 7%)	6-bromo-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,20 g, 0,79 mmol) y ácido 3,5-dimetilfenilborónico (0,15 g, 1,02 mmol)	Pureza por HPLC: 98,96%; (268 nm). Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 277,9 [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 2,12 (s, 6H), 6,81 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,40-7,43 (m, 3H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,43 (m, 1H).
(ccxi)	6-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (83 mg, 33%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,5 g, 1,99 mmol) y 2-dimetilamino-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,98 g, 3,9 mmol)	Pureza por HPLC: 99,18 % (272 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 292,8 [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 2,97 (s, 6H), 6,46 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 7,37-7,47 (m, 5H), 7,54 (bs, 2H), 7,99 (m, 1H).



No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(ccxii)	6-(2-bromo-6-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (76 mg, 22%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,25 g, 0,90 mmol) y 2-bromo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (0,44 g, 1,4 mmol)	Pureza por HPLC: 98,71 % (272 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 341,9 [M] <sup>+</sup> , 343,9 [M] <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 2,38 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,47 (m, 5H), 7,72 (bs, 2H).
(ccxiii)	6-(2,6-dimetil-1-oxidopiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (87 mg, 15%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,50 g, 1,99 mmol) y N-óxido de 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,74 g, 2,98 mmol)	Pureza por HPLC: 98,85 % (294 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 293,7 [M+H] <sup>+</sup> , (ESI negativo) 292,0 [M-H] <sup>-</sup> .	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,48 (s, 6H), 5,66 (bs, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,52 (m, 3H).
(ccxiv)	4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-6-metilpiridin-2-carbonitrilo (140 mg, 49%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,25 g, 0,99 mmol) y 2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (0,36 g, 1,4 mmol)	Pureza por HPLC: 99,18 % (272 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 288,9 [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 2,48 (s, 3H), 7,45-7,52 (m, 5H), 7,61 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,79 (bs, 2H).
(ccxv) *	6-(3,5-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (3 mg, 1%)	6-bromo-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,3 g, 1,19 mmol) y ácido 3,5-diclorofenilborónico (0,22 g, 1,19 mmol)	Pureza por HPLC: 98,66% (266 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 317,9 [M+H] <sup>+</sup> , 315,9 [M+H] <sup>-</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 7,39 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,69 (bs, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,63 (m, 1H).
(ccxvi) *	6-(3-cloro-5-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (11 mg, 5%)	6-bromo-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,19 g, 0,75 mmol) y ácido 3-cloro-5-metilfenilborónico (0,166 g, 0,98 mmol)	Pureza por HPLC: 92,24% (218 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 297,9,0 [M+H] <sup>+</sup> , 295,9 [M+H] <sup>-</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 2,25 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,59 (bs, 2H), 7,77 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,61 (m, 1H).
(ccxvii) *	6-(3,5-diclorofenil)-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (40 mg, 6%)	6-bromo-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,5 g, 1,98 mmol) y ácido 3,5-diclorofenilborónico (0,414 g, 2,18 mmol)	Pureza por HPLC: 97,14% (210 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 318,9 [M+H] <sup>+</sup> , 316,9 [M+H] <sup>-</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 7,21 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,84 (bs, 2H), 8,93 (d, 2H).
(ccxviii) *	6-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,130 g, 19%)	6-bromo-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,50 g, 1,98 mmol) y ácido 3-cloro-5-(trifluorometil)fenilborónico (0,488 g, 2,18 mmol)	Pureza por HPLC: 93,30% (202 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 353,0 [M+H] <sup>+</sup> , 351,0 [M+H] <sup>-</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 7,38 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,86 (m, 3H), 8,91 (d, 2H).
(ccxix)	6-[2-bromo-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,25 g, 0,9 mmol) y 2-	Pureza por HPLC: 94,90 % (272 nm)	(400 MHz, DMSO) δ: 7,47

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
	fenil-1,2,4-triazin-3-amina (30 mg, 8 %)	bromo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (0,52 g, 1,48 mmol)	Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 396,1 [M+H] <sup>+</sup> , 397,9 [M+H] <sup>+</sup> .	(m, 5H), 7,74 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (bs, 2H).
(ccxx) *	6-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (8 mg, 3%)	6-bromo-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,20 g, 0,79 mmol) y ácido 3-cloro-5-(trifluorometil)fenilborónico (0,21 g, 0,95 mmol)	Pureza por HPLC: 91,22% (266 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 351,8 [M+H] <sup>+</sup> , 349,9 [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 7,41 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,72 (bs, 2H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,62-8,64 (m, 1H).
(ccxxi) *	6-(3-cloro-5-metilfenil)-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (130 mg, 22%)	6-bromo-5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,5 g, 1,98 mmol) y ácido 3-cloro-5-metilfenilborónico (0,650 g, 2,18 mmol)	Pureza por HPLC: 95,27% (266 nm) Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 299,0 [M+H] <sup>+</sup> .	(400 MHz, DMSO) δ: 2,21 (3H, s), 6,98 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,74 (s, 2H), 8,90 (d, 2H)

Los siguientes compuestos se prepararon según una versión modificada del procedimiento general descrito en el ejemplo 1. En estos casos, las reacciones se llevaron a cabo usando acetato de paladio (1,5 mol%), dppf (3,0 mol%), bromuro de cobre (1,5 eq.), carbonato de cesio (2,0 eq.) y DMF (0,8 mL).

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(ccxxii) *	6-(6-cloropiridin-2-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (7 mg, 6%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (100 mg, 0,398 mmol), ácido 6-cloropiridin-2-ilborónico (141 mg, 0,896 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 284,7 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3,75 min, pureza del 99,2% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,31 - 7,39 (m, 4H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,77 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H).
(ccxxiii) *	6-(4-ciclopropilpiridin-2-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (3 mg, 5%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 0,199 mmol), y 4-ciclopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (110 mg, 0,448 mmol),	Espectroscopía de masas: m/z 290,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 288,9 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,93 min, pureza del 99,4% (método B).	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,89- 1,01 (m, 4H), 1,97 - 2,06 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 6,98 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,29 (m, 1H), 7,33 - 7,41, (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 3H), 8,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H).
(ccxxiv) *	5-fenil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (27 mg, 29%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (100 mg, 0,398 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (245 mg, 0,896 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 318,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 316,9 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,09 min, pureza del 98,9% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,27 - 7,35 (m, 4H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,84 (dd, J 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,11 - 8,23 (m, 2H).
(ccxxv) *	5-fenil-6-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,2,4-triazin-3-amina (10 mg, 8%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (100 mg, 0,398 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridina (245 mg, 0,896 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 318,7 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 316,9 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,12 min, pureza del 98,5% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,26 - 7,38 (m, 4H), 7,38- 7,45 (m, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,74 (dd, J 5,1, 1,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,63 (d, J

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
				5,1 Hz, 1H).
(ccxxvi) *	6-(6-ciclopropilpiridin-2-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (2 mg, 3%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 0,199 mmol), 2-ciclopropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (110 mg, 0,448 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 290,3 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,85 min, pureza del 98,4% (método B).	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,21 - 0,32 (m, 2H), 0,55 - 0,64 (m, 2H), 1,77 (tt, J 8,1, 4,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,11 (dd, J 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 5H), 7,61 - 7,68 (m, 1H), 7,75 (dd, J 7,7, 1,0 Hz, 1H).
(ccxxvii) *	5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)pirazin-2-ol (2 mg, 2%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (80 mg, 0,319 mmol), 5(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-ol (159 mg, 0,717 mmol),	Espectroscopía de masas: m/z 267,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1,52 min, pureza del 96,4% (método B).	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 5,34 (s, 2H), 7,42-7,52 (m, 3H), 8,03-8,09 (m, 3H), 8,31 (d, J 2,6 Hz, 1H), 8,57 (d, J 7,5 Hz, 1H).

Procedimiento alternativo para la preparación de 5,6-biaril-3-amino-1,2,4-triazinas

5 Puede llevarse a cabo alternativamente la reacción de Suzuki para formar 5,6-biaril-3-amino-1,2,4-triazinascatalizadores que contienen paladio tales como diclorobis[di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino]paladio(II) o dicloro[1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)]ferroceno-paladio (II). Pueden eliminarse entonces las especies residuales de paladio con una disolución de la triazina mediante tratamiento con un agente de eliminación adecuado, tal como sílice funcionalizada con mercaptopropilo (Quadrasil-MP; disponible de Johnson Matthey) o 2,4,6-trimercaptotriazina unida a poliestireno macroporoso (MP-TMT; disponible de Biotage).

Alternativa típica al procedimiento general según se ejemplifica en el ejemplo 1 (xcv):

10 Se suspendieron 6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (1 eq. molar), 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-metilpiridina (1 eq. molar) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 eq. molar) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (2:1; 10 mL de disolvente por gramo de bromotriazina). Se desgasificó la mezcla resultante, se trató con diclorobis[di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino]paladio(II) (2 mol%) y se puso a reflujo hasta que se observó el consumo completo de bromotriazina por CL/EM. La mezcla de reacción enfriada se diluyó entonces con agua, se extrajo con DCM y se pasó a través de un separador de fases. Se concentró la fase orgánica bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida, eluyendo con mezclas de acetato de etilo y hexanos para dar 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (61%).

Alternativa típica al procedimiento general según se ejemplifica en el ejemplo 1 (ccix):

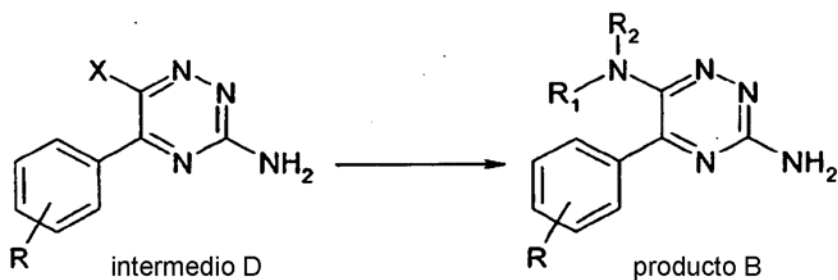
20 Se suspendieron 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (1 eq. molar), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (1 eq. molar) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 eq. molar) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (2:1; 10 mL de disolvente por gramo de bromotriazina). Se desgasificó la mezcla resultante, se trató con diclorobis[di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino]paladio (II) (2 mol%) y se puso a reflujo hasta que se observó el consumo completo de bromotriazina por CL/EM. Se diluyó entonces la mezcla enfriada de la reacción con agua, se extrajo con DCM y se pasó a través de un separador de fases. Se concentró la fase orgánica bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida, eluyendo con mezclas de acetato de etilo y hexanos para dar 6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90%).

Procedimiento general para la eliminación de los contaminantes de paladio a partir de 5,6-biaril-3-amino-1,2,4-triazinas

30 Se trató una disolución de un derivado de 5,6-biaril-3-amino-1,2,4-triazina (100 mg) en DCM (1,5 mL) con Quadrasil-MP (42 mg) o MP-TMT (35 mg). Se calentó la mezcla resultante a 50 °C durante hasta 24 horas y después se filtró. Se concentró entonces el filtrado bajo presión reducida y si era necesario se repitió el procedimiento.

Quadrasil-MP está disponible de Johnson Matthey, MP-TMT está disponible de Biotage.

## Ejemplo de referencia 2



Procedimiento general para la preparación de 5-aril-3,6-diamino-1,2,4-triazinas

El intermedio D, un derivado de 6-halo-5-aril-1,2,4-triazin-3-amina (0,80 mmol) se disolvió en dioxano o *N*-metil-2-pirolidona (5 mL) y se trató con una amina (1,60 mmol) y una disolución acuosa de  $K_2CO_3$  (0,22 g, 1,60 mmol en 0,5 mL agua). Se calentó la mezcla en un microondas durante dos h a 140 °C con monitorización por CCF (hexano/acetato de etilo, 1:1). Una vez que se completó la reacción se vertió la mezcla en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron a vacío. El compuesto en bruto, el producto B, se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida o HPLC preparatoria.

10 (i) 5-Fenil-6-(piperidin-1-il)-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 5-fenil-6-(piperidin-1-il)-1,2,4-triazin-3-amina (18 mg, 18%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,21 g, 0,80 mmol) y piperidina (0,14 g, 1,60 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 2.

Pureza por HPLC: 96,95 % (264 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 256,0  $[M+H]^+$

15  $^1H$  RMN: (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,56-1,62 (m, 6H), 3,03 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 7,44-7,55 (m, 3H), 8,12 (m, 2H).

(ii) 6-(Morfolin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(morfolin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 20%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,21 g, 0,80 mmol) y morfolina (0,126 g, 1,44 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 2.

Pureza por HPLC: 94,87% (265 nm)

20 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 257,9  $[M+H]^+$

$^1H$  RMN: (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,88 (t, 4H), 3,59 (t, 4H), 6,75 (s, 2H), 7,54 (m, 3H), 8,06 (m, 2H).

(iii) 6-(3-Metilpiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3-metilpiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (30 mg, 14%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,21 g, 0,80 mmol) y 3-metilpiperidina (0,21 g, 1,92 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 2.

25 Pureza por HPLC: 98,87% (215 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 270,0  $[M+H]^+$

$^1H$  RMN: (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,75 (d, 3H), 0,97 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 6,65 (s, 2H), 7,49 (m, 3H), 8,04 (m, 2H).

(iv) 6-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

30 Se preparó 6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (35 mg, 10%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,30 g, 1,19 mmol) y 2,6-dimetilmorfolina (0,27 g, 2,39 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 2.

Pureza por HPLC: 90% (271 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 286,0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10 (s, 6H), 2,52 (t, 2H), 3,23 (d, 2H), 3,71 (m, 2H), 5,06 (b, 2H), 8,07 (m, 3H), 8,07 (d, 2H).

5 (v) 6-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (39 mg, 14%) a partir de 6-cloro-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,20 g, 0,96 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,23 g, 1,67 mmol) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,22 g, 1,45 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 2.

Pureza por HPLC: 98,48% (262 nm)

10 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 292,0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,97 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 6,76 (s, 2H), 7,51 (m, 3H), 8,06 (m, 2H).

(vi) 6-(3,3-Dimetilpiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (54 mg, 10%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,50 g, 1,99 mmol) y 3,3-dimetilpiperidina (0,27 g, 2,39 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 2.

Pureza por HPLC: 88% (274 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 284,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 0,89 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 6,67 (s, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,94 (m, 2H).

20 (vii) 5-Fenil-6-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 5-fenil-6-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 8%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,50 g, 1,99 mmol) y 3-(trifluorometil)piperidina (0,40 g, 2,58 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 2.

Pureza por HPLC: 97,6% (263 nm)

25 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 324,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 1,35 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,50 (s, 3H), 8,02 (m, 2H).

(viii) 6-(Octahidroquinolin-1(2H)-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(octahidroquinolin-1(2H)-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (39 mg, 7%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (1,00 g, 3,96 mmol) y decahidroquinolina (0,60 g, 4,36 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 2.

Pureza por HPLC: 98,75% (282 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 310,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 0,83 (m, 1H), 1,41 (m, 6H), 1,54 (m, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 6,93 (bs, 2H), 7,47 (m, 3H), 8,15 (m, 2H).

35 (ix) 6-(3-Metoxipiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3-metoxipiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (33 mg, 4%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,70 g, 2,78 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,80 g, 5,85 mmol) y 3-metoxi piperidina HCl (0,52 g, 3,34 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 2.

Pureza por HPLC: 99,32 % (266 nm)

5 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 286,0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 1,36 (m, 1 H), 1,45 (m, 1H), 1,59 (m, 1 H), 1,84 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,26 (bs, 2H), 7,99 (m, 2H).

(x) 6-(3-Etilnipiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

10 Se preparó 6-(3-etilnipiperidin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (10 mg, 2%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,60 g, 2,40 mmol) y 3-etilnipiperidina HCl (0,42 g, 2,87 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 2.

Pureza por HPLC: 95,99 % (266 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 280,0 [M+H]<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 1,08-1,80 (m, 5H), 2,64 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,23 (t, 1H), 6,7 (bs, 2H), 7,48 (m, 3H), 8,06 (d, 2H).

(xi) 6-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (110 mg, 20%) a partir de 6-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (0,50 g, 1,87 mmol) y 2,6-dimetilmorfolina (1,06 g, 9,36 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 2.

20 Pureza por HPLC: 93,61% (264 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 304 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 1,12 (d, 6H), 2,54 (m, 2H), 3,19 (d, 2H), 3,30 (m, 2H), 5,13 (bs, 2H), 7,16 (m, 2H), 8,16 (m, 2H).

25 Los siguientes compuestos se prepararon haciendo reaccionar los materiales de partida indicados con carbonato de potasio (83 mg, 0,60 mmol) en 1,4-dioxano (0,8 mL) y agua (0,2 mL) a 140°C durante 18 horas, a menos que se especifique un tiempo más corto:

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(xii)	6-(2-etilmorfolino)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (60 mg, 35%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol), 2-etilmorfolina (344 mg, 2,99 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 286 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,03min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 0,73 (t, J 7,5, 3H), 1,22 - 1,44 (m, 2H), 2,38 - 2,47 (m, 1H), 2,65 - 2,77 (m, 1H), 3,02 (d, J 12,2, 1H), 3,12 (d, J 12,2, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,77 (d, J 11,1, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 3H), 8,01 - 8,08 (m, 2H).
(xiii)	5-fenil-6-(6-oxa-9-azaspiro[4,5]decan-9-il)-1,2,4-triazin-3-amina (48 mg, 25%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol), clorhidrato de 6-oxa-9-azaspiro[4,5]decano (425 mg, 2,390 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 312 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,24min, pureza del 97% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,27 - 1,44 (m, 2H), 1,47 - 1,76 (m, 6H), 2,71 - 2,81 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 3,47-3,63 (m, 2H), 6,77 (s, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 3H), 7,94 - 8,01 (m, 2H).
(xiv)	6-(2,2-dietilmorfolino)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597	Espectroscopía de masas: m/z 314	(400 MHz, DMSO) δ: 0,67 (t, J 7,5, 6H), 1,33 (dq, J

ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
	(47 mg, 25%)	mmol), 2,2-dietilmorfolina (428 mg, 2,99 mmol)	(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,64 min, 100% (método B).	14,8, 7,5, 2H), 1,65 (dq, J 14,9, 7,5, 2H), 2,71 - 2,82 (m, 4H), 3,47 - 3,58 (m, 2H), 6,78 (s, 2H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 7,85 - 7,95 (m, 2H).
(xv)	6-(2,2-dimetilmorfolino)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (41 mg, 24%); preparada en 6 horas	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol), 2,2-dimetilmorfolina (344 mg, 2,99 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 286 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,03min, 98% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,14 (s, 6H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 3,49 - 3,62 (m, 2H), 6,77 (s, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 3H), 7,92 - 8,00 (m, 2H).
(xvi)	(1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-3-metilpiperidin-3-il)metanol (35 mg, 19%); preparada en 6 horas	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol), (3-metilpiperidin-3-il)metanol (386 mg, 2,99 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 300 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,10min, 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 0,88 (s, 3H), 1,10-1,20 (m, 1H), 1,31-1,45 (m, 3H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,75-2,93 (m, 2H), 3,23 (d, J 5,6, 2H), 4,51 (t, J 5,5, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,47 - 7,55 (m, 3H), 7,92 - 8,00 (m, 2H).
(xvii)	6-(3-(metoximetil)pipe ridin-1-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (75 mg, 42%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol), cis-3-(metoximetil)piperidina (386 mg, 2,99 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 300 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,4 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 0,95 - 1,12 (m, 1H), 1,37 - 1,60 (m, 2H), 1,61 - 1,73 (m, 1H), 1,80 - 1,94 (m, 1H), 2,37 - 2,47 (m, 1H), 2,50 - 2,58 (m, 1H), 3,03 - 3,21 (m, 6H), 3,28 - 3,34 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,47-7,56 (m, 3H), 7,99-8,09 (m, 2H).
(xviii)	1-(1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piperidin-3-il)etanol (80 mg, 43%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol) y 1-(piperidin-3-il)etanol (77 mg, 0,597 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 300 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3,98min, 96% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 0,91 - 1,03 (m, 1H), 1,22 - 1,32 (m, 2H), 1,38 - 1,59 (m, 2H), 1,59 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,80 (m, 1H), 2,28 - 2,38 (m, 1H), 2,47 - 2,56 (m, 1H), 3,07 - 3,16 (m, 1H), 3,18 - 3,30 (m, 3H), 4,25 - 4,38 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,99-8,09 (m, 2H).
(xix)	(1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piperidin-3-il)metanol (18 mg, 10%)	piperidin-3-ilmetanol (344 mg, 2,99 mmol) 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 286 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3,78 min, 94% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 0,94 - 1,08 (m, 1H), 1,34 - 1,57 (m, 2H), 1,61 - 1,74 (m, 2H), 2,38 - 2,61 (m, 2H), 3,04 (s, 1H), 3,13-3,46 (m, 3H), 4,44 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 7,98 - 8,11 (m, 2H).
(xx)	1-(1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piperidin-3-il)etanona (13 mg, 7%)	1-(piperidin-3-il)etanona (380 mg, 2,99 mmol), 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 298 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); a 3,92 min, 95,06% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,30 - 1,51 (m, 2H), 1,52 - 1,63 (m, 1H), 1,85 - 1,96 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,71-2,83 (m, 1H), 2,95-3,12 (m, 1H), 3,31-3,46 (m, 2H), 6,72 (s, 2H), 7,46 - 7,56

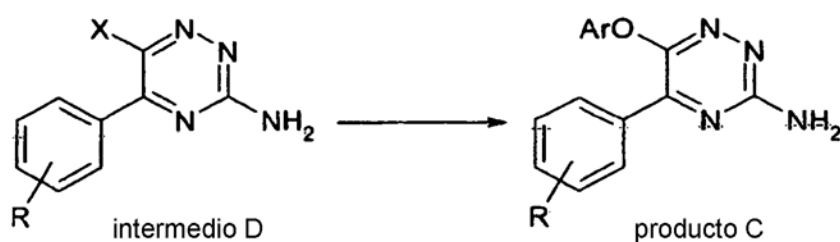
ES 2 579 949 T3

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
				(m, 3H), 7,97 - 8,08 (m, 3H).
(xxi)	6-(octahidroisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (54,2 mg, 2,1 %); preparada en 8 horas	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (2,00 g, 7,96 mmol) y perhidroisoquinolina (2,21 g, 15,9 mmol)	Pureza por HPLC: 97,40 % (277 nm); Espectroscopía de masas: (ESI positivo) m/z 310,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 MHz, DMSO) δ: 0,85 (m, 3H), 1,14 (m, 4H), 1,36 (m, 2H), 1,54 (m, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 6,61 (bs, 2H), 7,48 (m, 3H), 8,04 (dd, 2H).
(xxii)	<i>N</i> -(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3,6-diamina (10 mg, 1%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (1,00 g, 3,98 mmol) y 2-amino-4-metil tiazol (1,36 g, 11,95 mmol)	Pureza por HPLC: 99,03% (298 nm); Espectroscopía de masas: (ESI positivo) m/z 284,9 [M+H] <sup>+</sup>	(400 MHz, DMSO) δ: 2,10 (s, 3H), 6,18 (s, 1H), 6,53 (bs, 2H), 7,48 (m, 3H), 8,15 (m, 2H), 11,61 (b, 1H).
(xxiii)	5-fenil-6-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,2,4-triazin-3-amina (20 mg, 2%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (1,0 g, 3,9 mmol) y clorhidrato de 4-trifluorometil piperidina (0,9 g, 4,8 mmol)	Pureza por HPLC: 99,9% (218 nm); Espectroscopía de masas: (ESI positivo) m/z 323,9 [M] <sup>+</sup>	(400 MHz, DMSO) δ: 1,46 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,34 (m, 1H) 2,66 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 6,72 (s, 2H), 7,51 (m, 3H), 8,02 (m, 2H).
(xxiv)	5-fenil-6-(3-fenilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-3-amina (62 mg, 31%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol), 3-fenilpiperidina (482 mg, 2,99 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 332 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,92min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,51 - 1,77 (m, 3H), 1,83 - 1,92 (m, 1H), 2,58 - 2,72 (m, 2H), 2,74 - 2,84 (m, 1H), 3,24 (d, <i>J</i> 11,7, 1H) 3,34 (d, <i>J</i> 11,7, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,04-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 3H), 8,03-8,13 (m, 2H).
(xxv)	(4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)morfolin-2-il)metanol (40 mg, 23%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol), morfolin-2-ilmetanol (350 mg, 2,99 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 288 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2,95min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,51 - 2,58 (m, 1H), 2,63 - 2,74 (m, 1H), 2,91 - 3,02 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,70-3,79 (m, 1H), 4,67 (t, <i>J</i> 5,8, 1H), 6,76 (s, 2H), 7,47 - 7,56 (m, 3H), 8,03 - 8,11 (m, 2H).
(xxvi)	5-fenil-6-(3-(propoximetil)pirro lidin-1-il)-1,2,4-triazin-3-amina (39 mg, 20%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol), 3-(propoximetil)pirrolidina (428 mg, 2,99 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 314 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,64 min, 95% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 0,80 (t, <i>J</i> 7,4, 3H), 1,37 - 1,58 (m, 3H), 1,81 - 1,94 (m, 1H), 2,29 - 2,40 (m, 2H), 2,85 (dd, <i>J</i> 10,3, 6,4, 1H), 3,00 - 3,13 (m, 3H), 3,18 - 3,30 (m, 3H), 6,38 (s, 2H), 7,45 - 7,53 (m, 3H), 7,69 - 7,79 (m, 2H).
(xxvii)	2-(1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piperidin-3-il)propan-2-ol (56 mg, 31%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol), 2-(piperidin-3-il)propan-2-ol (257 mg, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 314 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4,22 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 0,86 (s, 6H), 1,00-1,13 (m, 1H), 1,38-1,52 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 2,30 (t aparente, <i>J</i> 11,6, 1H), 2,42 - 2,50 (m, 1H), 3,20 - 3,28 (m, 1H), 3,31 - 3,38 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 6,65



No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
				(s, 2H), 7,45 - 7,56 (m, 3H), 7,97 - 8,09 (m, 2H).
(xxviii)	6-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (16 mg, 9%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol), octahidropirrol[1,2-a]pirazina (377 mg, 2,99 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 297 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,17min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,21 - 1,35 (m, 2H), 1,55 - 1,73 (m, 2H), 1,96 - 2,20 (m, 3H), 2,69 - 2,81 (m, 1H), 2,81 - 3,03 (m, 2H), 3,06 - 3,19 (m, 1H), 3,29 - 3,36 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 7,46-7,56 (m, 3H), 8,00-8,09 (m, 2H).
(xxix)	1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-3-etilpiperidin-3-ol (42 mg, 23%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol), 3-etilpiperidin-3-ol (386 mg, 2,99 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 300 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,14min, 97% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 0,79 (t, J 7,4, 3H), 1,23 (s, 1H), 1,32-1,52 (m, 4H), 1,54-1,68 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 1H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,46 - 7,55 (m, 3H), 8,01 - 8,10 (m, 2H).
(xxx)	2-(4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)morfolin-2-il)etanol (42 mg, 22%); preparada en 3 horas	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol), 2-(morfolin-2-il)etanol (392 mg, 2,99 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 302 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3,22min, 96% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 1,34 - 1,61 (m, 2H), 2,48 - 2,58 (m, 1H), 2,62 - 2,74 (m, 1H), 2,91 - 3,02 (m, 1H), 3,09 - 3,20 (m, 1H), 3,27 - 3,42 (m, 2H), 3,46 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,67 (m, 1H), 3,68 - 3,78 (m, 1H), 4,39 (t, J 5,1, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,47-7,58 (m, 3H), 7,99-8,12 (m, 2H).

## Ejemplo de referencia 3



## Procedimiento general para la preparación de 3-amino-5-aril-6-ariloxi-1,2,4-triazinas

5 Se trató de manera secuencial una disolución del intermedio D, una 6-halo-5-aril-1,2,4-triazin-3-amina, (1,99 mmol) en DMSO (5 mL) con un derivado de fenol (7,90 mmol), NaOH (0,31 g, 7,9 mmol) y carbonato de cesio (0,64 g, 1,99 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante la noche con monitorización por CCF (hexano/acetato de etilo, 7:3). Una vez que se completó la reacción, se diluyó la mezcla con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto en bruto, producto C, se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida, eluyendo con mezclas de acetato de etilo en hexano (por ejemplo 15%) o por HPLC preparatoria.

10

## (i) 6-Fenoxi-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-Fenoxi-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (78 mg, 14%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,5 g, 1,99 mmol) y fenol (0,74 g, 7,90 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 3.

Pureza por HPLC: 99,67% (210 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 265,0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,08 (s, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 8,07 (m, 2H).

(ii) 6-(3-Aminofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

- 5 Se preparó 6-(3-aminofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (25 mg, 8%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,30 g, 1,19 mmol) y 3-amino fenol (0,19 g, 1,78 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 3.

Pureza por HPLC: 89,7% (238 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 338,0 [M+H]<sup>+</sup>

10 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 5,19 (s, 2H), 6,15 (m, 2H), 6,27 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,48-7,56 (m, 3H), 8,04 (d, 2H).

(iii) 6-(3-Fluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3-fluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (78 mg, 23%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,30 g, 1,19 mmol) y 3-fluoro fenol (0,27 g, 2,39 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 3.

Pureza por HPLC: 99,67 % (244 nm)

- 15 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 283,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,29 (s, 2H), 6,87-6,95 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,48-7,58 (m, 3H), 8,23 (m, 2H).

(iv) 5-Fenil-6-[2-(propan-2-il)fenoxi]-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 5-fenil-6-[2-(propan-2-il)fenoxi]-1,2,4-triazin-3-amina (20 mg, 7%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,40 g, 1,59 mmol) y 2-isopropil fenol (0,43 g, 3,18 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 3.

- 20 Pureza por HPLC: 96,5% (245 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 307,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (d, 6H), 3,16 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,38-7,59 (m, 3H), 8,31 (m, 2H).

(v) 5-Fenil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1,2,4-triazin-3-amina

- 25 Se preparó 5-fenil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1,2,4-triazin-3-amina (21 mg, 4%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,40 g, 1,59 mmol) y 3-(trifluorometil)fenol (0,52 g, 3,18 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 3.

Pureza por HPLC: 88,72 % (245 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 332,9 [M+H]<sup>+</sup>

- 30 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,10 (s, 2H), 7,49-7,63 (m, 5H), 7,61-7,63 (m, 2H), 8,07-8,09 (d, 2H).

(vi) 6-(4-Fluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(4-fluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (35 mg, 8%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,40 g, 1,59 mmol) y 4-fluorofenol (0,36 g, 3,18 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 3.

Pureza por HPLC: 96,39 % (244 nm)

- 35 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 283,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,03 (s, 2H), 7,20-7,22 (m, 4H), 7,50-7,56 (m, 3H), 8,08 (dd, 2H).

(vii) 6-(2-Fluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(2-fluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (44 mg, 10%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,40 g, 1,59 mmol) y 2-fluorofenol (0,36 g, 3,18 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 3.

5 Pureza por HPLC: 90,06 % (244 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 283,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,04 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,53-8,11 (m, 3H), 8,12 (m, 2H).

(viii) 6-(4-Metoxifenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

10 Se preparó 6-(4-Metoxifenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (45 mg, 13%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,30 g, 1,19 mmol) y 4-metoxifenol (0,30 g, 2,39 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 3.

Pureza por HPLC: 92,08 % (218 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 295,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,81 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,50-7,59 (m, 3H), 8,29 (m, 2H).

(ix) 6-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

15 Se preparó 6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (198 mg, 36%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,40 g, 1,59 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol (0,57 g, 3,18 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 3.

Pureza por HPLC: 95% (235 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 350,9 [M+H]<sup>+</sup>, (ESI negativo) 349,1 [M-H].

20 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,05 (s, 2H), 7,50-7,62 (m, 5H), 7,75 (m, 1H), 8,10 (m, 2H).

(x) 5-Fenil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 5-fenil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1,2,4-triazin-3-amina (22 mg, 3%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,50 g, 1,99 mmol) y 3-(trifluorometoxi)fenol (0,42 g, 2,39 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 3.

25 Pureza por HPLC: 95,6% (235 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 348,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,17 (s, 2H), 7,08 (m, 3H), 7,39 (t, 1H), 7,54 (m, 3H), 8,21 (d, 2H).

(xi) 6-(3-Clorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

30 Se preparó 6-(3-clorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (147 mg, 31%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,40 g, 1,58 mmol) 3-cloro fenol (0,40 g, 3,16 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (432 mg, 3,15 mmol), según el procedimiento general del ejemplo 3.

Pureza por HPLC: 98% (245 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 298,9 [M+H]<sup>+</sup>

35 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,12 (s, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 8,06 (m, 2H).

(xii) 6-(3,5-Diclorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3,5-diclorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (89 mg, 17%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,40 g, 1,59 mmol) y 3-5-diclorofenol (0,52 g, 3,18 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 3.

Pureza por HPLC: 99,03% (246 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 332,9 [M+H]<sup>+</sup>

5 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,15 (s, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,54 (m, 3H), 8,02 (d, 2H).

(xiii) 6-(3,5-Difluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3,5-difluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (101 mg, 17%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,50 g, 1,99mmol) y 3,5-difluorofenol (0,31 g, 3,98 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 3.

Pureza por HPLC: 90,33 % (244 nm)

10 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 300,9 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,46 (bs, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,58 (m, 1 H), 8,12 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon haciendo reaccionar los materiales de partida indicados según el procedimiento general del ejemplo 3.

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(xiv)	6-(3,5-dimetilfenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (26 mg, 5%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,40 g, 1,59 mmol) y 3,5-(dimetil)fenol (0,39 g, 2,07 mmol)	Pureza por HPLC: 96,6% (246 nm); Espectroscopía de masas: (ESI positivo) m/z 293,0 [M+H] <sup>+</sup>	(400 MHz, DMSO) δ: 2,22 (s, 6H), 6,71 (s, 2H), 6,76 (s, 1H) 7,06 (s, 2H), 7,52 (m, 3H), 8,05 (d, 2H).
(xv)	6-(3-cloro-5-metoxifenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (120 mg, 23%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,40 g, 1,59 mmol) y 3-cloro-5-metoxifenol (0,50 g, 31,8 mmol)	Pureza por HPLC: 98% (245 nm); Espectroscopía de masas: (ESI positivo) m/z 328,9 [M+H] <sup>+</sup>	(400 MHz, DMSO) δ: 3,74 (s, 3H), 6,75 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,53 (m, 3H), 8,03 (m, 2H).

15 Los siguientes compuestos se prepararon calentando la mezcla pura de un derivado de fenol y un derivado de bromotriazina (según se indica) con DBU (270 µl, 1,792 mmol), a 110°C durante la noche:

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(xvi)	1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piridin-4(1H)-ona (29 mg, 0,109 mmol, 27,5%)	6-cloro-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,082 g, 0,398 mmol), DBU (0,298 µl, 1,990 mmol) y piridin-4-ol (189 mg, 1,990 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 266,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 264,4 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 2,45 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 6,08 - 6,16 (m, 2H), 7,42 - 7,55 (m, 5H), 7,68 - 7,77 (m, 4H).
(xvii)	6-(4-metilfenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (51 mg, 51%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), p-cresol (194 mg, 1,792 mmol), y DBU (270 µl, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 279,82 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,75 min, 99 % (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,28 (s, 3H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,05 (s, 2H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 7,49 - 7,60 (m, 3H), 8,04 - 8,13 (m, 2H).
(xviii)	6-(4-clorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (38 mg, 35%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), 4-clorofenol (230 mg, 1,792 mmol), y DBU (270 µl, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 299,6 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,77 min, 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,12 (s, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,49-7,60 (m, 3H), 8,03-8,11 (m, 2H).
(xix)	6-(3,4-difluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), 3,4-difluorofenol (233 mg, 1,792 mmol) y DBU (270 µl, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 301,64 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 299,94 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,59 min, 97% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,03 - 7,11 (m, 1 H), 7,11 (s, 2H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,51-7,61 (m, 3H), 8,03-8,11 (m, 2H).

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(xx)	6-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), 6-metoxipiridin-3-ol (224 mg, 1,792 mmol) y DBU (270 µl, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 296,0 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 4,59 min, 95% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,85 (s, 3H), 6,88 (dd, J 8,9, 0,5, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,68 (dd, J 8,9, 3,0, 1 H), 8,11 (dd, J 2,9, 0,5, 1H), 8,12 - 8,16 (m, 2H).
(xxi)	6-[(2-metilpiridin-3-il)oxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), 2-metilpiridin-3-ol (196 mg, 1,792 mmol) y DBU (270 µl, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 280,73 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 278,94 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,90 min, 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,38 (s, 3H), 7,05 (s, 2H), 7,28 (ddd, J 8,2, 4,7, 0,5, 1H), 7,52-7,63 (m, 4H), 8,11-8,18 (m, 2H), 8,31 (dd, J 4,7, 1,4, 1 H).
(xxii)	6-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), 6-cloropiridin-3-ol (232 mg, 1,792 mmol) y DBU (270 µl, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 300,70 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3,90 min, 97% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,14 (s, 2H), 7,51-7,63 (m, 4H), 7,83 (dd, J 8,7, 3,0, 1 H), 8,06 - 8,13 (m, 2H), 8,42 (dd, J 3,0, 0,5, 1H).
(xxiii)	4-[(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)oxi]benzocitrilo	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), 4-hidroxibenzonitrilo (213 mg, 1,792 mmol) y DBU (270 µl, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 290,72 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 288,96 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,09 min, 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,28 (s, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,48-7,59 (m, 3H), 7,82-7,90 (m, 2H), 8,00-8,05 (m, 2H).
(xxiv)	6-[(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)oxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ol (298 mg, 1,792 mmol) y DBU (270 µl, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 337,60 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 335,81 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 4,35 min, 97% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,79 (s, 3H), 6,58 (s, 1 H), 7,27 (s, 2H), 7,52 - 7,66 (m, 3H) 8,04 - 8,12 (m, 2H).
(xxv)	6-[(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)oxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-ol (266 mg, 1,792 mmol) y DBU (270 µl, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 319,69 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,05 min, 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 3,85 (s, 3H), 7,01 (s, 2H), 7,14 (dd, J 8,7, 2,2, 1H), 7,42 (d, J 2,1, 1H), 7,51 - 7,63 (m, 4H), 8,12 - 8,19 (m, 2H), 8,26 (s, 1H).
(xxvi)	1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piridazin-4(1H)-ona	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), piridazin-4-ol (172 mg, 1,792 mmol) y DBU (270 µl, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 267,80 <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 266,01 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 2,80 min, 96% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 6,54 (dd, J 8,0, 3,1, 1 H), 7,41 - 7,56 (m, 5H), 7,74 (dd, J 3,1, 0,6, 1 H), 7,90 (s, 2H), 8,60 (dd, J 8,0, 0,6, 1H).
(xxvii)	1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-3,5-dicloropiridin-4(1H)-ona (10 mg, 5%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,597 mmol), 3,5-dicloropiridin-4-ol (490 mg, 2,99 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 334,55 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3,05 min, 96% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,44 - 7,60 (m, 5H), 7,94 (s, 2H), 8,42 (s, 2H).
(xxviii)	6-(2,4-diclorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (16 mg, 13%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), 2,4-diclorofenol (292 mg, 1,792 mmol) y DBU (270 µl, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 333,5 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 5,03 min, pureza del 98% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,10 (s, 2H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,80 (d, J 2,4, 1H), 8,11-8,18 (m, 2H).
(xxix)	6-(2,4-difluorofenoxi)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (12 mg, 11%)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), 2,4-difluorofenol (233 mg, 1,792 mmol) y DBU (270 µl, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 301,67 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,06 (s, 2H), 7,12-7,21 (m, 1H), 7,44-7,65 (m, 5H), 8,09-8,18 (m, 2H).

No.	Producto (rendimiento)	Preparado a partir de	CL/EM	RMN
(xxx)	5-fenil-6-(piridin-3-iloxi)-1,2,4-triazin-3-amina	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), piridin-3-ol (170 mg, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 266,76 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ); 264,96 (M-H) <sup>-</sup> (ES <sup>-</sup> ), a 3,70 min, 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 7,11 (s, 2H), 7,45 (ddd, J 8,4, 4,7, 0,6, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 3H), 7,69 (ddd, J 8,4, 2,8, 1,4, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H). 8,41 (dd, J 4,7, 1,3, 1 H), 8,53 (d, J 2,5, 1H).
(xxxi)	6-[(4-metilpiridin-3-il)oxi]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (90 mg, 0,358 mmol), 4-metilpiridin-3-ol (196 mg, 1,792 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 280,79 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3,97 min, 99% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,19 (s, 3H), 7,02 (s, 2H), 7,39 (d, J 4,9, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 3H), 8,13 - 8,21 (m, 2H), 8,32 (d, J 4,8, 1 H), 8,39 (s, 1H).
(xxxii)	5-fenil-6-(p-toliltio)-1,2,4-triazin-3-amina (407 mg, 1,383 mmol, 69,4 %)	6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,50 g, 1,991 mmol) y 4-metilbencenotiol (1,24 g, 9,96 mmol)	Espectroscopía de masas: m/z 295,2 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 4,77 min, 100% (método B).	(400 MHz, DMSO) δ: 2,26 (s, 3H), 7,09-7,15 (m, 4H), 7,44 (s, 2H), 7,46 - 7,55 (m, 3H), 7,67 - 7,72 (m, 2H).

#### Ejemplo de referencia 4

Preparación de (i) 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-clorofenol; y (ii) trifluoro-metanosulfonato de 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-clorofenilo

Etapa 1: 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-clorofenol

- 5 Se preparó 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-clorofenol (890 mg, 85%) por la desmetilación de 6-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (1,2 g, 3,84 mmol; véase anteriormente) con BBr<sub>3</sub> (5 mL) a -70°C durante 2 horas y después durante 16 horas adicionales a TA. Se vertió entonces la mezcla resultante en agua (25 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Se secaron entonces los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexano para dar el compuesto objetivo.
- 10

Pureza por HPLC: 96,94% (262 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 298,9 [M+H]<sup>+</sup>.

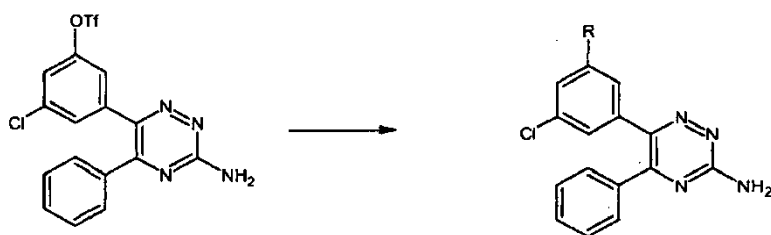
<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 6,68 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 7H), 9,98 (s, 1H).

Etapa 2: Trifluorometanosulfonato de 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-clorofenilo

- 15 Se preparó trifluorometanosulfonato de 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-clorofenilo (2,5 g, 90%) a partir de 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-clorofenol (1,5 g, 5,03 mmol). El alcohol se disolvió en DCM (15 mL), se enfrió hasta 0°C y se trató con trietilamina (0,66 g) durante 10 minutos. Se añadió entonces cloruro de trifluorometanosulfonilo a 0 °C y se templó la mezcla a TA y se mantuvo a esta temperatura durante 1,5 horas. Se vertió entonces la mezcla en agua (25 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL); se secaron entonces los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El compuesto en bruto se usó como tal en la etapa siguiente.
- 20

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 431,0 [M+H]<sup>+</sup>, (ESI negativo) 429,0 [M-H]<sup>+</sup>.

Procedimiento general para acoplamiento cruzado mediados por Pd de trifluorometanosulfonato de 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-clorofenilo



Se disolvió trifluorometanosulfonato de 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-clorofenilo (0,65 g, 1,51 mmol) en DMF (10 mL) y la disolución resultante se trató de manera secuencial con LiCl (0,21 g) y una pareja de acoplamiento de ácido borónico u organoestannano adecuado (1,81 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5-10 minutos después se trató con paladio (0) tetrakis trifenilfosfina (0,087 g, 0,075 mmol) a reflujo (90 °C) durante 4-5 horas. Después de este tiempo, se vertió la mezcla en agua (25 mL) y se extrajo con un disolvente orgánico tal como DCM o acetato de etilo (3 x 30 mL). Se secaron entonces los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a vacío y el compuesto objetivo aislado se purificó por cromatografía en gradiente ultrarrápida, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/hexano.

10 (i) 6-(3-Cloro-5-etenilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3-cloro-5-etenilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (54 mg, 11%) a partir de trifluorometanosulfonato de 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-clorofenilo (0,65 g, 1,51 mmol) y tri-*n*-butil(vinil)-estaño (0,57 g, 1,81 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 4.

Pureza por HPLC: 98,35% (248 nm)

15 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 309,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 5,27 (d, 1H), 5,72 (d, 1 H), 6,62 (dd, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,44 (m, 6H), 7,51 (m, 1H), 7,57 (bs, 2H).

(ii) 6-(3-cloro-5-ciclopropilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

20 Se preparó 6-(3-cloro-5-ciclopropilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (20 mg, 7%) a partir de trifluorometano-sulfonato de 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-clorofenilo (0,40 g, 0,93 mmol) y tri-*n*-butil(ciclopropil)-estaño (0,37 g, 1,11 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 4.

Pureza por HPLC: 95,98% (227 nm)

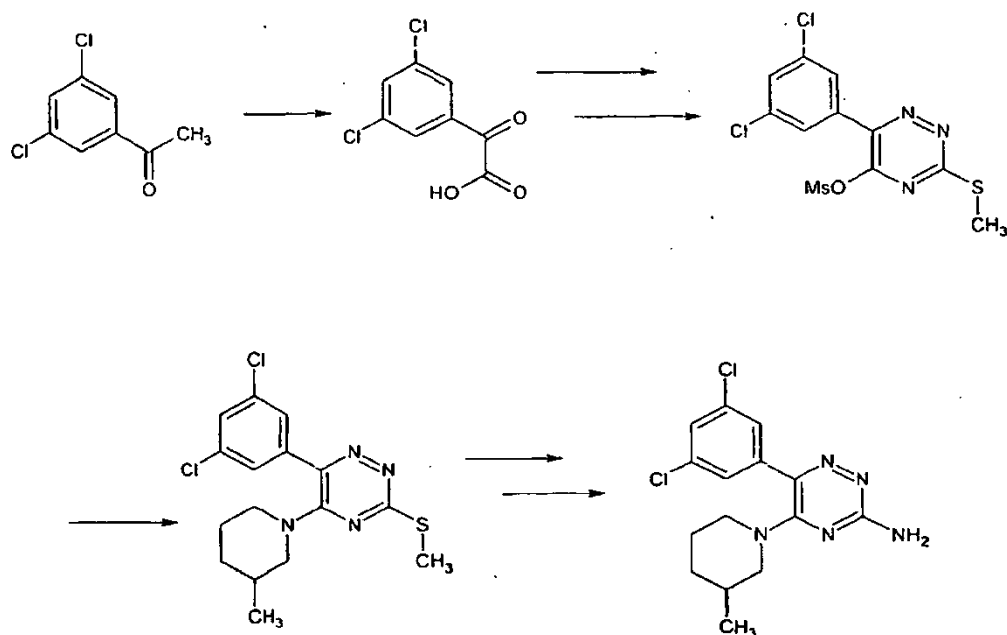
Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 322,9 [M+H]<sup>+</sup>.

25 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,47 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 1,36 (m, 1H), 5,58 (bs, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,45 (m, 3H).

**Ejemplo 5: Otros métodos de síntesis**

Los compuestos del ejemplo 5 marcados con un asterisco son compuestos de referencia

\* (i) 6-(3,5-diclorofenil)-5-(3-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-3-amina



5 Etapa 1: Se disolvió dióxido de selenio (30,0 g 270 mmol) en dioxano (450 mL) y se templó a 50°C. Se añadió 3,5-dicloroacetofenona (30,0g, 158 mmol) a esta temperatura y se puso a reflujo la mezcla resultante durante 4 h. Una vez que se completó la reacción, se filtró la mezcla a través de celite y se concentró a vacío. Se aisló ácido (3,5-diclorofenil)(oxo) acético y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/hexano(28 g, 80%).

Espectroscopía de masas: (ESI negativo) 217 [M-H]<sup>-</sup>

10 Etapa 2: Se disolvió ácido (3,5-diclorofenil)(oxo) acético (28,0 g 129,0 mmol) en etanol (280 mL) y se trató sucesivamente con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico e hidrazinacarbimidato de metilo (20,5 g, 193,5 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h a 78°C. Una vez que se completó la reacción (CCF), la mezcla se concentró a vacío, se vertió en agua (150 mL), y se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Se secaron entonces los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a vacío, y se purificaron por cromatografía en gradiente ultrarrápida, dando 6-(3,5-diclorofenil)-3-(metiltio)-1,2,4-triazin-5-ol (19 g, 46%).

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 287,9 [M-H]<sup>+</sup>, (ESI negativo) 286,0 [M-H]<sup>-</sup>

15 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 2,49 (s, 3H), 7,73 (m, 1H), 8,05 (d, 2H), 14,32 (s, 1 H).

20 Etapa 3: Se disolvió 6-(3,5-diclorofenil)-3-(metiltio)-1,2,4-triazin-5-ol (2,0 g, 6,96 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y se enfrió a 15°C. TEA (1,76 g, 17,4 mmol) se añadió gota a gota a la disolución, seguido 5 minutos más tarde, por cloruro de metanosulfonilo (1,99 g, 17,42 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se detectó metanosulfonato de 6-(3,5-diclorofenil)-3-(metilsulfanil)-1,2,4-triazin-5-ilo por CL/EM y se usó la mezcla en bruto directamente en la etapa siguiente.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 366,9 [M-H]<sup>+</sup>

25 Etapa 4: Se trató una disolución en bruto de metanosulfonato de 6-(3,5-diclorofenil)-3-(metilsulfanil)-1,2,4-triazin-5-ilo (5,43 mmol) en dioxano (3 mL), con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 g, 7,2 mmol) y 3-metil piperidina (1,68 g, 16,9 mmol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Una vez que se completó la reacción (CCF, acetato de etilo/hexano, 1:1), se vertió la mezcla en agua (25 mL) y se extrajo con DCM o acetato de etilo (3 x 25 ml). Se secaron entonces los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexano para dar 6-(3,5-diclorofenil)-5-(3-metilpiperidin-1-il)-3-(metilsulfanil)-1,2,4-triazina (0,8 g, 40 %).

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 369,0 [M+H]<sup>+</sup>

30 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 0,67 (m, 3H), 1,07 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,76 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,64 (m,1H).



5 Etapa 5: Se añadió *m*-CPBA (0,654 g, 3,78 mmol) a una disolución de 6-(3,5-diclorofenil)-5-(3-metilpiperidin-1-il)-3-(metilsulfonil)-1,2,4-triazina (0,4 g, 1,08 mmol) en DCM (5 mL) a -15 °C y se agitó la mezcla resultante a esta temperatura hasta que se consideró que la reacción había finalizado por CCF (8 h). Se extinguió entonces la reacción con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada acuosa (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron bajo presión reducida para dar 6-(3,5-diclorofenil)-5-(3-metilpiperidin-1-il)-3-(metilsulfonil)-1,2,4-triazina en bruto (1,0 g, 91%) que se usó sin purificación adicional.

10 Etapa 6: Se disolvió 6-(3,5-diclorofenil)-5-(3-metilpiperidin-1-il)-3-(metilsulfonil)-1,2,4-triazina (0,25 g, 0,625 mmol) en THF (5 mL) y se purgó la disolución con gas NH<sub>3</sub> anhidro durante 1 hora. Una vez que se completó la reacción (CCF), se vertió la mezcla en agua (15 mL) y se extrajo con DCM o acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a vacío y después se trataron con una disolución 1 N de HCl durante 10 min y se extrajeron con acetato de etilo. Se neutralizó la capa saturada acuosa con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml); se secaron entonces las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificaron por cromatografía en gradiente ultrarrápida, dando 6-(3,5-diclorofenil)-5-(3-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,01 g, 1 %).

Pureza por HPLC: 88,07% (218 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 338,9 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 0,90 (m, 1H), 1,16 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,72 (m, 1H), 2,52 (m, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (bs, 2H).

20 \* (ii) 6-(6-(Metilamino)piridin-3-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(6-(metilamino)piridin-3-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (49,5 mg, 0,177 mmol, 71,4%) a partir de 5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)piridin-2-il(metil)carbamato (véase anteriormente), por desprotección BOC con ácido trifluoroacético (0,4 mL) en diclorometano (1,6 mL) durante 1 hora a temperatura ambiente.

Pureza por HPLC: 99,7% (254 nm) a 3,45 min

25 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 279,8 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 2,74 (d, J 4,8, 3H), 6,36 (dd, J 8,7, 0,7, 1H), 6,62 - 6,75 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,30 (dd, J 8,7, 2,4, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 5H), 7,90 (dd, J 2,4, 0,6, 1H).

\* (iii) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2,6-diyodofenol

30 Se hizo reaccionar 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-fenol (véase anteriormente; 140 mg, 0,530 mmol) con AcOH (2 mL) y 1-yodopirrolidin-2,5-diona (119,mg 0,530 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (88 mg, 64%).

Pureza por HPLC: 99% (254 nm) a 3,1 min

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 517 [M+H]<sup>+</sup>; (ESI negativo) 515 [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 7,35 - 7,50 (m, 7H), 7,64 (s, 2H), 9,69 (s, 1 H).

35 \* (iv) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-yodofenol

Se hizo reaccionar 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-fenol (véase anteriormente; 140 mg, 0,530 mmol) con AcOH (2 mL) y 1-yodopirrolidin-2,5-diona (119 mg, 0,530 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (35 mg, 32%).

Pureza por HPLC: 99% (254 nm) a 2,7 min

40 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 391 [M+H]<sup>+</sup>; (ESI negativo) 389 [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 6,77 (d, J 8,4 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,28-7,47 (m, 7H), 7,68 (d, J 2,2 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H).

\* (v) 6-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina a partir de 3-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-5-(trifluorometoxi)fenol (100 mg, 0,287 mmol). Se disolvió el fenol en THF (2 mL) y se trató con yodometano (17,87  $\mu$ L, 0,287 mmol) a 0°C. Después de ~ 15 minutos, se dejó entonces templar lentamente la mezcla a t.a.

- 5 Se disolvió el disolvente a vacío; se añadieron agua (2ml) y DCM (2ml) y se separaron las capas con un cartucho separador de fases. Se concentró la capa orgánica a sequedad a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (33 mg, 32%).

Pureza por HPLC: 100% (254 nm) a 4,82 min

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 363 [M+H]<sup>+</sup>; (ESI negativo).361 [M-H]<sup>-</sup>

- 10 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,71 (s, 3H), 6,75 - 6,76 (m, 1H), 6,89 - 6,90 (m, 1H), 7,00 - 7,01 (m, 1 H), 7,32 - 7,48 (m, 5H), 7,53 (s, 2H)

\* (vi) *N*-[5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-metoxifenil]acetamida

Etapa 1: Preparación de *N*-(5-bromo-2-hidroxifenil)acetamida

- 15 Se disolvió 2-amino-4-bromofenol (1 g, 5,32 mmol) en DCM (10 mL) y se enfrió hasta 10 °C. Se añadió entonces gota a gota trietilamina (0,65 g, 6,38 mmol) y se siguió con la agitación durante 5 minutos antes de añadir cloruro de acetilo (0,54 g, 6,91 mmol). La mezcla de reacción se monitorizó para ver su finalización por CCF (hexano/acetato de etilo, 7:3) después se extinguió con disolución de bicarbonato sódico saturado (30 mL). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 30 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se usó el residuo en bruto (0,57 g, 47%) en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 20 Rf de CCF: 0,6 (hexano/acetato de etilo, 7:3)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 230,9 [M+H]<sup>+</sup>, (ESI negativo) 229,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 2,07 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación de *N*-(5-bromo-2-metoxifenil)acetamida

- 25 Se disolvió *N*-(5-bromo-2-hidroxifenil)acetamida (0,56 g, 2,43 mmol) en DMF anhidro (7,0 mL) y se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,85 g, 6,09 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 70°C durante 30 minutos, se trató después con yoduro de metilo (0,69 g, 4,87 mmol). Después de agitar durante 16 horas adicionales a 60°C, se extinguió la mezcla de reacción con agua (25 mL) y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 30 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El residuo resultante (0,54 g, 92%) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 30 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 244,9 [M+H]<sup>+</sup>

Rf de CCF: 0,8 (hexano/acetato de etilo, 7:3)

Etapa 3: Preparación de *N*-[2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida

- 35 Se *disolvió* *N*-(5-Bromo-2-metoxifenil)acetamida (0,52 g, 2,13 mmol) en DME (10 mL) y se trató con dibenciliden-acetona-palacio (II) (65 mg, 0,11 mmol), trifetil fosfina (40 mg, 0,15 mmol), bis(pinacolato)diboro(0,65 g, 2,56 mmol) y acetato de potasio (0,63 g, 6,4 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 150°C durante la noche, después se extinguió con agua (30 mL). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 30 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se usó el residuo en bruto (1,08 g, 91%) en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 292,1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 40 Rf de CCF: 0,5 (hexano/acetato de etilo, 7:3)

Etapa 4: Preparación de *N*-[5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-metoxifenil]acetamida

Se preparó *N*-[5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-metoxifenil]acetamida (0,170 g, 25%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,5 g, 1,99 mmol) y *N*-[2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida según el procedimiento general del ejemplo 1.

Pureza por HPLC: 97,62% (283 nm)

5 Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 336,1 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 2,04 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,82 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 7,33 (m, 4H), 7,39 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

\* (vii) *N*-[5-(3-Amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-hidroxifenil]acetamida

10 Se preparó *N*-[5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-hidroxifenil]acetamida por la *O*-desmetilación de *N*-[5-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-2-metoxifenil]acetamida (0,05 g, 0,15 mmol; véase anteriormente). Se disolvió metil éter en DCM (5 mL), se enfrió hasta -78°C y se trató con tribromuro de boro (5,25 mmol, 1,32 g). Se templó gradualmente la mezcla resultante a TA y después se agitó a esta temperatura durante 16 horas adicionales. Se vertió la mezcla en agua (15 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en gradiente ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexano para dar el compuesto objetivo (0,30 g, 85%).

Pureza por HPLC: 96,15% (219 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 322,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 2,05 (s, 3H), 6,71 (m, 2H), 7,43 (m, 5H), 8,00 (m, 1H), 8,49 (bs, 2H), 9,26 (s, 1 H), 10,26 (bs, 1H).

20 (viii) 6-(2-Metil-6-d<sub>3</sub>-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Etapas 1: Preparación de complejo de 2,4,6-tri(d<sub>3</sub>-metil)ciclotriboroxano-piridina

25 Se enfrió una disolución de borato de trimetilo (10,0 mL) en THF (100 mL) bajo N<sub>2</sub> hasta -78°C y se añadió gota a gota una disolución de yoduro de metil-d<sub>3</sub>-magnesio (50,0 mL, 1 M en dietil éter, 50,0 mmol) durante 1 hora. Después de agitar a -78°C durante 1,5 horas adicionales se añadió gota a gota HCl acuoso 1M (25 mL) durante aproximadamente 5 min y se dejó templar la mezcla hasta temperatura ambiente. Se añadió salmuera (20 mL) y se filtró la mezcla a través de una capa corta de celite, aclarando la capa de celite con dietil éter (50 mL). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (3 x 50 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se concentraron después a vacío hasta aproximadamente un volumen de 25 mL. Se añadió piridina (10 mL) y se agitó la disolución amarillo claro a temperatura ambiente durante 19,5 horas antes de concentrarse a vacío para dar el compuesto del título (1,39 g, en bruto) como un semisólido amarillo claro que se usó sin purificación.

30 CL/EM: m/z 214,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI positivo), 0,3 min (método A).

Etapas 2: Síntesis de 6-(2-metil-6-d<sub>3</sub>-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

35 Una mezcla de 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (70,4 mg, 0,236 mmol), complejo en bruto de 2,4,6-tri(d<sub>3</sub>)metilciclotriboroxano-piridina (504 mg, aproximadamente 2,36 mmol), disolución de carbonato de sodio acuosa 1 M (0,59 mL, 0,59 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (27,2 mg, 0,024 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (2 mL) en vial sellado se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 20 min. Después de la concentración a vacío, se añadieron DCM (10 mL) y agua (10 mL) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en gradiente ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, disolvente A a del 5 al 40% en B. Disolvente A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, disolvente B: NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH / MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5:5:90) rindió el compuesto del título como un sólido amarillo (30,5 mg, 46%).

40 CL/EM m/z 281,1 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) a 2,26 min, 100% (método C).

RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,47 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 3H).

\* (ix) 1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-3,5-dimetilpiridin-4(1*H*)-ona

45 Etapas 1: Preparación de cloruro de 1-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-3,5-dimetilpiridinio

Se añadió 3,5-lutidina (1,0 g, 9,3 mmol) a  $\text{SOCl}_2$  (2,0 mL, 27,9 mmol) a  $-10^\circ\text{C}$ . Se calentó la mezcla resultante a  $120^\circ\text{C}$  y se agitó durante dos a tres horas adicionales. Se monitorizó la reacción hasta su finalización por CCF (acetato de etilo/hexano, 1:1), después se precipitó con acetato de etilo. Se recogió el producto deseado por filtración y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional (1,79 g, 90%).

5 Masa: (ESI positivo) 214,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Rf de CCF: 0,05 (metanol/cloroformo, 3:7).

Etapas 2: Preparación de 3,5-dimetilpiridin-4-ol

10 Se calentaron cloruro de 1-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-3,5-dimetilpiridinio (1,0 g, 4,7 mmol) y  $\text{H}_3\text{PO}_3$  anhidro (0,97 g, 11,7 mmol), como una mezcla pura, a  $150\text{-}160^\circ\text{C}$  en un tubo sellado durante 8 horas con monitorización por CCF (metanol/cloroformo 5:5). Una vez que se completó la reacción, se diluyó la mezcla con etanol y acetona (1:1, 50 mL), se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó empleando una resina Dowex 50.

Masa: (ESI positivo) 124,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Rf de CCF: 0,38 (metanol/cloroformo, 2:8).

Etapas 3: Preparación de 1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-3,5-dimetilpiridin-4(1H)-ona

15 Se preparó 1-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-3,5-dimetilpiridin-4(1H)-ona (40 mg, 5%) a partir de 6-bromo-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (0,70 g, 2,7 mmol), 3,5-dimetilpiridin-4-ol (0,45 g, 3,7 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,93g, 6,7 mmol) según el procedimiento general del ejemplo 3.

Pureza por HPLC: 92,33 % (286 nm)

Espectroscopía de masas: (ESI positivo) 294,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20  $^1\text{H}$  RMN: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,77 (s, 6H), 7,44 (m, 5H), 7,66 (s, 2H), 7,74 (bs, 2H).

(x) 6-[2-(Azetidín-1-il)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-[2-(azetidín-1-il)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina a partir de 5-fenil-6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (100 mg, 0,34 mmol) y azetidina (96 mg, 0,11 ml, 1,69 mmol) según el procedimiento general de la preparación 4a.

25 CL/EM: ( $\text{ES}^+$ ) 319,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  a 4,02 min, 99% (método C).

$^1\text{H}$  RMN: (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 2,22 (s, 3H), 2,22 - 2,28 (m, 2H), 3,76 (t, J 7,3, 4H), 5,99 (s, 1 H), 6,47 (s, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 5H), 7,52 (bs, 2H).

(xi) 6-[2-(azetidín-1-il)-6-metilpiridin-4-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

30 Se preparó 6-[2-(azetidín-1-il)-6-metilpiridin-4-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (6,0 mg, 4%) a partir de 5-(4-fluorofenil)-6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (150 mg, 0,48 mmol) y azetidina (136 mg, 0,16 ml, 2,38 mmol) según el procedimiento general de la preparación 4a.

CL/EM: ( $\text{ES}^+$ ) 337,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  a 4,18 min, 97% (método C).

$^1\text{H}$  RMN: (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 2,23 (s, 3H), 2,24 - 2,30 (m, 2H), 3,79 (t, J 7,6, 4H), 6,52 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 7,48 - 7,50 (m, 2H), 7,55 (bs, 2H).

35 (xii) 6-[2-(Azetidín-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina

Se preparó 6-[2-(azetidín-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (20,0 mg, 19%) a partir de 5-fenil-6-(2-cloro-6-trifluorometilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (100 mg, 0,28 mmol) y azetidina según el procedimiento general de la preparación 4a.

CL/EM: ( $\text{ES}^+$ ) 373,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  a 4,52 min, 99% (método C).

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO) δ: 2,27 - 2,35 (m, 2H), 3,89 (t, J 7,5, 4H), 6,03 (s, 1 H), 6,46 (s, 1H), 7,41 - 7,53 (m, 5H), 7,69 (br. s, 2H).

### Ejemplo 6

- 5 Se encontró que los compuestos de los ejemplos 1 a 5 poseían actividad en los ensayos biológicos descritos anteriormente. La actividad biológica determinada por la prueba A incluye la  $CI_{50}$  y los valores de pKi para los receptores  $A_{2a}$  y  $A_1$  humanos, y se vio que los compuestos de los ejemplos 1 a 5 poseían valores pKi en exceso de 5 (ó 6) frente al menos a uno de estos receptores (por ejemplo según se describió para ciertos compuestos en la tabla a continuación).

Ejemplo no.	pKi A2a	pKi A1
1(vi)	7,29	7,25
1(ix)	7,70	7,81
1(xiii)	8,40	7,36
1(xv)	7,11	8,45
1(xviii)	6,75	6,91
1(xxiv)	6,97	8,03
1 (xxx)	6,30	ND
1(xxxv)	7,19	8,20
1(xli)	8,68	7,83
1(xlii)	8,86	9,84
1(xliii)	7,74	8,54
1(ii)	8,66	6,87
1(lvi)	8,22	7,33
1(lxxii)	6,99	8,52
1(lxxvii)	8,11	7,29
1(lxxix)	7,45	9,35
1(lxxx)	6,61	6,01
1(xc)	8,07	7,26
1(xcv)	7,86	6,67
1(cxxxiv)	5,62	7,62
1(cxlv)	6,31	7,40
1(cliv)	7,56	6,77
1(clviii)	7,98	6,96
1(clix)	7,81	7,07
1(clxix)	8,40	6,99
1(clxxiv)	8,07	6,89
1(clxxvi)	8,03	6,93
1(clxxix)	8,62	7,52
1(clxxx)	8,90	7,76
1(clxxx)	8,71	7,17
1(cxc)	8,26	7,36
1(cxciii)	8,34	6,93
1(cciv)	7,21	5,97

Ejemplo no.	pKi A2a	pKi A1
1(ccix)	8,59	7,60
1(ccxi)	7,71	8,74
1(ccxii)	8,66	7,68
1(ccxiii)	7,51	7,12
1(ccxviii)	6,58	5,25
2(iii)	7,31	5,37
2(iv)	7,79	<5
2(vi)	7,39	<5
2(xxii)	5,07	6,71
2(xxv)	5,53	7,49
3(i)	7,17	<5
3(v)	5,96	ND
3(xvi)	7,41	7,15
3(xxi)	6,22	8,07
3(xxiv)	7,39	8,46
3(xxxii)	5,82	7,00
4(ii)	7,89	7,43
5(vii)	6,73	8,69
5(viii)	7,91	7,26
5(ix)	7,77	7,62
5(x)	8,52	8,05
5(xi)	7,76	6,90

### Ejemplo 7

Se observó que los compuestos del ejemplo 1 (vi) y del ejemplo 1 (xlili) (dosis de 2 - 10 mg/kg ó 0,3 - 3 mg/kg, v.o., respectivamente; 120 min antes del momento de la prueba) tenían un comportamiento cataléptico inverso en ratas tratadas previamente con haloperidol de una forma dependiente de la dosis con una DE<sub>50</sub> de 9,8 y 0,27 mg/kg (v.o.), respectivamente, usando el procedimiento descrito en la prueba B anterior. De una forma similar, se observó que los compuestos de los ejemplos 1(xliii), 1(li), 1(lvi), 1(lxxvii), 1(xc), 1(xcv), 1(cliv), 1(clviii), 1(clix), 1(ccix), 1(ccxi), 1(ccxiii), 1(clxix), 1(clxxix), 1(clxxxiv), 1(ccxii) y 5(x) tenían un comportamiento cataléptico inverso en ratas tratadas previamente con haloperidol de una forma estadísticamente significativa a una dosis de 1 mg/kg (v.o.) (120 min antes del momento de la prueba, según la prueba B anterior).

### 10 Abreviaturas

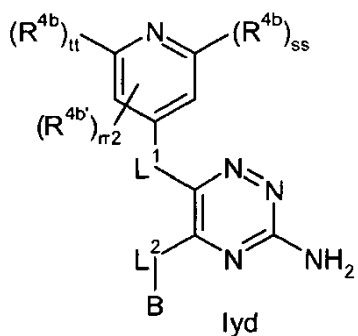
<i>m</i> -CPBA	= ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico
bmim	= 1-butil-3-metilimidazolio
DCM	= diclorometano
DME	= dimetoxietano
DMF	= dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
ESI	= ionización por electropulverización
EtOAc	= Acetato de etilo
FT	= transformada de Fourier

HPLC	= cromatografía líquida de alta resolución
IR	= infrarrojo
LC	= cromatografía líquida
MS	= espectrometría de masas
NMP	= N-metilpirrolidinona
RMN	= resonancia magnética nuclear
ta	= temperatura ambiente
THF	= tetrahidrofurano
CCF	= cromatografía en capa fina

Los prefijos *n*-, *s*-, *i*-, *t*- y *terc*- tienen su significado normal: normal, secundario, *iso* y terciario.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula lyd,



en la que:

5 B representa un  $Cy^{BB}$  o  $Het^{BB}$ ;

$Cy^{BB}$  representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^{4c}$ ;

$Het^{BB}$  representa un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene uno o más átomos de N, y grupo  $Het^{BB}$  que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^{4d}$ ;

$R^{4b}$ ,  $R^{4b'}$ ,  $R^{4c}$  y  $R^{4d}$  representan, independientemente en cada aparición,

10 (a) halógeno,

(b) CN,

(c) alquilo  $C_{1-12}$ , alquenilo  $C_{2-12}$ , alquinilo  $C_{2-12}$ , estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de  $OH$ ,  $=O$ , halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxilo  $C_{1-4}$ ),  $OR^{5a}$ ,  $S(O)_qR^{5b}$ ,  $S(O)_2N(R^{5c})(R^{5d})$ ,  $N(R^{5e})S(O)_2R^{5f}$ ,  $N(R^{5g})(R^{5h})$ ,  $B^1-C(G^1)-B^2-R^{5i}$ , arilo y  $Het^1$ ,

(d)  $Cy^3$ , grupo  $Cy^3$  que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de  $OH$ ,  $=O$ , halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxilo  $C_{1-4}$ ),  $OR^{6a}$ ,  $S(O)_qR^{6b}$ ,  $S(O)_2N(R^{6c})(R^{6d})$ ,  $N(R^{6e})S(O)_2R^{6f}$ ,  $N(R^{6g})(R^{6h})$ ,  $B^3-C(G^1)-B^4-R^{6i}$ , arilo y  $Het^2$ ,

(e)  $Het^a$ , grupo  $Het^a$  que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de  $OH$ ,  $=O$ , halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxilo  $C_{1-4}$ ),  $OR^{7a}$ ,  $S(O)_qR^{7b}$ ,  $S(O)_2N(R^{7c})(R^{7d})$ ,  $N(R^{7e})S(O)_2R^{7f}$ ,  $N(R^{7g})(R^{7h})$ ,  $B^5-C(G^1)-B^6-R^{7i}$ , arilo y  $Het^3$ ,

25 (f)  $OR^8$ ,

(g)  $S(O)_qR^{9a}$ ,

(h)  $S(O)_2N(R^{9b})(R^{9c})$ ,

(i)  $N(R^{9d})S(O)_2R^{9e}$ ,

(j)  $N(R^{9f})(R^{9g})$ ,

30 (k)  $B^7-C(G^1)-B^8-R^{9h}$ ,

(l)  $=O$ ,

(m)  $=S$ ,



rr2 representa de 0 a 2;

ss y tt representan independientemente, en cada aparición 0 ó 1, siempre que ss y tt no representen ambos 0;

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representan ambos enlaces directos;

G<sup>1</sup> representa, independientemente en cada aparición, O, S o NR<sup>5j</sup>;

5 R<sup>8</sup> representa, independientemente en cada aparición,

H,

Cy<sup>3</sup>, Het<sup>a</sup>, arilo<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, estando estos últimos siete grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, Het<sup>4</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)N(R<sup>N1</sup>)(R<sup>N2</sup>), S(O)<sub>r</sub>R<sup>9aa</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9ba</sup>)(R<sup>9ca</sup>), N(R<sup>9da</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>9ea</sup> y N(R<sup>9fa</sup>)(R<sup>9ga</sup>);

10 Cy<sup>3</sup> representa, independientemente en cada aparición, un anillo carbocíclico, totalmente saturado o parcialmente insaturado, aromático, de 3 a 6 miembros;

Het<sup>a</sup> representa, independientemente en cada aparición, un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N;

15 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan independientemente

(a) H,

(b) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, arilo, -N(R<sup>N3</sup>)(R<sup>N4</sup>) y -OR<sup>a</sup>,

(c) arilo o

20 (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (grupo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>);

B<sup>1</sup> a B<sup>8</sup> representan independientemente, en cada aparición, un enlace directo, O, S o N(R<sup>N3</sup>);

cada arilo<sup>a</sup> representa independientemente un grupo aromático carbocíclico C<sub>6-14</sub>, grupo que puede comprender uno, dos o tres anillos;

25 cada arilo representa independientemente un grupo aromático carbocíclico C<sub>6-14</sub>, grupo que puede comprender uno, dos o tres anillos y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

halógeno,

alquilo C<sub>1-6</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -N(R<sup>N4</sup>)(R<sup>N5</sup>) y -OR<sup>a</sup>, y

30 -OR<sup>a</sup>;

Het<sup>1</sup> a Het<sup>4</sup> representan independientemente grupos heterocíclicos de 4 a 14 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupos heterocíclicos que pueden comprender uno, dos o tres anillos y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

halógeno,

35 alquilo C<sub>1-6</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -N(R<sup>N6</sup>)(R<sup>N7</sup>) y -OR<sup>a</sup>, y

-OR<sup>a</sup>;

R<sup>N1</sup> a R<sup>N7</sup> representan independientemente

H,

alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, estando estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno y -OR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> representa, independientemente en cada aparición,

5 (a) H;

(b) alquilo C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, C<sub>4-12</sub> cicloalqueno, estando estos últimos cinco grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (estando estos últimos cuatro grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>), OR<sup>12a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>12b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12c</sup>)(R<sup>12d</sup>), N(R<sup>12e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>12f</sup>, N(R<sup>12g</sup>)(R<sup>12h</sup>), B<sup>9</sup>-C(G<sup>2</sup>)-B<sup>1</sup>0-R<sup>12i</sup>, arilo<sup>1</sup> y Het<sup>0</sup>, y grupos cicloalquilo C<sub>3-12</sub> o cicloalqueno C<sub>4-12</sub> que pueden estar sustituidos adicionalmente con =O,

(c) S(O)<sub>r</sub>R<sup>13a</sup>,

(d) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>13b</sup>)(R<sup>13c</sup>) o

(e) C(O)-B<sup>1</sup>1-R<sup>13d</sup>;

15 R<sup>5a</sup> a R<sup>5j</sup>, R<sup>6a</sup> a R<sup>6i</sup>, R<sup>7a</sup> a R<sup>7i</sup>, R<sup>9a</sup> a R<sup>9h</sup>, R<sup>9aa</sup> a R<sup>9ga</sup>, R<sup>12a</sup> a R<sup>12i</sup> y R<sup>13a</sup> a R<sup>13d</sup> representan independientemente, en cada aparición,

(a) H,

(b) alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub> estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>), OR<sup>5aa</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>5ab</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5ac</sup>)(R<sup>5ad</sup>), N(R<sup>5ae</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5af</sup>, N(R<sup>5ag</sup>)(R<sup>5ah</sup>), B<sup>12</sup>-C(G<sup>2</sup>)-B<sup>13</sup>-R<sup>5ai</sup>, arilo<sup>1</sup> y Het<sup>0</sup>;

(c) cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o cicloalqueno C<sub>4-10</sub> (estando estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>),

25 (d) Het<sup>d</sup>;

G<sup>2</sup> representa, independientemente en cada aparición, O, S, o NR<sup>5aj</sup>;

R<sup>5aa</sup> a R<sup>5aj</sup> representan independientemente en cada aparición,

(a) H,

(b) alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>),

(c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o cicloalqueno C<sub>4-6</sub> (estando estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>),

35 (d) Het<sup>e</sup>,

o R<sup>5ag</sup> y R<sup>5ah</sup> pueden representar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que pueden contener adicionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, anillo heterocíclico que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>);

B<sup>9</sup> a B<sup>13</sup> representan independientemente un enlace directo, O, S o N(R<sup>N8</sup>);

arilo<sup>1</sup> representa, independientemente en cada aparición, un grupo aromático carbocíclico, grupo que puede comprender uno o dos anillos y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

halógeno,

5 alquilo C<sub>1-6</sub>, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -N(R<sup>N10</sup>)(R<sup>N11</sup>) y alcoxilo C<sub>1-6</sub> (estando este último sustituyente sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno), y

alcoxilo C<sub>1-6</sub> (estando este último sustituyente sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno);

R<sup>N8</sup>, R<sup>N10</sup> y R<sup>N11</sup> representan independientemente

H,

10 alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, estando estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;

Het<sup>b</sup> representa un grupo de 5 ó 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O y alquilo C<sub>1-6</sub>;

15 Het<sup>c</sup> a Het<sup>e</sup> representan independientemente, un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, grupos Het<sup>c</sup> a Het<sup>e</sup> que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> (estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>);

20 q y r representan independientemente en cada aparición 0, 1 ó 2; y

a menos que se especifique de otro modo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y la parte alquilo de los grupos alcoxilo pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>4b</sup> y R<sup>4b1</sup> representan, independientemente en cada aparición

25 (a) halógeno,

(b) CN,

30 (c) alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, estando estos últimos tres grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, OR<sup>5a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>5b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5c</sup>)(R<sup>5d</sup>), N(R<sup>5e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5f</sup>, N(R<sup>5g</sup>)(R<sup>5h</sup>), B<sup>1</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>2</sup>-R<sup>5i</sup> y Het<sup>1</sup> (por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados de nitro, CN, OR<sup>5a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>5b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5c</sup>)(R<sup>5d</sup>), N(R<sup>5e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5f</sup>, N(R<sup>5g</sup>)(R<sup>5h</sup>), B<sup>1</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>2</sup>-R<sup>5i</sup> y Het<sup>1</sup>),

(d) Cy<sup>3</sup>, grupo Cy<sup>3</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de nitro, CN, OR<sup>6a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>6b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6c</sup>)(R<sup>6d</sup>), N(R<sup>6e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6f</sup>, N(R<sup>6g</sup>)(R<sup>6h</sup>), B<sup>3</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>4</sup>-R<sup>6i</sup> y Het<sup>2</sup>,

(e) Het<sup>a</sup>, grupo Het<sup>a</sup> que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, CN, OR<sup>7a</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>7b</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7c</sup>)(R<sup>7d</sup>), N(R<sup>7e</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7f</sup>, N(R<sup>7g</sup>)(R<sup>7h</sup>), B<sup>5</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>6</sup>-R<sup>7i</sup> y Het<sup>3</sup>,

35 (f) OR<sup>8</sup>,

(g) S(O)<sub>r</sub>R<sup>9a</sup>,

(h) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9b</sup>)(R<sup>9c</sup>),

(i) N(R<sup>9d</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>9e</sup>,

(j) N(R<sup>9f</sup>)(R<sup>9g</sup>) o

(k) B<sup>7</sup>-C(G<sup>1</sup>)-B<sup>8</sup>-R<sup>9h</sup>,

en el que R<sup>5a</sup> a R<sup>5i</sup>, R<sup>5a</sup> a R<sup>6i</sup>, R<sup>7a</sup> a R<sup>7i</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9a</sup> a R<sup>9n</sup>, Cy<sup>3</sup>, Het<sup>1</sup> a Het<sup>3</sup>, Het<sup>a</sup>, B<sup>1</sup> a B<sup>8</sup>, G<sup>1</sup>, q y r son según se definen en la reivindicación 1.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:

5 R<sup>4b'</sup> y R<sup>4b</sup> representan, independientemente en cada aparición, ciclopropilo, yodo, bromo, cloro, fluoro, etilo, metilo, d<sub>3</sub>-metilo, iso-propilo, -C=CH, fenilo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, =O, OH, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, azetidina, morfolina o dioxolano.

10 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

(A) (1) R<sup>4b</sup> representa, independientemente en cada aparición, OH, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

(2) la suma de ss y tt es 1; y

15 (3) rr2 es 0; o

(B) (1) R<sup>4b</sup> representa, independientemente en cada aparición, CH<sub>2</sub>F o, particularmente, ciclopropilo, cloro, fluoro, etilo, metilo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OH, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

(2) ss y tt son ambos 1; y

20 (3) rr2 es 0.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto de fórmula Iyd se selecciona de la lista que comprende:

(Ixxiii) 6-(2-cloropiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

(Ixxvi) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

25 (Ixxix) 6-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

(Ixxxvi) 6-(2-metoxipiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

(xcvi) 6-(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

(xcvii) 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

(xcviii) 5-fenil-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;

30 (xcix) 6-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

(cii) 6-(2,6-dicloropiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;

(cix) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

(cxiii) 6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

(cxiv) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

35 (cxvii) 5-(4-clorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;

(cxviii) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

- (cxxi) 5-(3-clorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxii) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(3-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxiv) 4-(3-amino-6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzonnitrilo;
- (cxxvi) 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5 (cxxix) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxxii) 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxxiii) 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxxvi) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxxxvii) 6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 10 (cxl) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cxli) 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (clvii) 4-(3-amino-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzonnitrilo;
- (clix) 6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccviii) 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 15 (ccix) 6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxi) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxii) 6-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxvii) 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxviii) 5-(3,5-difluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 20 (ccxix) 5-(3,4-difluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxx) 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxi) 5-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxii) 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxiii) 5-(4-clorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 25 (ccxxiv) 4-(3-amino-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzonnitrilo;
- (ccxxv) 5-(3-clorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxvi) 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(4-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxxxix) 5-(3-fluorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxli) 6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 30 (ccxlii) 6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxliii) 6-[2-(etilamino)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;



- (cclxxv) 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-etilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxvi) 5-(2,5-difluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxvii) 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(4-metilfenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxviii) 6-[2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5 (cclxxix) 6-[2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxxii) 6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxxiii) 6-[2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxxv) 6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxxvii) 6-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 10 (cclxxxviii) 6-(2-bromo-6-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (cclxxxix) 6-(2,6-dimetil-1-oxidopiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccxc) 4-(3-amino-5-fenil-1,2,4-triazin-6-il)-6-metilpiridin-2-carbonitrilo;
- (ccxcv) 6-[2-bromo-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccc) 6-(2-metil-6-d3-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 15 (cccii) 6-[2-(azetidín-1-il)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- (ccciii) 6-[2-(azetidín-1-il)-6-metilpiridin-4-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina; y
- (ccciv) 6-[2-(azetidín-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de fórmula I se selecciona de:
- 20 6-(2-cloropiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 6-(2-metoxipiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5-fenil-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 25 6-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 6-(2,6-dicloropiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;
- 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5-(4-clorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5-(3-clorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 30 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;

- 5-(3,5-difluorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;  
 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;  
 5-(4-clorofenil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;  
 5-(3-fluorofenil)-6-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 5 6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;  
 6-[2-d3-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;  
 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;  
 6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;  
 6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;
- 10 6-(2-ciclopropil-6-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;  
 5-(2-fluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina;  
 5-(3-fluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina;  
 5-(4-fluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina;  
 5-(3,5-difluorofenil)-6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina;
- 15 6-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;  
 6-[2-bromo-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;  
 6-[2-(azetidín-1-il)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;  
 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina;  
 5-(4-fluorofenil)-6-[2-d3-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina;
- 20 6-[2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;  
 6-[2-cloro-6-(difluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;  
 6-[2-cloro-6-(fluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;  
 6-[2-(fluorometil)-6-metilpiridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina;  
 6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina; y
- 25 6-(2-bromo-6-metilpiridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina.

7. Compuesto seleccionado del grupo que comprende:

6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina y

6-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-fenil-1,2,4-triazin-3-amina,

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 30 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:

B representa un grupo Cy<sup>BB</sup> o Het<sup>BB</sup>, grupo que o bien no está sustituido o bien está sustituido con uno o más



sustituyentes seleccionados de fluoro, CN, OR<sup>8</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno y OR<sup>5a</sup>, en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>8</sup> son según se definen en la reivindicación 1

opcionalmente en el que B representa un grupo Cy<sup>BB</sup> o Het<sup>BB</sup>, grupo que o bien no está sustituido o bien está sustituido con fluoro en la posición 4 en relación con el punto de unión al anillo de triazina.

5 9. Compuesto de fórmula lyd según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de un estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor A<sub>1</sub> o del receptor A<sub>2a</sub>, en el que el estado o trastorno se selecciona de: insuficiencia cardíaca; insuficiencia renal; edema; cáncer; diabetes; diarrea; degeneración macular; depresión; enfermedades de la función cognitiva; una enfermedad neurodegenerativa; un trastorno relacionado con la atención; síndrome extrapiramidal; un trastorno de movimientos anómalos; cirrosis; fibrosis hepática; hígado graso; fibrosis dérmica; un trastorno del sueño; accidente cerebrovascular; lesión cerebral o inflamación neurológica; y comportamiento adictivo.

10 10. Uso de un compuesto de fórmula lyd según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor A<sub>1</sub> o del receptor A<sub>2a</sub> en el que el estado o trastorno se selecciona de: insuficiencia cardíaca; insuficiencia renal; edema; cáncer; diabetes; diarrea; degeneración macular; depresión; enfermedades de la función cognitiva; una enfermedad neurodegenerativa; un trastorno relacionado con la atención; síndrome extrapiramidal; un trastorno de movimientos anómalos; cirrosis; fibrosis hepática; hígado graso; fibrosis dérmica; un trastorno del sueño; accidente cerebrovascular; lesión cerebral o inflamación neurológica; y comportamiento adictivo.

11 11. Uso según la reivindicación 10, o compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el estado o trastorno se mejora mediante la inhibición del receptor A<sub>2a</sub> y se selecciona de depresión; enfermedades de la función cognitiva; una enfermedad neurodegenerativa; un trastorno relacionado con la atención; síndrome extrapiramidal; un trastorno de movimientos anómalos; cirrosis; fibrosis hepática; hígado graso; fibrosis dérmica; un trastorno del sueño; accidente cerebrovascular; lesión cerebral o inflamación neurológica; y comportamiento adictivo.

12 12. Uso según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, o compuesto para su uso según la reivindicación 9 o la reivindicación 11, en el que el estado o trastorno es migraña.

13 13. Uso según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, o compuesto para su uso según la reivindicación 9 o la reivindicación 11, en el que la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica.

14 14. Uso, o compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que el estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor A<sub>2a</sub> es enfermedad de Parkinson.

15 15. Uso según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, o compuesto para su uso según la reivindicación 9 o la reivindicación 11, en el que el estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor A<sub>2a</sub> es comportamiento adictivo o ADHD.

16 16. Compuesto para su uso según la reivindicación 9 o la reivindicación 11, o uso según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que el estado o trastorno mejorado mediante la inhibición del receptor A<sub>1</sub> es mitigación del daño renal provocado por insuficiencia renal aguda, edema, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y/o cirrosis.

17 17. Compuesto de fórmula lyd según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en la mitigación del daño renal provocado por insuficiencia renal aguda, edema, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y/o cirrosis.

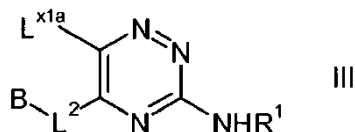
18 18. Uso del compuesto de fórmula lyd según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para la mitigación del daño renal provocado por insuficiencia renal aguda, edema, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y/o cirrosis.

19 19. Compuesto de fórmula lyd según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en medicina.

20 20. Formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula lyd según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

21 21. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula lyd según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, procedimiento que comprende:

(i) (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III,

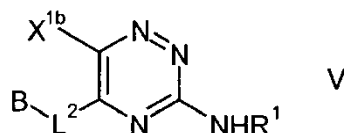


5 en la que  $L^{x1a}$  representa un haluro de metal,  $-\text{Sn}(\text{R}^{x1})_3$ , un derivado de alquil-ciclotriboroxano,  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OR}^{x1})_2$ , o un organosilano, en los que cada  $\text{R}^{x1}$  mencionado en el presente documento representa independientemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , o, en el caso de  $-\text{B}(\text{OR}^{x1})_2$ , los dos grupos  $\text{R}^{x1}$  pueden unirse entre sí para formar un grupo cíclico de 4 a 6 miembros,  $L^2$  representa un enlace directo,  $\text{R}^1$  representa H, y B es según se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula IV,



10 en la que  $X^{1a}$  representa un grupo saliente adecuado, y A representa el grupo piridin-4-ilo sustituido requerido según se define en la reivindicación 1;

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V,

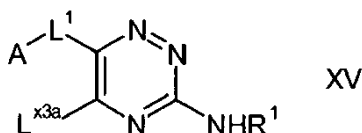


15 en la que  $X^{1b}$  representa un grupo saliente adecuado,  $L^2$  representa un enlace directo,  $\text{R}^1$  representa H, y B es según se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VI,



en la que  $L^{x1b}$  representa un haluro de metal,  $-\text{Sn}(\text{R}^{x1})_3$ , un derivado de alquil-ciclotriboroxano,  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OR}^{x1})_2$ , o un organosilano, en los que cada  $\text{R}^{x1}$  es según se definió anteriormente, y A representa el grupo piridin-4-ilo sustituido requerido según se define en la reivindicación 1;

(ii) (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XV,

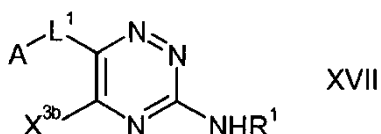


20 en la que  $L^{x3a}$  representa un haluro de metal,  $-\text{Sn}(\text{R}^{x1})_3$ , un derivado de alquil-ciclotriboroxano,  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OR}^{x1})_2$ , o un organosilano, en los que cada  $\text{R}^{x1}$  es según se definió anteriormente,  $L^1$  representa un enlace directo,  $\text{R}^1$  representa H, y A representa el grupo piridin-4-ilo sustituido requerido según se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XVI,



25 en la que  $X^{3a}$  representa un grupo saliente adecuado y B es según se define en la reivindicación 1;

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVII,

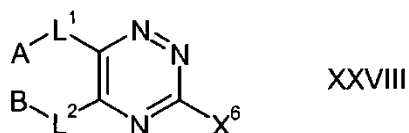


30 en la que  $X^{3b}$  representa un grupo saliente adecuado,  $L^1$  representa un enlace directo,  $\text{R}^1$  representa H, y A representa el grupo piridin-4-ilo sustituido requerido según se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XVIII,

B-L<sup>x3b</sup> XVIII

en la que L<sup>x3b</sup> representa un haluro de metal, -Sn(R<sup>x1</sup>)<sub>3</sub>, un derivado de alquil-ciclotriboroxano, -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>x1</sup>)<sub>2</sub>, o un organosilano, en los que cada R<sup>x1</sup> es según se definió anteriormente, y B es según se define en la reivindicación 1;

5 (iii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXVIII,

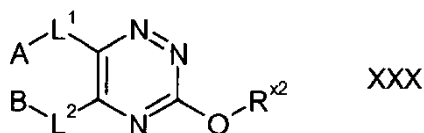


en la que X<sup>6</sup> representa un grupo saliente adecuado, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representan enlaces directos, A representa el grupo piridin-4-ilo sustituido requerido según se define en la reivindicación 1, y B es según se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XXIX,

10 R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> XXIX

en la que R<sup>1</sup> es H;

(iv) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXX,



15 en la que R<sup>x2</sup> representa un grupo saliente adecuado, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representan enlaces directos, A representa el grupo piridin-4-ilo sustituido requerido según se define en la reivindicación 1, y B es según se define en la reivindicación 1, o un derivado protegido del mismo, con un compuesto de fórmula XXIX, en el que R<sup>1</sup> es H;

(v) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXXI,

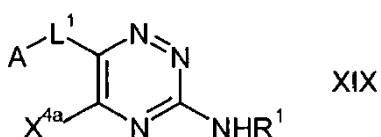


20 en la que A representa el grupo piridin-4-ilo sustituido requerido según se define en la reivindicación 1, y B es según se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XXXII,



en la que R<sup>1</sup> es H;

25 (vii) para los compuestos de fórmula Iy en los que B representa un grupo Het<sup>BB</sup> que contiene nitrógeno que está unido a través de un átomo de nitrógeno dentro del sistema de anillos, hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIX,



en la que X<sup>4a</sup> representa un grupo saliente adecuado, L<sup>1</sup> representa un enlace directo, R<sup>1</sup> representa H, y A representa el grupo piridin-4-ilo sustituido requerido según se define en la reivindicación 1, con un compuesto de

fórmula XXXIV,



5 en la que  $\text{Het}^{\text{B1}}$  adopta la misma definición que  $\text{Het}^{\text{BB}}$  según se definió anteriormente, excepto porque  $\text{Het}^{\text{B1}}$  es un heterociclo que contiene nitrógeno que está unido al átomo de H representado para el compuesto de fórmula XXXIV a través de un átomo de nitrógeno en el heterociclo; y

(ix) para los compuestos de fórmula Iy en los que uno de  $\text{R}^{\text{4b1}}$ ,  $\text{R}^{\text{4b}}$ ,  $\text{R}^{\text{4c}}$  y  $\text{R}^{\text{4d}}$  representa -OH, hacer reaccionar un compuesto de fórmula Iy en el que uno de  $\text{R}^{\text{4b1}}$ ,  $\text{R}^{\text{4b}}$ ,  $\text{R}^{\text{4c}}$  y  $\text{R}^{\text{4d}}$  representa -OR<sup>4y</sup>, en los que  $\text{R}^{\text{4y}}$  representa un alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupos que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y arilo, con un agente de desalquilación.

10