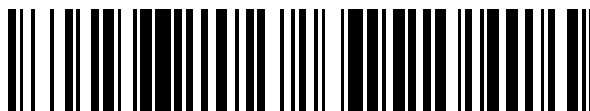


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 760**

51 Int. Cl.:

C07D 251/18 (2006.01) **C07D 493/08** (2006.01)

C07D 251/26 (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2013 PCT/CN2013/000009**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2013 WO13102431**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2013 E 13733752 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2800743**

54 Título: **Compuestos terapéuticamente activos y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

06.01.2012 US 201261584214 P

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

12.07.2018

73 Titular/es:

**AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
88 Sidney Street
Cambridge, Massachusetts 02139, US**

72 Inventor/es:

**CIANCHETTA, GIOVANNI;
DELABARRE, BYRON;
POPOVICI-MULLER, JANETA;
SALITURO, FRANCESCO G.;
SAUNDERS, JEFFREY O.;
TRAVINS, JEREMY M.;
YAN, SHUNQI;
GUO, TAO y
ZHANG, LI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 675 760 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

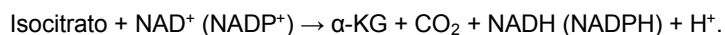
Compuestos terapéuticamente activos y métodos de uso de los mismos

Antecedentes de la invención

5 Las isocitrato deshidrogenasas (IDHs) catalizan la descarboxilación oxidativa de isocitrato a 2-oxoglutarato (es decir, α -cetoglutarato). Estas enzimas pertenecen a dos subclases distintas, una de las cuales utiliza NAD(+) como aceptor de electrones y la otra NADP(+). Se han publicado cinco isocitrato deshidrogenasas: tres isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+), que se localizan en la matriz mitocondrial, y dos isocitrato deshidrogenasa dependientes de NADP(+), una de las cuales es mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isozima dependiente de NADP(+) es un homodímero.

10 La IDH2 (isocitrato deshidrogenasa 2 (NADP+), mitocondrial) también se conoce como IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; o mNADP-IDH. La proteína codificada por este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) presente en las mitocondrias. Desempeña una función en el metabolismo intermediario y en la producción de energía. Esta proteína se puede asociar o interaccionar estrechamente con el complejo de piruvato deshidrogenasa. El gen de IDH2 humano codifica una proteína de 452 aminoácidos. Las secuencias de nucleótido y de aminoácidos correspondientes a la IDH2 se pueden obtener en el GenBank con las entradas NM_002168.2 y NP_002159.2 respectivamente. La secuencia de nucleótidos y de aminoácidos correspondiente a la IDH2 humana también se describen, p.ej., en Huh et al., enviadas (NOV-1992) a las bases de datos EMBL/GenBank/DDBJ; y en The MGC Project Team, Genome Res. 14: 2121-2127 (2004).

20 La IDH2 no mutante, p.ej., de tipo silvestre, cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato a α -cetoglutarato (α -KG), reduciendo de este modo el NAD⁺ (NADP⁺) a NADH (NADPH), p.ej., en la reacción directa:

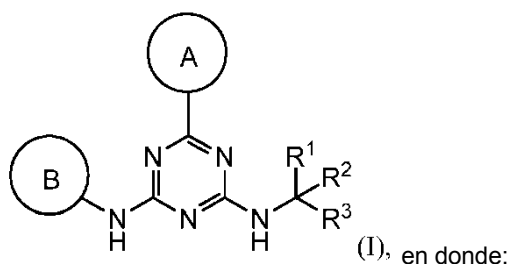


25 Se ha descubierto que las mutaciones de la IDH2 presentes en determinadas células cancerosas dan como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxisulfolactato (2HG). El 2HG no es formado por la IDH2 de tipo silvestre. Se cree que la reducción de 2HG contribuye a la formación y la progresión del cáncer (Dang, L et al, Nature 2009, 462: 739-44).

La inhibición de la IDH2 mutante y su neoactividad suponen por tanto un potencial tratamiento terapéutico para el cáncer. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad de inhibidores de mutantes de IDH2 que presenten neoactividad de hidroxilo alfa.

Sumario de la invención

30 La invención se refiere a un compuesto que tenga la Fórmula I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



35 el anillo A es un heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, en donde el anillo A está sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo -C₁-C₄, haloalquilo -C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -CN, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, y ciclopropilo sustituido opcionalmente con OH;

el anillo B es un arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente;

40 R¹ y R³ se seleccionan cada uno de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄ y CN, en donde cualquier porción alquilo de R¹ está sustituida opcionalmente con -OH, NH₂, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquilo C₁-C₄)₂;

45 R² se selecciona entre: -(alquilo C₁-C₆), -(alqueno o alquino C₂-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-(alqueno C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-(alqueno C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)(R⁶), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶), -

5 (alquileo C₁-C₄)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(alquileo C₁-C₆)-Q, -C(O)N(R⁶)-(alquileo C₁-C₆)-C(O)-(alquileo C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(R⁶)-(alquileo C₁-C₆)-C(O)-(alquileo C₀-C₆)-O-(alquileo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₁-C₆)-O-(alquileo C₁-C₆)-Q, -(alquileo C₀-C₆)-C(O)-(alquileo C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₀-C₆)-C(O)-(alquileo C₀-C₆)-O-(alquileo C₁-C₆)-Q, -(alquileo C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₁-C₆)-O-C(O)-(alquileo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquileo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₁-C₆)-N(R⁶)C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₁-C₆)-N(R⁶)C(O)-(alquileo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₀-C₆)-S(O)₀₋₂-(alquileo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₁-C₆)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₀-C₆)-C(O)-(alquileo C₀-C₆)-Q, en donde:

10 cualquier resto alquilo o alquileo presente en R² está sustituido opcionalmente con uno o más de -OH, -O(alquilo C₁-C₄) o halógeno;

cualquier resto metilo terminal presente en R² es reemplazado opcionalmente por -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN o CO₂H;

cada R⁶ es seleccionado de forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆; y

15 Q es seleccionado entre arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente; o

R¹ y R³ opcionalmente se consideran junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar C(=O), o

R¹ y R² opcionalmente se consideran juntos para formar un carbociclilo sustituido, o un heterociclilo sustituido opcionalmente;

20 a. cuando el anillo A es piridilo sustituido opcionalmente y el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente; entonces la porción del compuesto representado por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es -NH(CH₂)-arilo;

b. cuando el anillo A es piridin-3-ilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo o CF₃, y el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo, CF₃; metoxi, o CH=C(fenil)CN; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R¹)(R²)(R³) es diferente a -NH(alquileo C₁-C₈)-N(R^a)(R^a), -NH-1-(aminometil)ciclopentilmetilo, -NH-4-(aminometil)ciclohexilmetilo, en donde cada R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o dos R^s se consideran conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos en común para formar morfolin-4-ilo o piperidin-1-ilo;

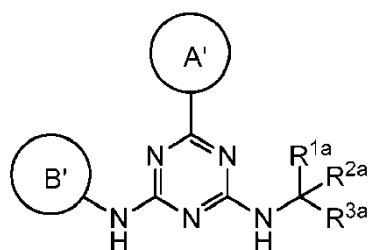
25

c. el compuesto es diferente a:

4-((4-((furan-2-ilmetil)amino)-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenol, y

30 2-cloro-4-(metilsulfonil)-N-[4-(fenilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida.

La invención se refiere además a dicho compuesto que tiene la Fórmula Estructural II:



en donde:

35 El anillo A' es piridin-2-ilo, que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, fluoro, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂;

El anillo B' se selecciona entre piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y pirimidin-5-ilo, donde el anillo B' está sustituido opcionalmente con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno; -CN; -OH; alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con halógeno, CN u -OH;

40 -S(O)₂-alquilo C₁-C₄; -S(O)-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-N(alquilo C₁-C₄)₂; -S(O)₂-azetidín-1-ilo; -O-alquilo C₁-C₄; -CH₂-O-CH₃, morfolin-4-ilo, ciclopropilo, -S(O)₂-NH-ciclopropilo; -C(O)-O-CH₃; e

-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona entre alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno u -OH; -(alquileo C₀-C₁)-cicloalquilo, en donde el alquileo está sustituido opcionalmente con metilo y el cicloalquilo está sustituido

opcionalmente con halógeno, -OCH₃ o metilo;

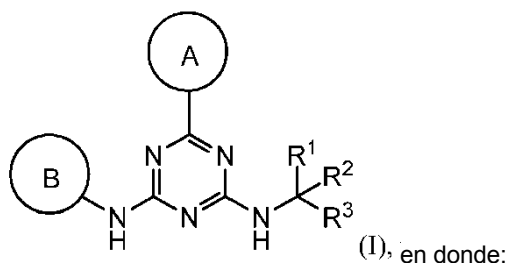
heterociclilo saturado sustituido opcionalmente con halógeno o metilo; -C(O)-O-alquilo C₁-C₆; -C(O)-(alquileo C₀-C₁)-ciclopropilo; y C(O)-bencilo.

5 Adicionalmente, la invención abarca una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el definido anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de Fórmula I o II o tal como se describe en la presente memoria en una cualquiera de las reivindicaciones inhibe la IDH2 mutante, particularmente la IDH2 mutante que presenta neoactividad de hidroxilo alfa. En la presente memoria también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I para su uso, y compuestos para uso en el tratamiento de cánceres que se caracterizan por la presencia de una IDH2 mutante.

Descripción detallada

La invención se refiere a un compuesto que tenga la Fórmula I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



15 el anillo A es un heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, en donde el anillo A está sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo -C₁-C₄, haloalquilo -C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -CN, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, y ciclopropilo sustituido opcionalmente con OH;

20 el anillo B es un arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente;

R¹ y R³ se seleccionan cada uno de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄ y CN, en donde cualquier porción alquilo de R¹ está sustituida opcionalmente con -OH, NH₂, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquilo C₁-C₄)₂;

25 R² se selecciona entre: -(alquilo C₁-C₆), -(alqueno o alquino C₂-C₆), -(alquileo C₁-C₆)-N(R⁶)-(alquileo C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₁-C₆)-N(R⁶)-(alquileo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₁-C₆)-N(R⁶)(R⁶), -(alquileo C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)_{1,2}-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)_{1,2}-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₁-C₆)-S(O)_{1,2}-N(R⁶)(R⁶), -(alquileo C₁-C₄)-S(O)_{1,2}-N(R⁶)-(alquileo C₁-C₆)-Q, -C(O)N(R⁶)-(alquileo C₁-C₆)-C(O)-(alquileo C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(R⁶)-(alquileo C₁-C₆)-C(O)-(alquileo C₀-C₆)-O-(alquileo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₁-C₆)-O-C(O)-(alquileo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquileo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₁-C₆)-N(R⁶)C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₁-C₆)-N(R⁶)C(O)-(alquileo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₀-C₆)-S(O)_{0,2}-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₀-C₆)-S(O)_{0,2}-(alquileo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₁-C₆)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₀-C₆)-Q, -(alquileo C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₀-C₆)-C(O)-(alquileo C₀-C₆)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileo presente en R² está sustituido opcionalmente con uno o más de -OH, -O(alquilo C₁-C₄) o halógeno;

40 cualquier resto metilo terminal presente en R² es reemplazado opcionalmente por -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN o CO₂H;

cada R⁶ es seleccionado de forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆; e

Q es seleccionado entre arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente; o

R¹ y R³ opcionalmente se consideran junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar C(=O), o

R¹ y R² opcionalmente se consideran juntos para formar un carbociclilo sustituido, o un heterociclilo sustituido opcionalmente;

a. cuando el anillo A es piridilo sustituido opcionalmente y el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente; entonces la porción del compuesto representado por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es -NH(CH₂)-arilo;

5 b. cuando el anillo A es piridin-3-ilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo o CF₃, y el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo, CF₃; metoxi, o CH=C(fenil)CN; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R¹)(R²)(R³) es diferente a -NH(alquileo C₁-C₈)-N(R^a)(R^a), -NH-1-(aminometil)ciclopentilmetilo, -NH-4-(aminometil)ciclohexilmetilo, en donde cada R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o dos R^as se consideran conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos en común para formar morfolin-4-ilo o piperidin-1-ilo;

c. el compuesto es diferente a:

4-((4-((furan-2-ilmetil)amino)-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenol, y

2-cloro-4-(metilsulfonil)-N-[4-(fenilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida.

15 En una realización de la invención dicho compuesto se define como anteriormente, en donde R¹ es seleccionado de forma independiente entre hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, CN o R¹ y R³ son considerados en conjunto para formar =O, o en donde R¹ y R² son considerados en conjunto para formar carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -CN, =O, -OH y -C(O)-alquilo C₁-C₄, o donde R² se selecciona entre: -(alquilo C₁-C₄) sustituido opcionalmente con fluoro u -OH; -(alquileo C₀-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -
20 (alquileo C₀-C₂)-N(R^b)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₀-C₂)-Q, y -O-(alquileo C₀-C₂)-Q, en donde Q está sustituido opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, =O, -C(O)-alquilo C₁-C₄, -CN y halógeno, en particular, en donde Q es seleccionado entre tetrahidrofuranilo, ciclobutilo, ciclopropilo, fenilo, pirazolilo, morfolinilo y oxetanilo, en donde Q está sustituido
25 opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, =O, fluoro, cloro y bromo.

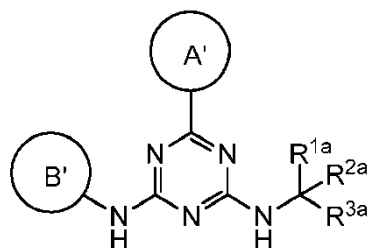
30 En otra realización de la invención dicho compuesto se define como anteriormente, en donde R¹ y R² son considerados en conjunto para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, azetidinito, fenilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -OH, -C(O)CH₃, fluoro y cloro, o

en donde el anillo A está sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes

seleccionados de forma independiente entre halógeno, -alquilo C₁-C₄, -haloalquilo C₁-C₄, -hidroxialquilo C₁-C₄, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -CN, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -OH y -NH₂, o

35 en donde el anillo B es seleccionado entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en donde el anillo B está sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de forma independiente entre halógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquino C₂-C₄, -haloalquilo C₁-C₄, -hidroxialquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₀-C₂)-O-alquilo C₁-C₄, -O-(alquileo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₆, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-NH-(cicloalquilo C₃-C₆), -S(O)₂-(heterociclilo saturado), -CN, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂,
40 -OH, C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), heterociclilo saturado y -NH₂.

Según otra realización de la invención, el compuesto según la invención tiene la Fórmula Estructural II:



(II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

45 El anillo A' es piridin-2-ilo, que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, fluoro, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂;

El anillo B' se selecciona entre piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y pirimidin-5-ilo, donde el anillo B' está sustituido opcionalmente con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno; -CN; -OH; alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con halógeno, CN u -OH;

5 -S(O)₂-alquilo C₁-C₄; -S(O)-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-N(alquilo C₁-C₄)₂; -S(O)₂-azetidín-1-ilo; -O-alquilo C₁-C₄; -CH₂-O-CH₃, morfolín-4-ilo, ciclopropilo, -S(O)₂-NH-ciclopropilo; -C(O)-O-CH₃; e

-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona entre alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno u -OH; -(alquileo C₀-C₁)-cicloalquilo, en donde el alquileo está sustituido opcionalmente con metilo y el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, -OCH₃ o metilo; heterociclilo saturado sustituido opcionalmente con halógeno o metilo;

-C(O)-O-alquilo C₁-C₆; -C(O)-(alquileo C₀-C₁)-ciclopropilo; y C(O)-bencilo.

10 Una realización de la invención contempla el compuesto que tiene la Fórmula Estructural II según la invención, en donde el anillo A' se selecciona entre 6-aminopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo y 6-trifluorometilpiridin-2-ilo, o donde el anillo B' se selecciona entre 2-(morfolín-4-il)piridin-4-ilo, 2-dimetilaminopiridin-4-ilo, 3-(2-metoxietil)fenilo, 3,5-
15 difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-ciclopropilaminosulfonilfenilo, 3-dimetilaminosulfonilfenilo, 3-etilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-fluorofenilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-4-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-4-ilo, 6-cianopiridin-4-ilo, 6-ciclopropilpiridin-4-ilo, 6-etoxipiridin-4-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 6-fluoropiridin-4-ilo, 6-metilpiridin-4-ilo, 6-trifluorometilpiridin-4-ilo, fenilo y piridin-4-ilo, y

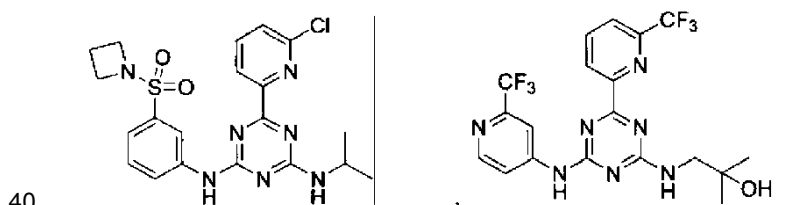
20 en donde el resto representado por C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona entre 2-hidrox ciclopentilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH₂OCH₃, -C(O)-C(CH₃)₃, -C(O)-CH(CH₃)₂, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)-OCH₂CH₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂-CH₂OH, CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, isopropilo, oxetan-3-ilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, tetrahidropirán-4-ilo, y tetrahidropirán-3-ilo.

25 Otra realización de la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicha composición opcionalmente comprende además un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de cáncer.

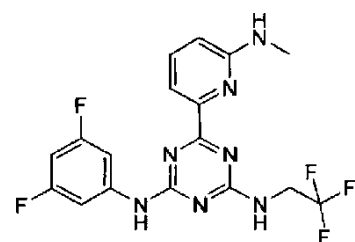
30 Una realización de la invención se refiere a un compuesto según la invención tal como se ha definido anteriormente, o a una composición farmacéutica según la invención tal como se ha definido anteriormente, para uso en el tratamiento del cáncer, que se caracteriza por la presencia de una mutación de isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2), en donde la mutación de IDH2 da como resultado una nueva habilidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α-cetoglutarato a R(-)-2-hidroxi-glutarato en un paciente, opcionalmente en donde la mutación de IDH2 es una mutación IDH2 R140Q o R172K; o donde la mutación de IDH2 es una mutación IDH2 R140Q.

35 Otra realización de la invención se refiere al compuesto o a la composición farmacéutica según la invención tal como se ha definido anteriormente, en donde el cáncer se selecciona entre glioblastoma (o glioma), síndrome mielodisplásico (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), leucemia mielógena aguda (AML), sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de célula no pequeña, condrosarcoma, colangiocarcinomas y linfoma no de Hodgkin (NHL) angioinmunoblástico, o que además comprende un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de cáncer.

Según otra realización de la invención, el compuesto según la invención es



o



Los detalles de la construcción y de la disposición de los componentes establecidos en la siguiente descripción o ilustrados en las figuras no pretenden ser limitativos. Se incluyen expresamente otras realizaciones y modos diferentes de llevar a la práctica la invención. Así mismo, la fraseología y terminología empleadas en la presente invención tienen un propósito descriptivo y no deberían ser consideradas como limitativas.

- 5 El uso de "que incluye", "que comprende" o "que presenta", "que contiene", "que implica", y variaciones de los mismos en la presente memoria, pretende abarcar los conceptos enumerados a continuación y equivalentes de los mismos, así como conceptos adicionales.

Definiciones:

El término "halógeno" o "halo" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 10 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada o insaturada que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número de átomos de carbono indicado. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede contener entre 1 y 12 (inclusive) átomos de carbono. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados con halógenos (p.ej., perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o
15 "aralquilo" se refieren a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno alquilico es reemplazado por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que se ha reemplazado más de un átomo de hidrógeno por un grupo arilo. Los ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benchidrililo y tritilo. El término "alquilo" incluye "alquenilo" y "alquinilo".

El término "alquilenilo" se refiere a un alquilo divalente, p.ej., -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

- 20 El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, aunque sin limitación, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos del doble enlace opcionalmente puede ser el punto de unión del sustituyente alquénico.

- 25 El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y que se caracteriza por tener uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, aunque sin limitación, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos del triple enlace opcionalmente puede ser el punto de unión del sustituyente alquínico.

- 30 El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados con halógeno, e incluye restos alcoxi en los que todos los hidrógenos han sido reemplazados por halógenos (p.ej., perfluoroalcoxi).

- A menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados completamente aromáticos monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos de restos arilo son fenilo, naftilo y antraceno. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo del anillo de un arilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. El término "arilo monocíclico" significa un sistema de anillo hidrocarbonado
35 completamente aromático monocíclico, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes que no pueden formar un anillo condensado bicíclico o tricíclico.

El término "carbociclilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillo completamente saturados (p.ej., cicloalquilos), y sistemas de anillo parcialmente saturados.

- 40 El término "cicloalquilo" tal como se emplea en la presente memoria incluye grupos hidrocarbonados saturados cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen de 3 a 12 carbonos. Cualquier átomo del anillo puede estar sustituido (p.ej., con uno o más sustituyentes). Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

- A menos que se especifique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo completamente aromático de 5-8 miembros monocíclico, de 8-12 miembros bicíclico o de 11-14 miembros tricíclico, que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (o las formas oxidadas tales como N⁺-O⁻, S(O) y S(O)₂). El término "heteroarilo monocíclico" significa un sistema de anillo completamente aromático monocíclico que tiene 1-3 heteroátomos, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes que no pueden formar un anillo condensado
50 bicíclico o tricíclico.

- El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos no aromático, monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros, que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (o las formas oxidadas tales como N⁺-O⁻, S(O) y S(O)₂). El heteroátomo opcionalmente puede ser el punto de unión del sustituyente de heterociclilo. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, aunque sin limitación, tetrahidrofurano,
55

tetrahidropirano, piperidino, morfolino, pirrolidino, pirimidino y pirrolidino. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos completamente saturados, y sistemas de anillos parcialmente saturados.

Los sistemas de anillo bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos y anillos tanto aromáticos como no aromáticos se considera que son grupos heterocíclicos o heteroarilo. Los sistemas de anillo bicíclicos o tricíclicos en los que un arilo o un heteroarilo está condensado con un carbocíclico o un heterocíclico y el punto de unión del sistema de anillos con el resto de la molécula es a través de un anillo aromático, se considera que son grupos arilo o heteroarilo, respectivamente. Los sistemas de anillo bicíclicos o tricíclicos en los que un arilo o un heteroarilo está condensado con un carbocíclico o un heterocíclico y el punto de unión del sistema de anillos con el resto de la molécula es a través del anillo no aromático, se considera que son grupos carbocíclico (p.ej., cicloalquilo) o heterocíclico, respectivamente.

Los grupos arilo, heteroarilo, carbocíclico (que incluye cicloalquilo) y heterocíclico, tanto solos como parte de un grupo (p.ej., la porción arilo de un grupo aralquilo), están sustituidos opcionalmente en uno o más átomos sustituibles con, a menos que se indique lo contrario, sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, -C=N, alquilo C₁-C₄, =O, -OR^b, -OR^b, -SR^b, -SR^b, -(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -N(R^b)(R^b), -N(R^b)(R^b), -O-(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -O-(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -C(O)-N(R^b)(R^b), -(alquilo C₁-C₄)-C(O)-N(R^b)(R^b), -(alquilo C₁-C₄)-C(O)-N(R^b)(R^b), -OR^b, R^b, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)R^b, -C(O)N(R^b)(R^b), -N(R^b)C(O)(R^b), -N(R^b)C(O)(R^b), -N(R^b)SO₂(R^b), -SO₂N(R^b)(R^b), -N(R^b)SO₂(R^b) y -SO₂N(R^b)(R^b), en donde cualquier sustituyente de alquilo está sustituido opcionalmente además con uno o más de -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂;

cada R^b es seleccionado de forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄; o

dos R^bs son considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocíclico de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S y O; y

cada R^b se selecciona independientemente entre carbocíclico C₃-C₇, fenilo, heteroarilo y heterocíclico, en donde una o más posiciones sustituibles de dicho sustituyente de fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico está sustituida opcionalmente de forma adicional con uno o más de -(alquilo C₁-C₄), -(fluoroalquilo C₁-C₄), -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), -O-(fluoroalquilo C₁-C₄), halo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

Los grupos heterocíclicos, tanto solos como formando parte de un grupo, están sustituidos opcionalmente en uno o más átomos de nitrógeno sustituibles con oxo, -alquilo C₁-C₄, o alquilo C₁-C₄ fluoro-sustituido.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno por otro grupo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "niveles elevados de 2HG" significa que el 10%, 20% 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% o más de la 2HG está presente entonces en un sujeto que no porta un alelo de IDH2 mutante. El término "niveles elevados de 2HG" se puede referir a la cantidad de 2HG dentro de una célula, dentro de un tumor, dentro de un órgano que comprende un tumor, o dentro de un fluido corporal.

El término "fluido corporal" incluye uno o más de fluido amniótico que rodea a un feto, humor acuoso, sangre (p.ej., plasma sanguíneo), suero, líquido cefalorraquídeo, cerumen, quimo, fluido de Cowper, eyaculación femenina, fluido intersticial, linfa, leche materna, mocos (p.ej., drenaje nasal o flema), fluido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción vaginal o vómito.

Tal como se usa en la presente memoria, los términos "inhibir" o "prevenir" incluyen tanto la inhibición y prevención completas como parciales. Un inhibidor puede inhibir completa o parcialmente la diana pretendida.

El término "tratar" significa reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad/trastorno (p.ej., un cáncer), atenuar la gravedad de la enfermedad/trastorno (p.ej., un cáncer) o mejorar los síntomas asociados a la enfermedad/trastorno (p.ej., un cáncer).

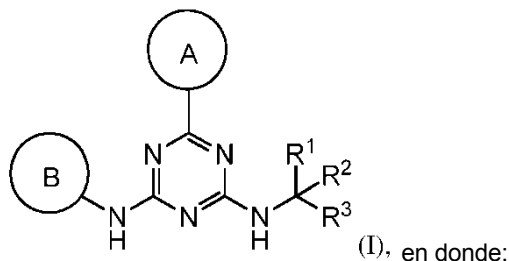
Tal como se usa en la presente memoria, una cantidad de un compuesto efectiva para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto que es efectiva, tras una administración de dosis individual o múltiple a un sujeto, para tratar una célula, o para curar, aliviar, mitigar o mejorar un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. Los ejemplos de sujetos humanos incluyen un paciente humano (referido como paciente) que presenta un trastorno, p.ej., un trastorno descrito en la presente memoria, o un sujeto normal. El término "animales no humanos" de un aspecto de la invención incluye todos los vertebrados, p.ej., no mamíferos (tal como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tal como primates no humanos, animales domesticados y/o con utilidad agraria, p.ej., oveja, perro, gato, vaca, cerdo, etc.

Compuestos

Se proporciona un compuesto según la invención de la Fórmula Estructural I, o una sal o hidrato farmacéuticamente

aceptables del mismo:



5 el anillo A es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido; seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, en donde el anillo A está sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo -C₁-C₄, haloalquilo -C₁-C₄, hidroalquilo -C₁-C₄, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -CN, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, y ciclopropilo sustituido opcionalmente con OH;

el anillo B es un arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente;

10 R¹ y R³ se seleccionan cada uno de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄ y CN, en donde cualquier porción alquilo de R¹ está sustituida opcionalmente con -OH, NH₂, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquilo C₁-C₄)₂;

15 R² se selecciona entre: -(alquilo C₁-C₆), -(alqueno o alquino C₂-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-(alqueno C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-(alqueno C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)(R⁶), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)_{1,2}-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)_{1,2}-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-S(O)_{1,2}-N(R⁶)(R⁶), -(alqueno C₁-C₄)-S(O)_{1,2}-N(R⁶)-(alqueno C₁-C₆)-Q, -C(O)N(R⁶)-(alqueno C₁-C₆)-C(O)-(alqueno C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(R⁶)-(alqueno C₁-C₆)-C(O)-(alqueno C₀-C₆)-O-(alqueno C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-O-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆)-Q, -(alqueno C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)C(O)-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₀-C₆)-S(O)_{0,2}-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-S(O)_{0,2}-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-Q, en donde:

25 cualquier resto alquilo o alqueno presente en R² está sustituido opcionalmente con uno o más de -OH, -O(alquilo C₁-C₄) o halógeno;

cualquier resto metilo terminal presente en R² es reemplazado opcionalmente por -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN o CO₂H;

cada R⁶ es seleccionado de forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆; e

30 Q se selecciona entre arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo; y Q está sustituido opcionalmente; o

R¹ y R³ opcionalmente se consideran junto con el carbono al cual están unidos para formar C(=O); o

R¹ y R² opcionalmente se consideran juntos para formar un carbociclilo sustituido opcionalmente, un heterociclilo sustituido opcionalmente o un heteroarilo sustituido opcionalmente; en donde:

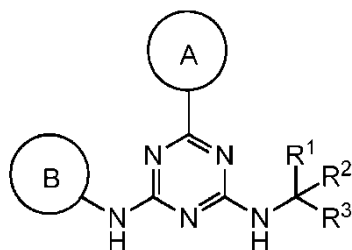
35 a. cuando el anillo A es fenilo sustituido opcionalmente o piridilo sustituido opcionalmente, y el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente; entonces la porción del compuesto representado por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es -NH(CH₂)-arilo;

40 b. cuando el anillo A es piridin-3-ilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo o CF₃, y el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo, CF₃, metoxi, CH=C(fenilo)CN; entonces la porción del compuesto representada por -NHC(R¹)(R²)(R³) es diferente a -NH(alqueno C₁-C₆)-N(R^a)(R^a), -NH-1-(aminometil)ciclopentilmetilo, -NH-4-(aminometil)ciclohexilmetilo, en donde cada R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o dos R^as se consideran conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos en común para formar morfolin-4-ilo o piperidin-1-ilo;

c. el compuesto es diferente a: 4-((4-((furan-2-ilmetil)amino)-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenol,

y 2-cloro-4-(metilsulfonyl)-N-[4-(fenilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida.

También se proporciona un compuesto de la Fórmula Estructural I, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo:



el anillo A es un arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico de 5 -6 miembros sustituido opcionalmente;

5 el anillo B es un arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico de 5 -6 miembros sustituido opcionalmente;

R¹ y R³ se seleccionan cada uno de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄ y CN, en donde cualquier porción alquilo de R¹ está sustituida opcionalmente con -OH, NH₂, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquilo C₁-C₄)₂;

10 R² se selecciona entre: -(alquilo C₁-C₆), -(alqueno o alquino C₂-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-(alqueno C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-(alqueno C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)(R⁶), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)_{1,2}-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)_{1,2}-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-S(O)_{1,2}-N(R⁶)(R⁶), -(alquilo C₁-C₄)-S(O)_{1,2}-N(R⁶)-(alqueno C₁-C₆)-Q, -C(O)N(R⁶)-(alqueno C₁-C₆)-C(O)-(alqueno C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(R⁶)-(alqueno C₁-C₆)-C(O)-(alqueno C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆)-Q, -(alqueno C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆)-Q, -(alqueno C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)C(O)-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₀-C₆)-S(O)_{0,2}-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-S(O)_{0,2}-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₁-C₆)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alqueno presente en R² está sustituido opcionalmente con uno o más de -OH, -O(alquilo C₁-C₄) o halógeno;

cualquier resto metilo terminal presente en R² es reemplazado opcionalmente por -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN o CO₂H;

25 cada R⁶ es seleccionado de forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆; y

Q es seleccionado entre arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente; o

R¹ y R³ opcionalmente se consideran junto con el carbono al cual están unidos para formar C(=O), o

30 R¹ y R² opcionalmente se consideran juntos para formar un carbociclilo sustituido o un heterociclilo sustituido opcionalmente, en donde:

a. cuando el anillo A es fenilo no sustituido, y el anillo B es fenilo sustituido con metoxi o etoxi; entonces dicho fenilo del anillo B ya no es oxazolilo sustituido;

b. cuando el anillo A es fenilo sustituido opcionalmente o piridilo sustituido opcionalmente; entonces la porción del compuesto representado por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es -NH(CH₂)-arilo;

35 c. cuando el anillo A es fenilo sustituido opcionalmente, y el anillo B es fenilo o pirrolilo sustituidos opcionalmente; entonces la porción del compuesto representado por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es -NH(CH₂)C(O)NH₂;

d. cuando el anillo A es fenilo sustituido con 2 o más hidroxilos o metoxi, y el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente; entonces la porción del compuesto representado por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es -NH-cicloheptilo;

40 e. cuando el anillo A es fenilo sustituido opcionalmente y el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente; entonces R¹ y R³ no forman 2,2,6,6,-tetrametilpiperidin-4-ilo;

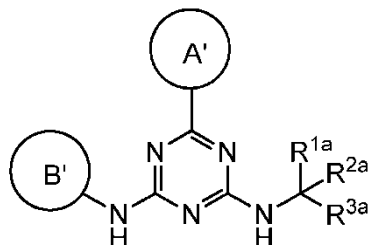
f. cuando el anillo A y el anillo B son fenilo sustituido opcionalmente; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es cisteína, fenilalanina sustituida opcionalmente o leucina;

g. cuando el anillo A es fenilo o piridin-3-ilo sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

- entre halógeno, metilo o CF_3 , y el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo o CF_3 ; entonces la porción del compuesto representada por $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ es diferente a $-\text{NH}(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_8)\text{-N}(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, $-\text{NH-1}(\text{aminometil})\text{ciclopentilmetilo}$, $-\text{NH-4}(\text{aminometil})\text{ciclohexilmetilo}$, en donde cada R^a es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o dos R^a s se consideran conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos en común para formar morfolin-4-ilo o piperidin-1-ilo;
- 5 h. entonces el anillo A es fenilo, 4-clorofenilo o 4-metil fenilo y el anillo B es 4-clorofenilo o 3,4-diclorofenilo; entonces la porción del compuesto representado por $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ no es $-\text{NH-isopropilo}$;
- i. cuando el anillo A es fenilo no sustituido y la porción del compuesto representada por $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ es $-\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-morfolin-4-ilo}$ o $-\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; entonces el anillo B es distinto de oxadiazol, tiazol u oxazol, cada uno de los cuales está sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$, en donde R^b es isopropilo, ciclopropilo o 2-cloro-6-metilfenilo;
- 10 j. cuando el anillo A es fenilo sustituido con SO_2OH o SO_2Na , y el anillo B es fenilo; entonces la porción del compuesto representada por $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ no es $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ o $-\text{NH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$; y
- k. el compuesto es diferente de:
- 15 (E)-3-(4-((4-((3-(diethylamino)propil)amino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metoxifenil)-2-fenilacrilonitrilo, 4-((4-((furan-2-ilmetil)amino)-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenol, 3-(4-((5-aminopentil)amino)-6-((3-fluorofenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenol, $\text{N}^2,6\text{-bis}(3\text{-fluorofenil})\text{-N}^4\text{-(piperidin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina}$, $\text{N}^2\text{-butil-6-fenil-N}^4\text{-(p-tolil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina}$, $\text{N}^2\text{-ciclohexil-N}^4,6\text{-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina}$ y (R)-3-((4-(3-clorofenil)-6-(pirrolidin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-4-metilbenzamida.
- 20 En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de forma independiente entre hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, CN, o R^1 y R^3 se consideran juntos para formar $=\text{O}$.
- En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se consideran juntos para formar un carbociclilo o un heterociclilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$.
- 25 En algunas realizaciones, R^2 es $-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ sustituido opcionalmente con fluoro u $-\text{OH}$; $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_4)\text{-O}$ $-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_2)\text{-N}(\text{R}^6)\text{-(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_2)\text{-Q}$, y $-\text{O}(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_2)\text{-Q}$, en donde Q está sustituido opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, $=\text{O}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{CN}$ y halógeno. En un aspecto de estas realizaciones, Q se selecciona entre piridinilo, tetrahidrofurano, ciclobutilo, ciclopropilo, fenilo, pirazolilo, morfolinilo y oxetanilo, en donde Q está sustituido opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $=\text{O}$, fluoro, cloro y bromo. En otro aspecto de estas realizaciones, Q se selecciona entre piridinilo, tetrahidrofurano, ciclobutilo, ciclopropilo, fenilo, pirazolilo, morfolinilo y oxetanilo, en donde Q está sustituido opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre $-\text{CH}_3$ y $=\text{O}$.
- 30 En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se consideran juntos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, oxetanilo, biciclo[2.2.1]heptano, oxobiciclo[3.1.0]hexano, azetidino, fenilo y piridinilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, fluoro y cloro.
- 35 En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo monocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 6 miembros sustituido opcionalmente.
- 40 En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona entre fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, en donde el anillo A está sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{haloalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{hidroxialquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{NH-S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$, y ciclopropilo sustituido opcionalmente con OH.
- 45 En algunas realizaciones, el anillo A es seleccionado entre fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, en donde el anillo A está sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{haloalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{hidroxialquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{NH-S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$ y $-\text{NH}_2$.
- 50 En algunas realizaciones, el anillo B es seleccionado entre fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en donde el anillo B está sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de forma independiente entre halógeno, $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{alquilo } \text{C}_2\text{-C}_4$, $-\text{haloalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{hidroxialquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_2)\text{-O-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{O}(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{NH-S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-NH}(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_6)$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{heterociclilo saturado})$, $-\text{CN}$,
- 55

-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OH, C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), heterociclilo saturado y -NH₂.

En otra realización, el compuesto es un compuesto que tiene la Fórmula Estructural II:



(II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 El anillo A' se selecciona entre piridin-2-ilo, en donde el anillo A' está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, fluoro, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂;

- 10 El anillo B' se selecciona entre piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y pirimidin-5-ilo, donde el anillo B' está sustituido opcionalmente con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno; -CN; -OH; alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con halógeno, CN u -OH; -S(O)₂-alquilo C₁-C₄; -S(O)-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-N(alquilo C₁-C₄)₂; -S(O)₂-azetidín-1-ilo; -O-alquilo C₁-C₄; -CH₂-O-CH₃, morfolin-4-ilo, ciclopropilo, -S(O)₂-NH-ciclopropilo; -C(O)-O-CH₃; e

- 15 -C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona entre alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno u -OH; -(alquilenos C₀-C₁)-cicloalquilo, en donde el alquilenos está sustituido opcionalmente con metilo y el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, -OCH₃ o metilo; heterociclilo saturado sustituido opcionalmente con halógeno o metilo; -C(O)-O-alquilo C₁-C₆; -C(O)-(alquilenos C₀-C₁)-ciclopropilo; y C(O)-bencilo.

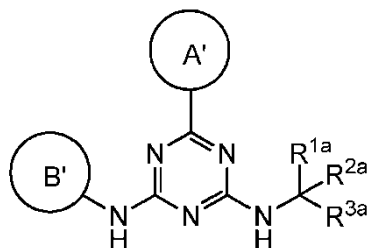
En determinadas realizaciones de la Fórmula II, el anillo A' se selecciona entre 6-aminopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo y 6-trifluorometilpiridin-2-ilo.

- 20 En determinadas realizaciones de la Fórmula II, el anillo B' se selecciona entre 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, 2-dimetilaminopiridin-4-ilo, 3-(2-metoxietil)fenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-ciclopropilaminosulfonilfenilo, 3-dimetilaminosulfonilfenilo, 3-etilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-fluorofenilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-4-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-4-ilo, 6-cianopiridin-4-ilo, 6-ciclopropilpiridin-4-ilo, 6-etoxipiridin-4-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 6-fluoropiridin-4-ilo, 6-metilpiridin-4-ilo, 6-trifluorometilpiridin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, fenilo, piridin-4-ilo y tiazol-5-ilo.

- 30 En determinadas realizaciones de la Fórmula II, el resto representado por C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona entre 2-hidroxyciclopentilo, 3-hidroxyciclopentilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, bicicloheptanilo, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH₂OCH₃, -C(O)-C(CH₃)₃, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)CH₂OH, -C(O)-CH(CH₃)₂, -C(O)-1-hidroxyciclopropilo, -C(O)-2-pirrolidinon-5-ilo, -C(O)-2-pirrolilo, -C(O)CH₂OCH(CH₃)₂, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-CH₂-ciclopropilo, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)CH(CH₃)OH, -C(O)-1H-pirazol-5-ilo, -C(O)NHCH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂-OCH₃, -C(O)-OCH₂CH₃, -C(O)-CH₂CH₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₃, -CH(CH₂OH)CH(CH₃)CH₃, -CH(CH₃)C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)CH₂OCH₃, -CH₂-CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OCH₃, -CH(C(CH₃)₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂-OH, CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CHC(CH₃)₃CH₂OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂-oxetan-2-ilo, -CH₂-oxetan-3-ilo, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclobutilo, -CH(CH₃)-ciclopropilo, -C(O)-1-metilciclopropilo, -C(O)-tetrahidrofuran-2-ilo, -CH₂-tetrahidrofuran-2-ilo, -C(O)-tetrahidrofuran-3-ilo, -CH₂-morfolin-2-ilo, -CH₂-1-metiltetrahidrofuran-2-ilo, ciclobutilo, 3-metoxiciclobutilo, 3-ciclobutanona, ciclohexilo, 4-hidroxyciclohexilo, ciclopentilo, 3-hidroxyciclopentilo, 2-hidroxyciclopentilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo, isobutilo, n-propilo, n-butilo, oxetan-3-ilo, oxobicyclohexanilo, tetrahidropiran-4-ilo, 3-oxetanilo, 2-oxetanilo, tetrahidropiran-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo, 4-hidroxyciclohexilo, 3-hidroxyciclohexilo, 2-hidroxyciclohexilo, 3-tetrahidrofuranilo, 1-cianociclobutilo, 1-cianociclopropilo, 4-metoxiciclobutilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo y 3-ciclohex-2-enonilo.

- 45 En determinadas realizaciones de la Fórmula II, el resto representado por C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona entre 2-hidroxyciclopentilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, bicicloheptanilo, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH₂OCH₃, -C(O)-C(CH₃)₃, -C(O)-CH(CH₃)₂, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)-OCH₂CH₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂-CH₂OH, CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, isopropilo, oxetan-3-ilo, oxobicyclohexanilo, tetrahidropiran-4-ilo, y tetrahidropiran-3-ilo.

En otro aspecto, el compuesto es un compuesto que tiene la Fórmula Estructural II:



(II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

El anillo A' se selecciona entre fenilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-2-ilo, en donde el anillo A' está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente entre 1-propenilo, -ciclopropil-OH, cloro, fluoro, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH(OH)CF₃, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -C(O)-NH₂, -CH₂NH₂, -NH₂, -NH(CH₃), -CN y -N(CH₃)₂;

El anillo B' se selecciona entre fenilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo y pirazol-4-ilo, en donde el anillo B' está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente entre halógeno; -CN; -OH; alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con halógeno, CN u -OH; -S(O)₂-alquilo C₁-C₄; -S(O)-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-CH₂-CF₃; -S(O)₂-N(alquilo C₁-C₄)₂; -S(O)₂-azetidín-1-ilo; -O-alquilo C₁-C₄; -CH₂-O-CH₃, morfolin-4-ilo, ciclopropilo, ciclopropil-alquilo C₁-C₄, ciclopropil-alcoxi C₁-C₄, ciclopropil-CN, -S(O)₂-NH-ciclopropilo; -S(O)₂-NH-CH₂-ciclopropilo; -C(O)-alquilo C₁-C₄, -C(O)-O-CH₃; y

-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona entre alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, -OCH₃, -P(O)₃²⁻ u -OH; -(alquilenos C₀-C₁)-cicloalquilo, en donde el alquilenos está sustituido opcionalmente con metilo y el cicloalquilo está sustituido opcionalmente -OH, -CH₂OH, halógeno, -OCH₃ o metilo; -(alquilenos C₀-C₁)-heterociclilo saturado o parcialmente saturado, en donde el heterociclilo está sustituido opcionalmente con halógeno, -S(O)₂-CH₂-C(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, -C(O)-N(CH₃)₂ o metilo; -C(O)-O-alquilo C₁-C₆; -C(O)- (alquilenos C₀-C₁)-ciclopropilo; y C(O)-bencilo.

En determinados aspectos de la Fórmula II, el anillo A' se selecciona entre 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-amidofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-(1-metanol)fenilo, 3-metanaminefenilo, 3-metoxi-2-fluorofenilo, 5-metoxi-2-fluorofenilo, 3-hidroxi-2-fluorofenilo, 5-hidroxi-2-fluorofenilo, 5-hidroxi-3-fluorofenilo, 3-metanolfenilo, 3,5-dihidroxifenilo, 3-trifluorometil-5-clorofenilo, 3-(1-hidoxi-2,2,2-trifluoroetil)fenilo, 3-(1-hidoxietil)fenilo, 3-(1-hidoxiciclopropil)fenilo, 3-hidroximetil-5-fenol, piridin-2-ilo, 3-fluoropiridin-2-ilo, 3-cianopiridin-2-ilo, 3,6-difluoropiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-metoxipiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-hidroxipiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 6-propen-1-ilpiridin-2-ilo, 6-prop-1-ilpiridin-2-ilo, 6-metilaminopiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 4-cloro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-cloro-6-metoxipiridin-2-ilo, 6-aminopiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 6-difluorometilpiridin-2-ilo, 4-(CH₂OH)-6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 4-(CH₂OH)-6-cloro-piridin-2-ilo, 6-(1,1-difluoroetil)-4-fluoropiridin-2-ilo, 4-trifluorometilpirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 6-trifluorometil-4-aminopirimidin-2-ilo, 4-trifluorometil-6-aminopirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo, 2-aminopirimidin-5-ilo, 4,6-dicloropiridin-2-ilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 4-trifluorometil-tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y fenilo.

En determinados aspectos de la Fórmula II, el anillo B' se selecciona entre 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, 2-dimetilaminopiridin-4-ilo, 3-(2-metioxietil)fenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-(ciclopropilmetil)fenilo, 3-ciclopropilaminosulfonilfenilo, 3-dimetilaminosulfonilfenilo, 3-etilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-(1-hidroxiisopropil)fenilo, 3-metilsulfonil-5-clorofenilo, 3-metilsulfonil-5-fluorofenilo, 3-(N-2,2,2-trifluoroetilaminosulfonil)fenilo, 3-(N-ciclopropil)benzamida, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-4-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 2-(1-hidroxiisopropil)piridin-4-ilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 2-trifluorometilpiridin-4-ilo, 2-difluorometilpiridin-4-ilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 6-cloropiridin-4-ilo, 6-cianopiridin-4-ilo, 2-cianopiridin-4-ilo, 6-ciclopropilpiridin-4-ilo, 6-etoxipiridin-4-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 5,6-difluoropiridin-3-ilo, 6-fluoropiridin-4-ilo, 6-metilpiridin-4-ilo, 2-difluorometilpiridin-4-ilo, 6-trifluorometilpiridin-4-ilo, 2-(1-metoxiciclopropil)piridin-4-ilo, 2-ciclopropilpiridin-4-ilo, 2-(propan-1-ona)piridin-4-ilo, 2-(1-metilciclopropil)piridin-4-ilo, 2-(1-cianociclopropil)piridin-4-ilo, 2-(1-cianoisopropil)piridin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, fenilo, piridin-4-ilo, picolinat-2-ilo, pirimidin-5-ilo, 1-propilpirazol-4-ilo, 6-metil-piridazin-4-ilo y tiazol-5-ilo.

En determinados aspectos de la Fórmula II, el resto representado por C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona entre 2-hidroxiciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, bicicloheptanilo, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH₂OCH₃, -C(O)-C(CH₃)₃, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)CH₂OH, -C(O)-CH(CH₃)₂, -C(O)-1-hidroxiciclopropilo, -C(O)-2-pirrolidinon-5-ilo, -C(O)-2-pirrolilo, -C(O)CH₂OCH(CH₃)₂, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-CH₂-ciclopropilo, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)CH(CH₃)OH, -C(O)-1H-pirazol-5-ilo, -C(O)NHCH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂-OCH₃, -C(O)-OCH₂CH₃, -C(O)-CH₂CH₃, -

CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂OH, -
 CH₂C(CH₃)₃, -CH(CH₂OH)CH(CH₃)CH₃, -CH(CH₃)C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₃)₂-CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -
 CH(CH₃)CH₂OCH₃, -CH₂-CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OCH₃, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OCH₃, -
 5 CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH₂CH(CH₃)CH₂OH, -CH(C(CH₃)₃)CH₂OH, CH(CH₃)C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂-OH,
 CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)-CH₂CH₃, -
 CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH(C(CH₃)₃)CH₂OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂-oxetan-2-ilo, -CH₂-oxetan-3-
 ilo, -CH₂-1-metil-oxetan-3-ilo, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-1-hidroxiciclopropilo, -CH₂-ciclobutilo, -CH(CH₃)-ciclopropilo, -
 C(O)-1-metilciclopropilo, -C(O)-tetrahidrofuran-2-ilo, -CH₂-tetrahidrofuran-2-ilo, -CH₂-tetrahidrofuran-3-ilo, -C(O)-
 10 tetrahidrofuran-3-ilo, -CH₂-morfolin-2-ilo, -CH₂-1-metiltetrahidrofuran-2-ilo, ciclobutilo, 3-metoxiciclobutilo, 3-
 ciclobutanona, ciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, ciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 2-hidroxiciclopentilo, ciclopropilo,
 etilo, isopropilo, isobutilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, oxetan-3-ilo, oxobiciclohexanilo, tetrahidropiran-4-ilo, 3-
 oxetanilo, 2-oxetanilo, tetrahidropiran-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 3-hidroxiciclohexilo, 2-
 hidroxiciclohexilo, 3-tetrahidrofuranilo, 1-cianociclobutilo, 1-cianociclopropilo, 1-metilciclopropilo, 1-
 15 (hidroximetil)ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2-hidroxiciclopropilo, 4-metoxiciclobutilo, 3-metil-oxetan-3-ilo,
 biciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-ilo, 1-(t-butilcarboxilato)piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilo, 1-
 (metilcarboxilato)piperidin-4-ilo, 1-(1-etanona)piperidin-4-ilo, 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 1-
 metilpirazol-5-ilo, tiazol-5-ilo, 7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo y 3-ciclohex-2-enonilo.

En determinados aspectos de la Fórmula II, el resto representado por C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona entre 2-
 hidroxiciclopentilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, bicicloheptanilo, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -
 20 CH(CH₃)-CH₂OCH₃, -C(O)-C(CH₃)₃, -C(O)-CH(CH₃)₂, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂, -
 C(O)-OCH₂CH₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂-CH₂OH, -CH₂C(OH)(CH₃)₃, CH₂C(CH₃)₃, -
 CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo,
 ciclopentilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, oxetan-3-ilo, oxobiciclohexanilo, tetrahidropiran-4-ilo, y tetrahidropiran-3-
 ilo.

En determinados aspectos de la Fórmula II, el resto representado por C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona entre 2-
 metilciclopropilo, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH₂OCH₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂CH₃, -
 25 CH₂C(CH₃)₂-CH₂OH, -CH₂C(OH)(CH₃)₃, CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)-CH₂CH₃, -
 CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-ciclopropilo, isopropilo y t-butilo.

Otras realizaciones proporcionadas en la presente memoria incluyen combinaciones de una o más de las
 30 realizaciones particulares establecidas anteriormente.

En otra realización, el compuesto puede seleccionarse de uno cualquiera de los compuestos contemplados en la
 Tabla 1, presentada a continuación.

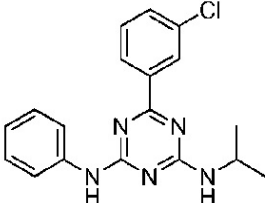
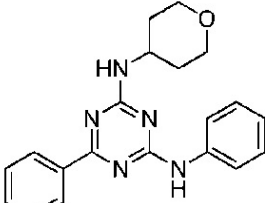
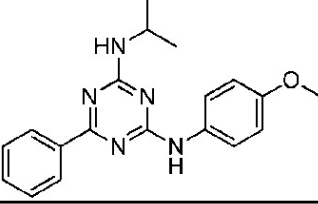
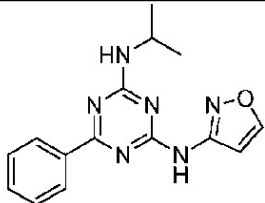
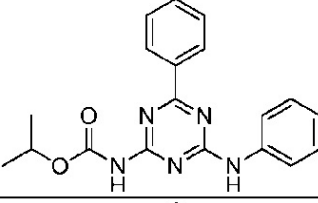
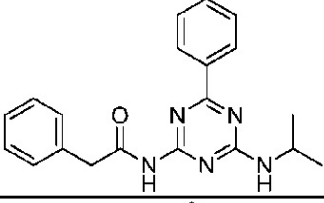
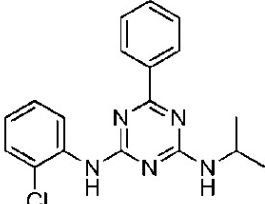
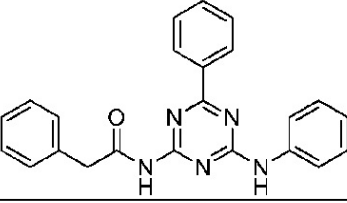
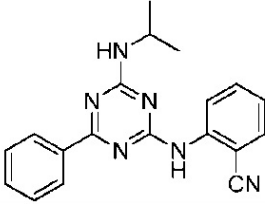
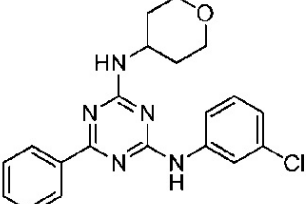
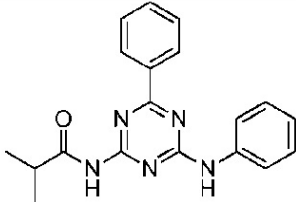
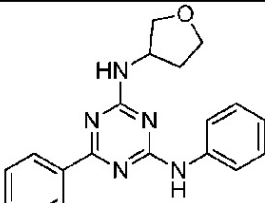
Tabla 1. Compuestos representativos

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
100		108	
103		109	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
110		116	
111		117	
112		118	
113		119	
114		120	
115		121	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
122		132	
123		133	
126		135	
128		137	
129		139	
130		140	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
141		149	
143		150	
145		151	
146		154	
147		155	
148		156	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
158		168	
159		169	
160		170	
162		172	
165		173	
167		174	

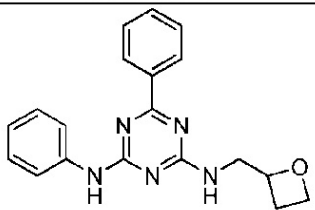
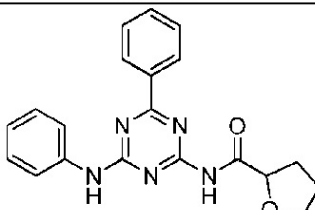
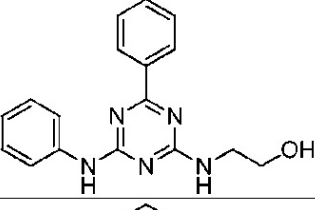
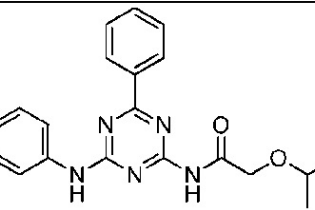
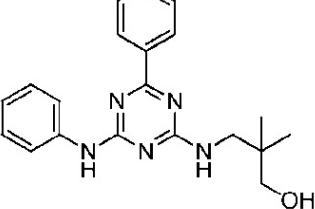
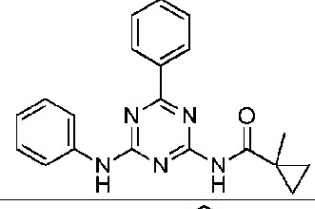
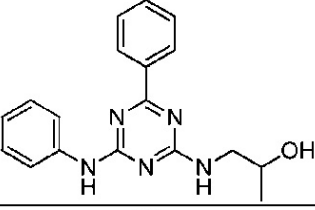
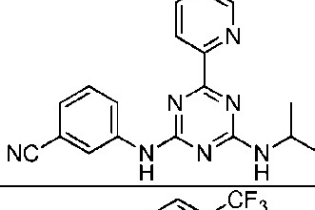
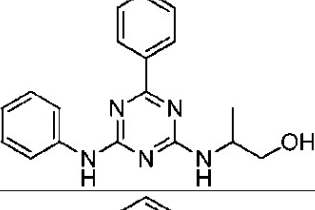
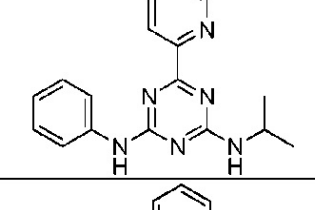
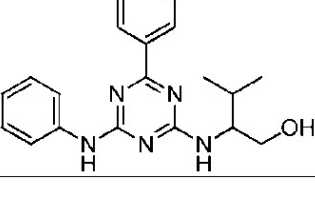
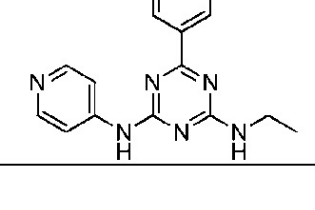
Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
175		182	
176		183	
177		184	
178		185	
179		186	
181		187	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
188		195	
189		196	
190		197	
191		198	
193		199	
194		200	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
201		207	
202		208	
203		209	
204		210	
205		211	
206		212	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
213		219	
214		220	
215		221	
216		222	
217		223	
218		224	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
225		231	
226		232	
227		233	
228		234	
229		235	
230		236	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
237		243	
238		244	
239		245	
240		246	
241		247	
242		248	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
249		255	
250		256	
251		257	
252		258	
253		259	
254		260	

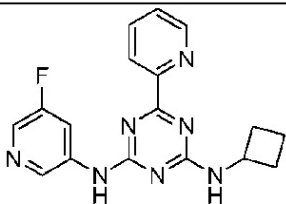
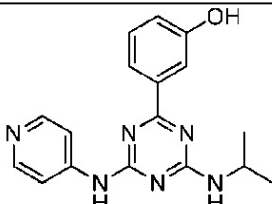
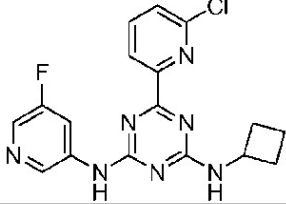
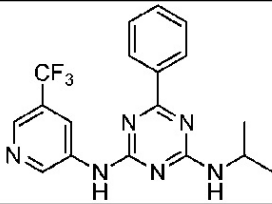
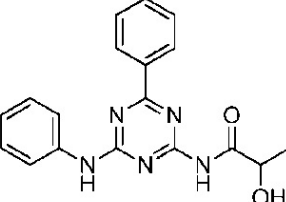
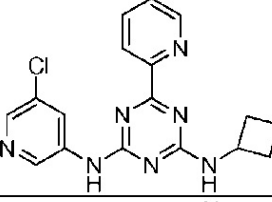
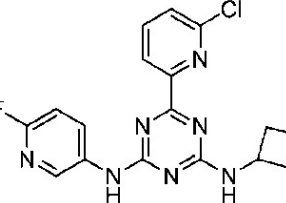
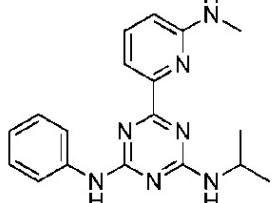
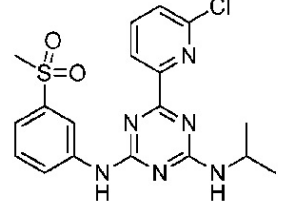
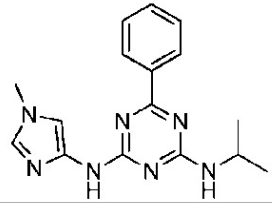
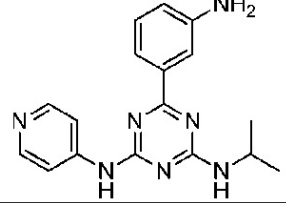
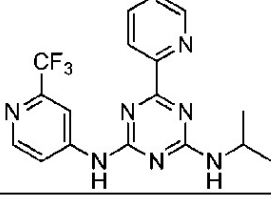
Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
261		267	
262		268	
263		269	
264		270	
265		271	
266		272	

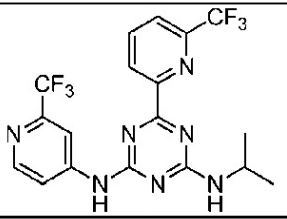
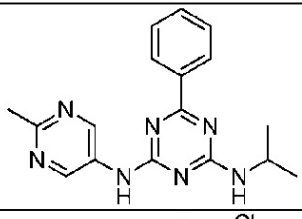
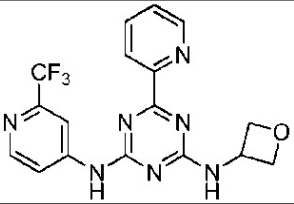
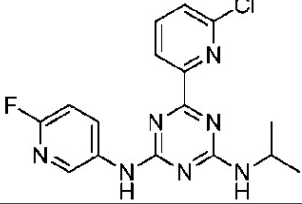
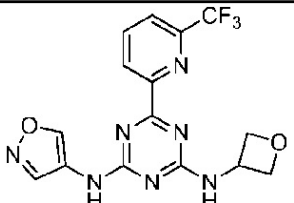
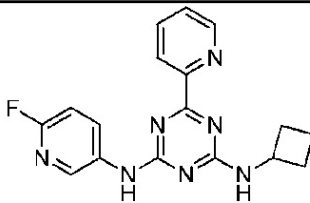
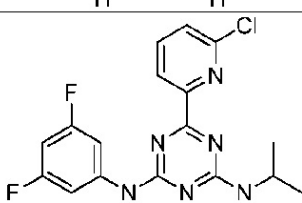
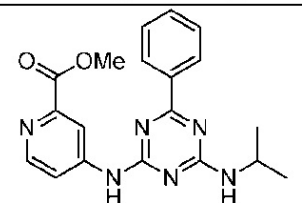
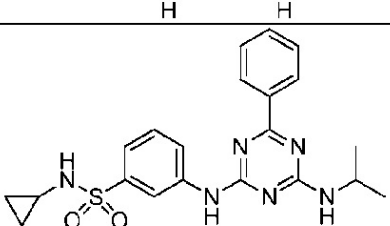
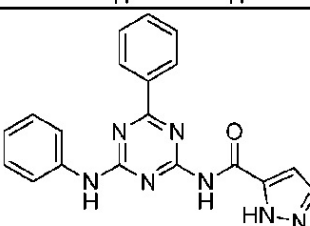
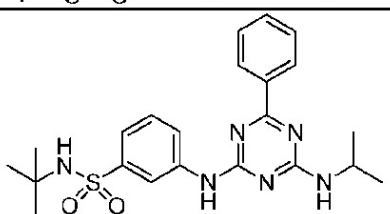
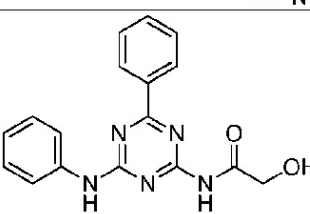
Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
273		279	
274		280	
275		281	
276		282	
277		283	
278		284	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
285		291	
286		292	
287		293	
288		294	
289		295	
290		296	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
297		303	
298		304	
299		305	
300		306	
301		308	
302		309	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
310		316	
311		317	
312		318	
313		319	
314		320	
315		321	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
322		328	
323		329	
324		330	
325		331	
326		332	
327		334	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
335		343	
336		344	
337		345	
340		346	
341		347	
342		348	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
350		356	
351		357	
352		358	
353		359	
354		360	
355		361	

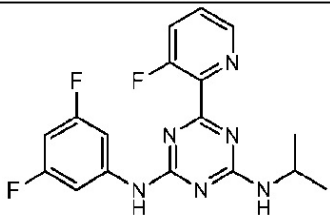
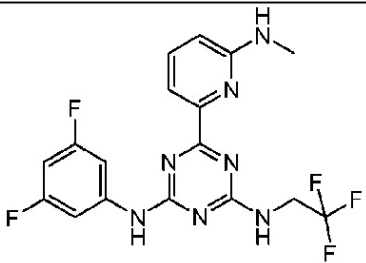
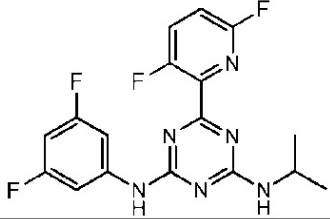
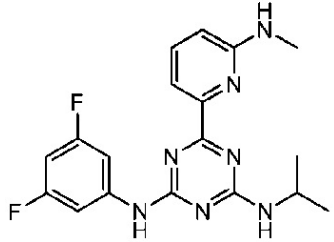
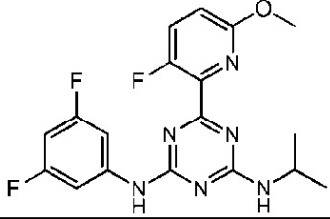
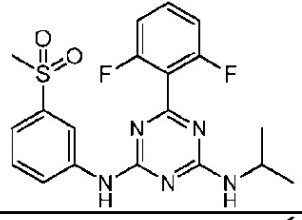
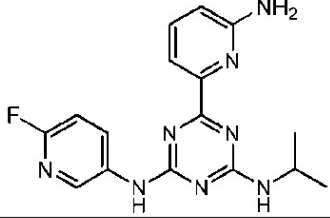
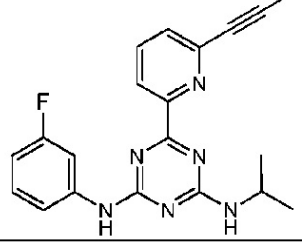
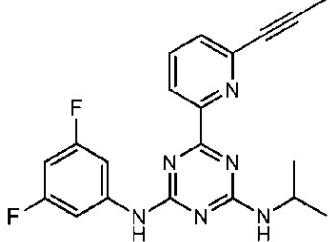
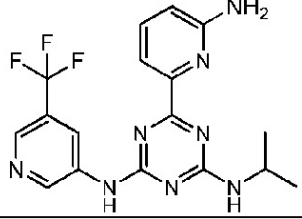
Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
362		368	
363		369	
364		370	
365		371	
366		372	
367		374	

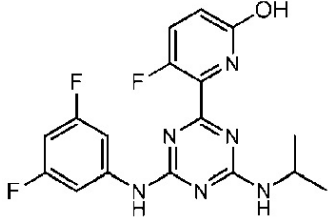
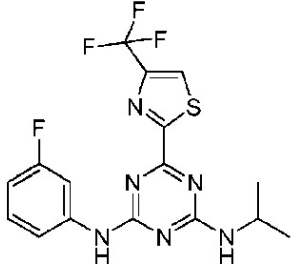
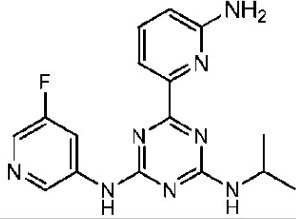
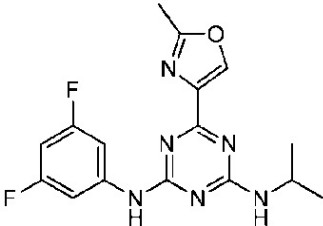
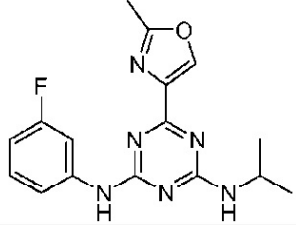
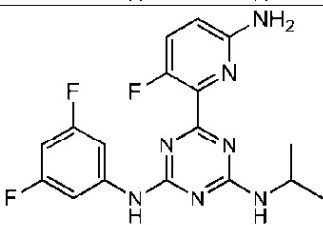
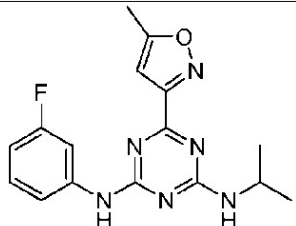
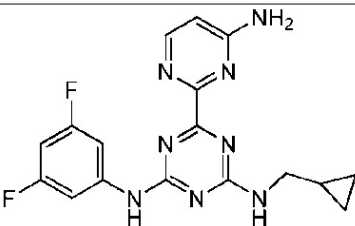
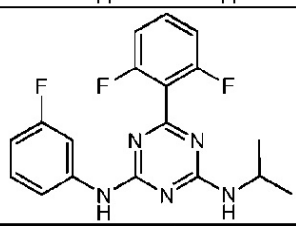
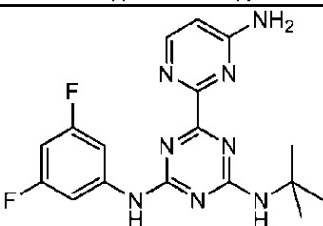
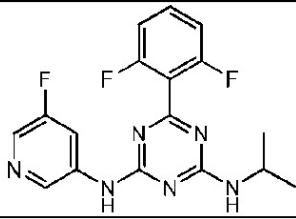
Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
376		382	
377		383	
378		384	
379		385	
380		386	
381		387	

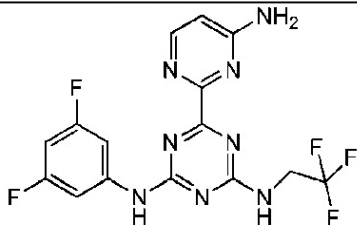
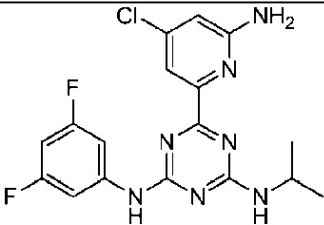
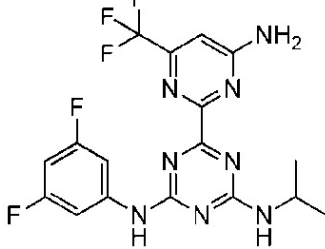
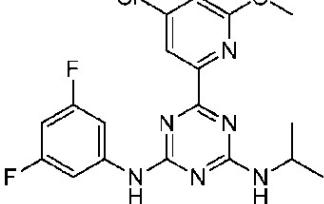
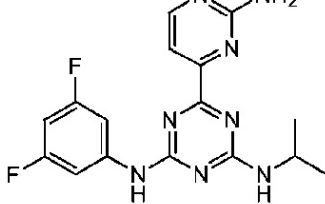
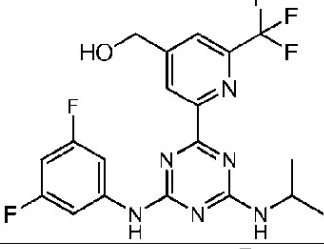
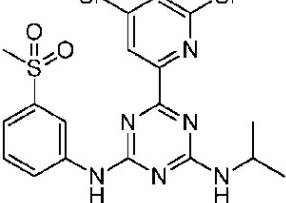
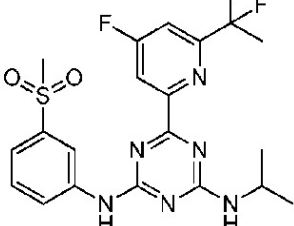
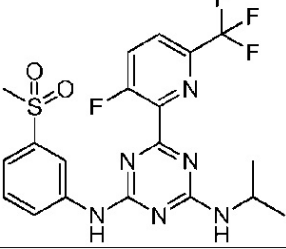
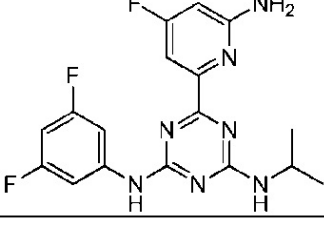
Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
388		394	
389		395	
390		396	
391		397	
392		398	
393		399	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
400		406	
401		407	
402		408	
403		409	
404		410	
405		411	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
412		451	
413		452	
414		454	
415		455	
416		456	
450		458	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
459		464	
460		465	
461		466	
462		467	
463		468	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
469		475	
470		476	
471		477	
472		478	
473		479	
474			

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
480		485	
481		486	
482		487	
483		488	
484		489	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
490		495	
491		496	
492		497	
493		498	
494		499	

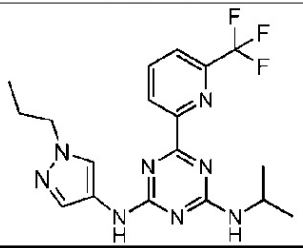
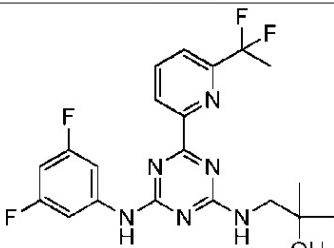
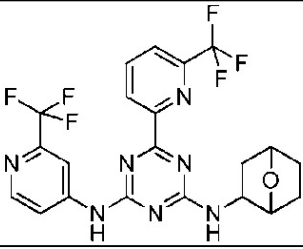
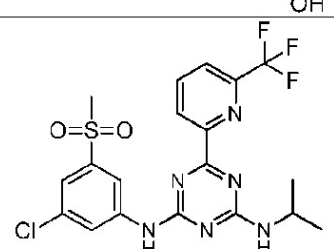
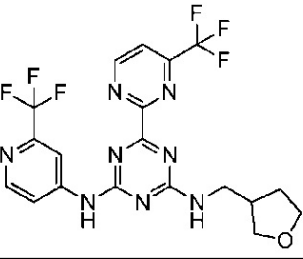
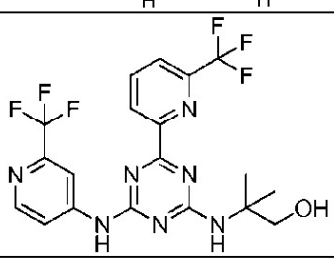
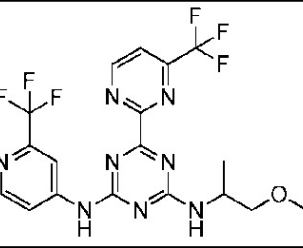
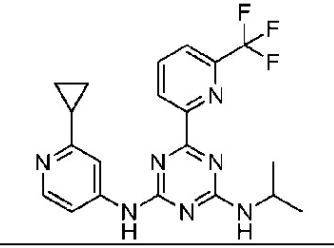
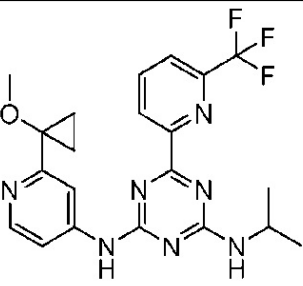
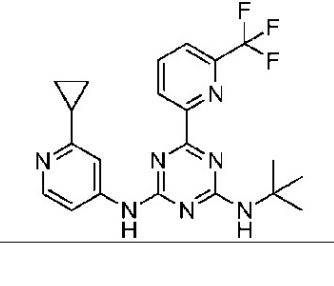
Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
500		505	
501		506	
502		507	
503		508	
504		509	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
510		515	
511		516	
512		517	
513		518	
514		519	
		521	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
522		528	
523		529	
524		530	
526		531	
527		532	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
533		538	
534		540	
535		541	
536		542	
537		543	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
544		549	
545		550	
546		551	
547		552	
548		554	

Comp. n°	Structure	Comp. n°	Structure
555		560	
556		561	
557		562	
558		563	
559		564	

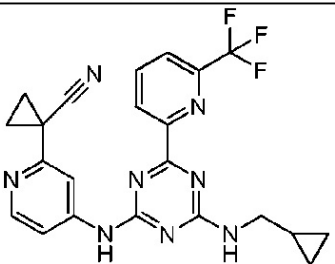
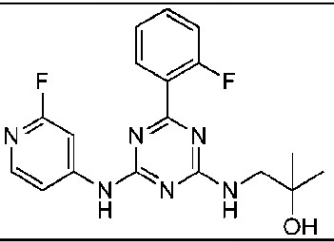
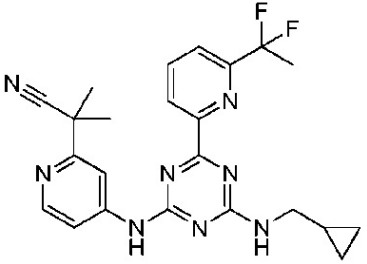
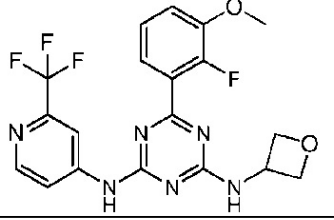
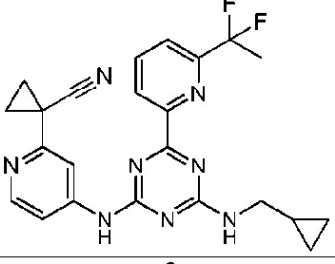
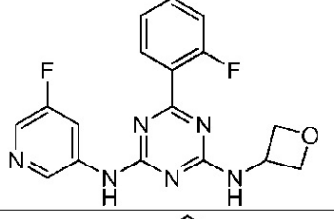
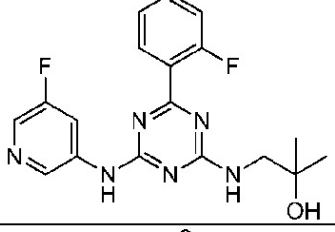
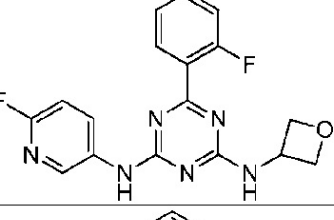
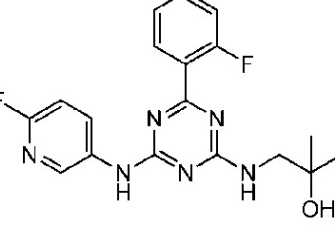
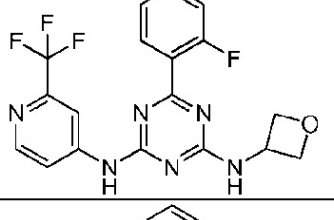
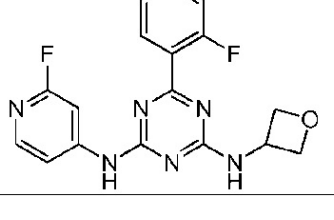
Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
565		570	
566		571	
567		572	
568		573	
569		574	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
576		582	
577		583	
578		584	
580		585	
581		586	

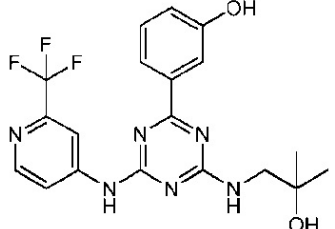
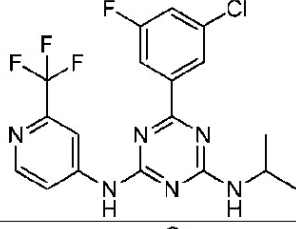
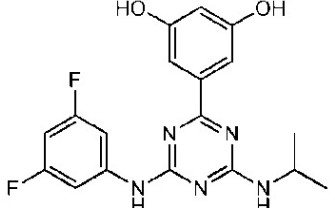
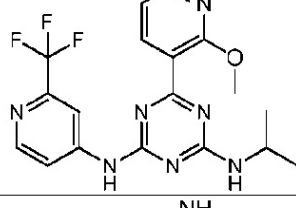
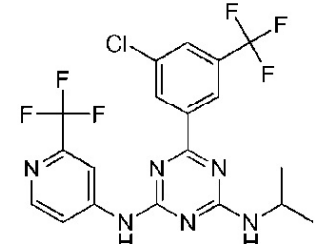
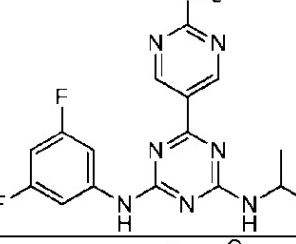
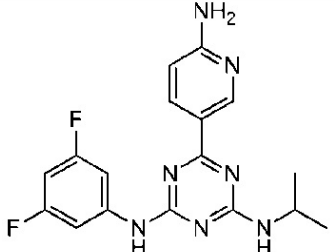
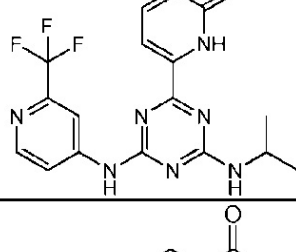
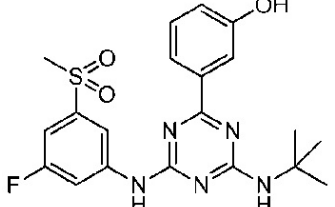
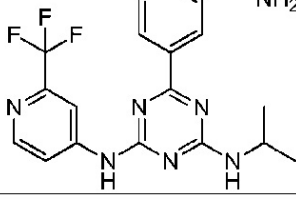
Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
587		592	
588		593	
589		594	
590		595	
591		596	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
597		602	
598		603	
599		604	
600		605	
601		606	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
607		612	
608		613	
609		614	
610		615	
611		616	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
617		623	
618		624	
619		625	
621		626	
622		627	
628		628	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
629		635	
630		636	
631		637	
632		638	
633		639	
634		640	

Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
641		647	
642		648	
644		649	
645		650	
646		651	

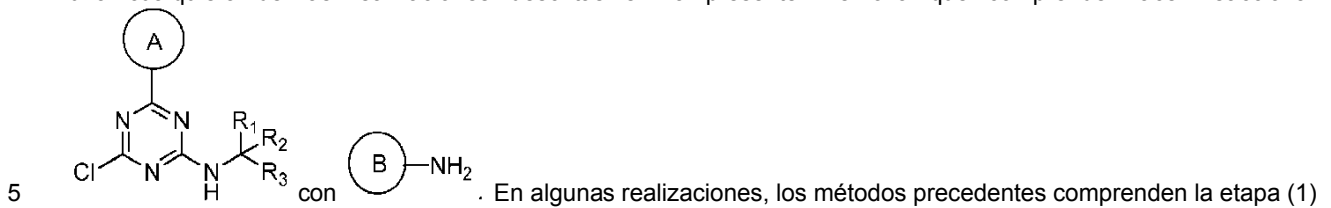
Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
652		658	
653		660	
654		662	
655		663	
657		664	

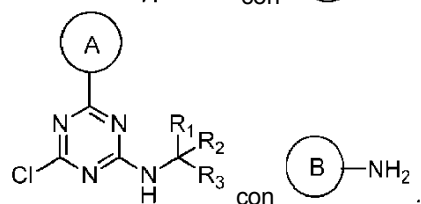
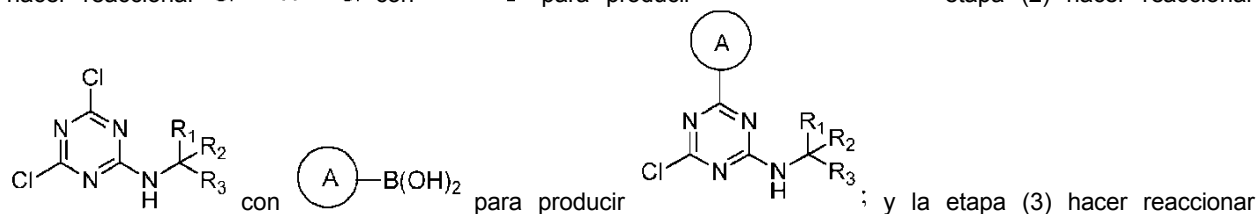
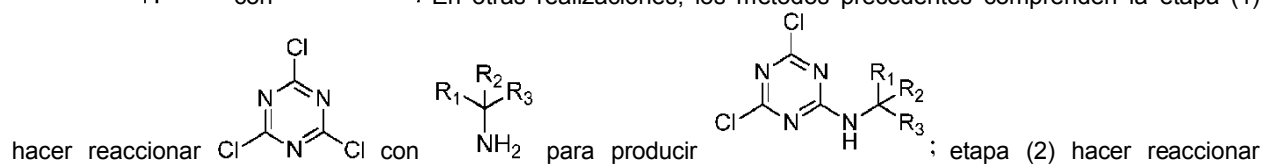
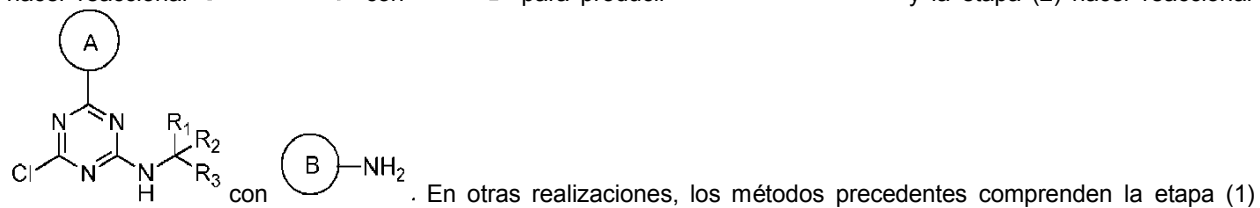
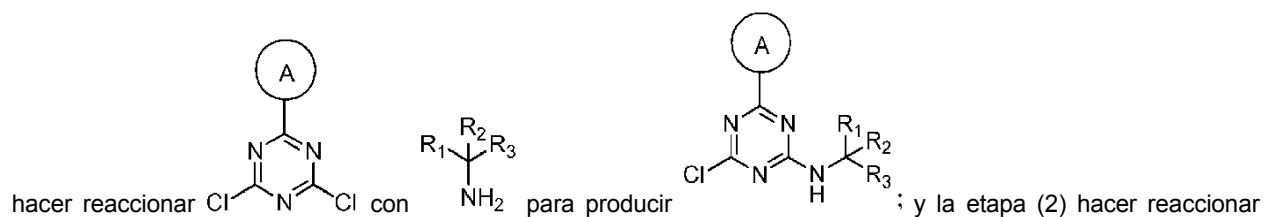
Comp. nº	Estructura	Comp. nº	Estructura
665		672	
667		673	
669		674	
670		675	
671		676	

Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
677		682	
678		683	
679		684	
680		685	
681		686	

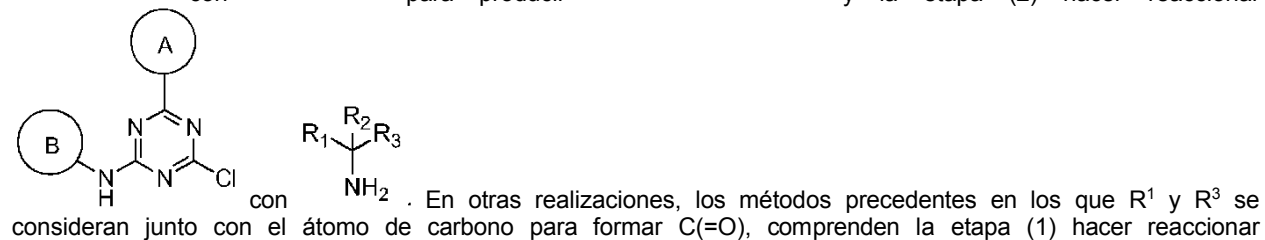
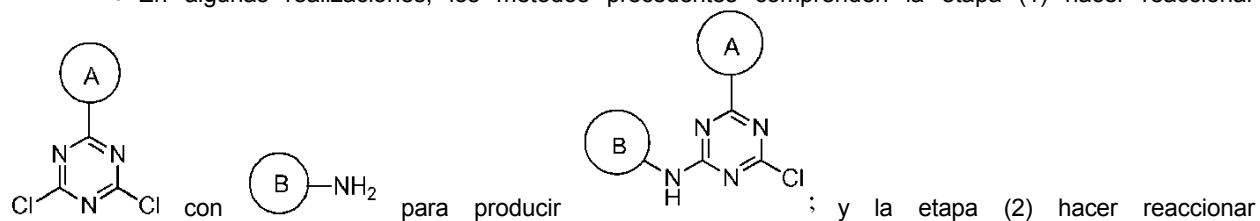
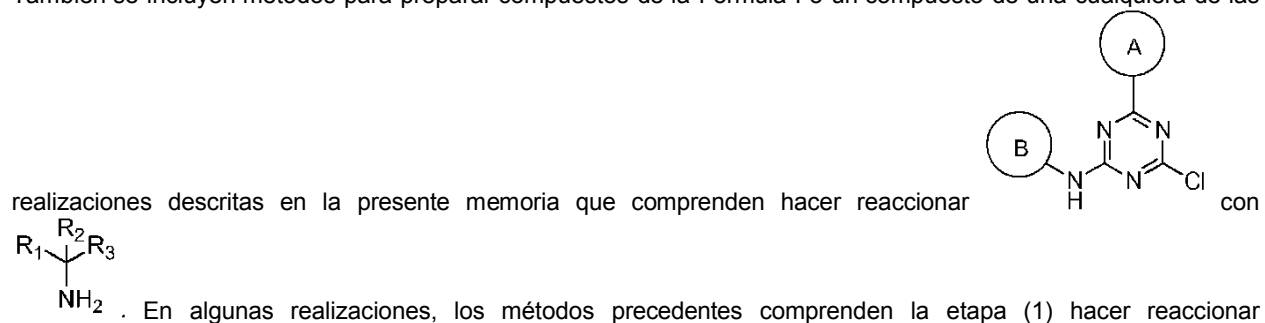
Comp. n°	Estructura	Comp. n°	Estructura
687		694	
689		695	
690		696	
691		697	
692		698	
693		699	

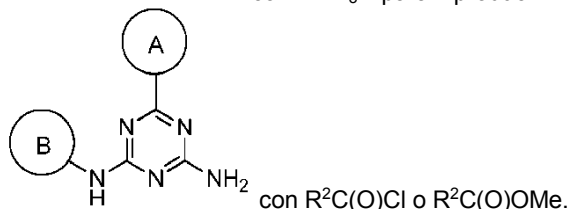
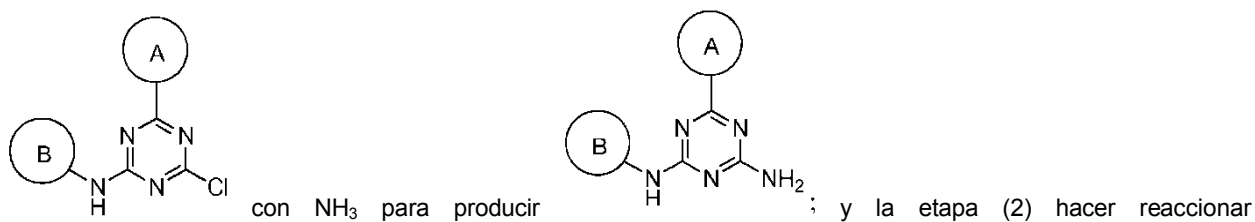
En la presente memoria también se incluyen métodos para preparar compuestos de la Fórmula I o un compuesto de una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria que comprende hacer reaccionar



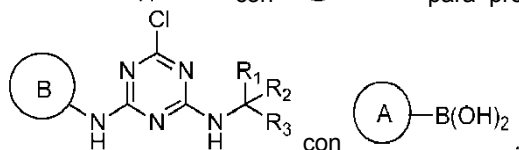
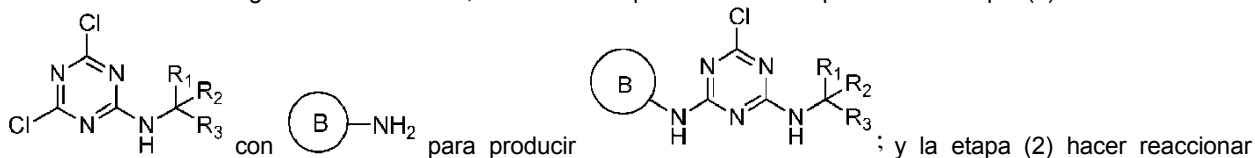
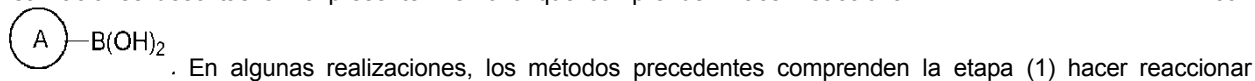
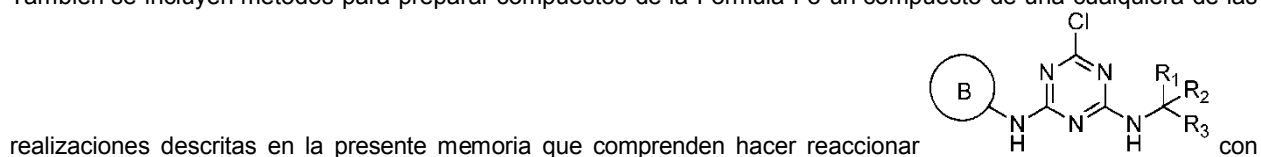


También se incluyen métodos para preparar compuestos de la Fórmula I o un compuesto de una cualquiera de las

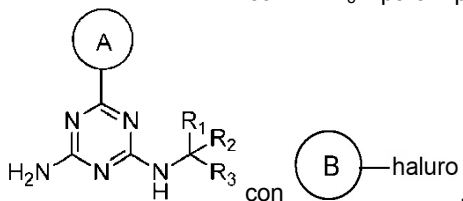
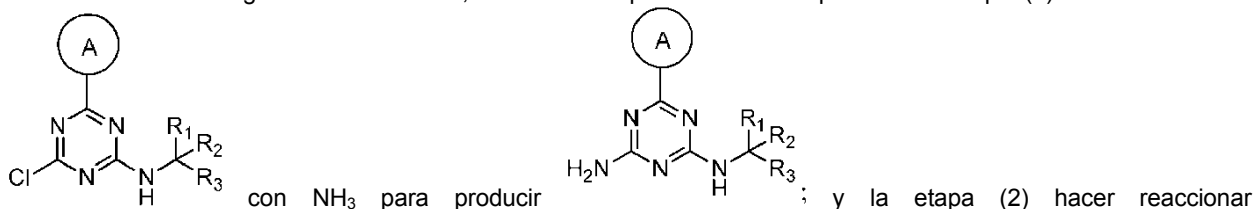
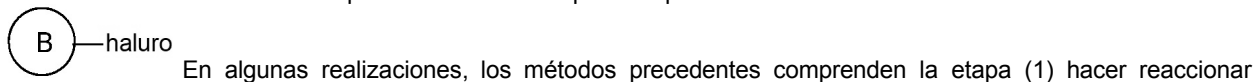
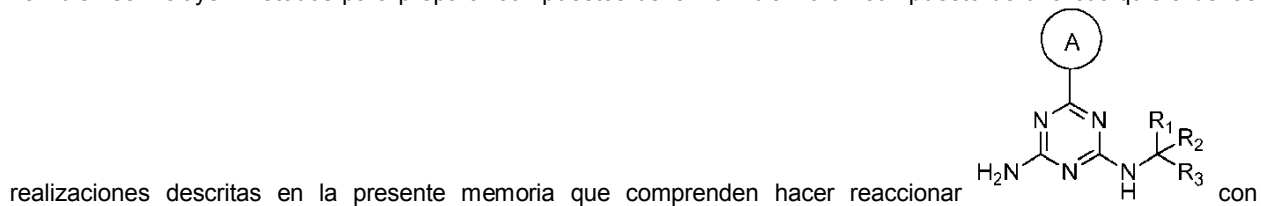




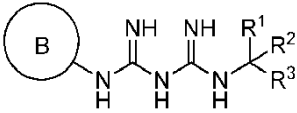
También se incluyen métodos para preparar compuestos de la Fórmula I o un compuesto de una cualquiera de las

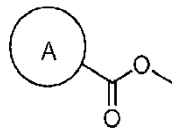


También se incluyen métodos para preparar compuestos de la Fórmula I o un compuesto de una cualquiera de las

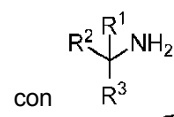
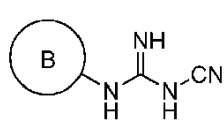


También se incluyen métodos para preparar compuestos de la Fórmula I o un compuesto de una cualquiera de las

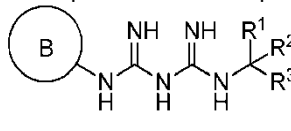
realizaciones descritas en la presente memoria que comprende hacer reaccionar  con



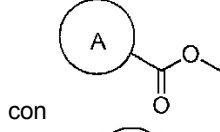
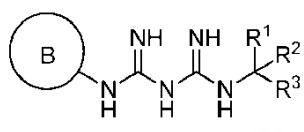
. En algunas realizaciones, los métodos precedentes comprenden la etapa (1) hacer reaccionar



para producir

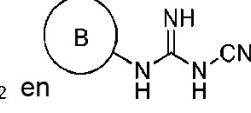
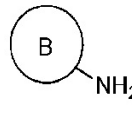


; y la etapa (2) hacer reaccionar

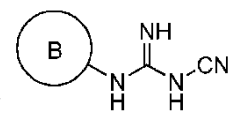


. En otras realizaciones, los métodos precedentes comprenden la

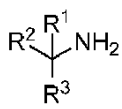
5 etapa (1) convertir



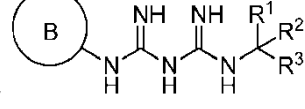
la etapa (2) hacer reaccionar



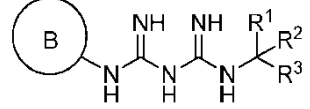
con



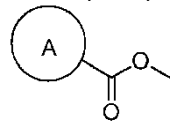
para producir



; y la etapa (3) hacer reaccionar



con



Los compuestos de un aspecto de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto existir como racematos, mezclas racémicas, mezclas escalémicas y mezclas diastereoméricas, así como enantiómeros individuales o estereoisómeros individuales, que están sustancialmente libres de otros posibles enantiómeros o estereoisómeros. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" tal como se usa en la presente memoria significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados en al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. El término "enriquecido" significa que al menos el porcentaje designado de una preparación es el compuesto que presenta una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados. Los métodos para obtener o sintetizar un enantiómero o estereoisómero individual para un compuesto dado son conocidos en la técnica y pueden aplicarse como practicables a compuestos finales o a materiales de partida o intermedios.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o II está enriquecido respecto a una estructura o estructuras que presentan una estereoquímica seleccionada en uno o más átomos de carbono. Por ejemplo, el compuesto está enriquecido en el estereoisómero específico en al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%.

Los compuestos de Fórmula I o II también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ¹H, ²H (D o deuterio) y ³H (T o tritio); C puede adoptar cualquier forma isotópica, que incluye ¹²C, ¹³C y ¹⁴C; O puede adoptar cualquier forma isotópica, que incluye ¹⁶O y ¹⁸O; y similares. Por ejemplo, el compuesto está enriquecido en una forma isotópica específica de H, C y/u O en al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%.

A menos que se indique lo contrario cuando un compuesto de la descripción es nombrado o mostrado mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, debe entenderse que representa todos los estereoisómeros del compuesto.

Los compuestos de un aspecto de esta invención también pueden representarse mediante múltiples formas tautoméricas, en tales casos, un aspecto de la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente memoria, incluso aunque solo esté representada una única forma tautomérica (p.ej., la alquilación de un sistema de anillos puede dar como resultado la alquilación en sitios múltiples, un aspecto de la invención incluye expresamente todos esos productos de reacción; y los tautómeros ceto-enólicos). Todas las formas isoméricas están incluidas expresamente en la presente memoria.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

5 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (p.ej., -COOH puede ser -COO⁻), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, el ion amonio (es decir, NH₄⁺) e iones amonio sustituidos (p.ej., NH₃R⁺, NH₂R²⁺, NHR³⁺, NR⁴⁺). Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario habitual es N(CH₃)₄⁺.

15 Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (p.ej., -NH₂ puede ser -NH₃⁺), entonces se puede formar una sal con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

20 Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, los derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxi benzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los mesilatos de cada compuesto de la Tabla 1 se incluyen explícitamente a la presente memoria. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, aunque sin limitación, los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetil celulosa.

25 Los compuestos proporcionados en la presente memoria incluyen por tanto los propios compuestos, así como sus sales, hidratos y sus profármacos, si es aplicable. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden modificarse y convertirse en profármacos anexando las funcionalidades apropiadas para potenciar las propiedades biológicas seleccionadas, p.ej., actuar sobre un tejido particular. Dichas modificaciones (es decir, profármacos) son conocidas en la técnica e incluyen aquellas con penetración biológica potenciada en un compartimento biológico dado (p.ej., sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres (p.ej., fosfatos, ésteres de aminoácido (p.ej., de valina)), carbamatos y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, tras administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos. En la presente memoria se incluyen explícitamente los fosfatos de calcio y sodio de cada compuesto de la Tabla 1, si es aplicable. En la presente memoria se incluyen explícitamente los ésteres de aminoácido (p.ej., de valina) de cada compuesto de la Tabla 1.

Composiciones y rutas de administración

40 Los compuestos utilizados en los métodos descritos en la presente memoria pueden formularse junto a un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable en composiciones farmacéuticamente aceptables antes de ser administrados a un sujeto. En otra realización, dichas composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden además agentes terapéuticos adicionales en cantidades efectivas para alcanzar la modulación de la enfermedad o de los síntomas de la enfermedad, incluyendo los descritos en la presente memoria.

45 El término "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto de un aspecto de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para proporcionar una cantidad terapéutica del compuesto.

50 Los vehículo, adyuvantes o portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención incluyen, aunque sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármaco auto-emulsionantes (SEDDS, de las siglas en inglés) tales como d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, tensioactivos usados en formas de dosis farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido ascórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como protamina sulfato, hidrógenofosfato disódico, hidrógenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato magnésico, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Ciclodextrinas tales como α -, β - y γ -ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como las hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen las 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, también se pueden usar de forma ventajosa para potenciar la administración de compuestos de las fórmulas

descritas en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención también pueden administrarse oralmente, parenteralmente, mediante inhalación con spray, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o a través de un reservorio implantado, preferiblemente mediante administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención pueden contener cualesquier vehículos, adyuvantes o portadores convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formado o su forma de administración. El término "parenteral" tal como se usa en la presente memoria incluye técnicas de inyección o infusión subcutáneas, intracutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intraarteriales, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intralesionales e intracraneales.

Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, de una suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril. Dicha suspensión puede formularse de acuerdo a técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el manitol, el agua y la solución de Ringer, y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tal como ácido oleico y sus glicéridos derivados, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas disoluciones y suspensiones oleaginosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares que se emplean habitualmente en la formulación de formas de dosis farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Otros tensioactivos usados habitualmente tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de la biodisponibilidad que se emplean habitualmente en la fabricación de formas de dosis sólidas, líquidas, u otras, farmacéuticamente aceptables, también pueden ser usados para los fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosis oralmente aceptable que incluye, aunque sin limitación, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente, también se añaden agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz secado. Cuando las suspensiones y/o emulsiones se administran oralmente, el ingrediente activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleaginosas y se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir determinados agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención también pueden administrarse en la forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de un aspecto de esta invención con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal, y que por tanto se funda en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, aunque sin limitación, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debería formularse en una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de un aspecto de esta invención incluyen, aunque sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxiethylene polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo con agentes emulsionantes adecuados. Los vehículos adecuados incluyen, aunque sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención también pueden aplicarse tópicamente al tracto intestinal inferior mediante formulación supositoria rectal o en una formulación de enema adecuada. También se incluyen parches transdérmicos de aplicación tópica en un aspecto de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en salino, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Cuando las composiciones de un aspecto de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en la presente memoria y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el

compuesto como el agente adicional deberían estar presentes en niveles de dosis de entre aproximadamente 1 y 100%, y más preferiblemente de entre aproximadamente 5 y 95% de la dosis administrada normalmente en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de un régimen de dosis múltiple, a partir de los compuestos de un aspecto de esta invención. Alternativamente, dichos agentes pueden ser parte de una forma de dosis individual, mezclados con los compuestos de un aspecto de esta invención en una composición individual.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden, por ejemplo, administrarse mediante inyección, intravenosamente, intraarterialmente, subdérmicamente, intraperitonealmente, intramuscularmente o subcutáneamente; u oralmente, bucalmente, nasalmente, transmucosalmente, tópicamente, en preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosis que oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosis de entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o según los requisitos del fármaco particular. Los métodos descritos en la presente memoria contemplan la administración de una cantidad efectiva de compuesto de composición del compuesto para alcanzar el efecto deseado o establecido. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención se administrarán entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 veces al día o alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración se puede usar como terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma de dosis individual variarán dependiendo del hospedante tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, dichas preparaciones contiene entre aproximadamente 20% y aproximadamente 80% de compuesto activo.

Se pueden requerir dosis menores o mayores a las indicadas antes. La dosificación y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier sujeto particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y curso de la enfermedad, afección o de los síntomas, la disposición del sujeto frente a la enfermedad, a la afección o a los síntomas, y el juicio del médico responsable.

Tras la mejoría de la afección de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de un aspecto de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, en función de los síntomas, hasta un nivel al cual la afección mejorada es retenida cuando los síntomas han sido aliviados hasta un nivel deseado. Sin embargo, los sujetos pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente que comprenden un compuesto de la Fórmula Estructural I o II o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones de la presente memoria, pueden comprender además cualquier agente terapéutico adicional útil para tratar el cáncer.

Métodos de uso

Las actividades inhibitorias de los compuestos proporcionados en la presente memoria contra mutantes de IDH2 (p.ej., IDH2R140Q y IDH2R172K) se pueden evaluar mediante los métodos descritos en el Ejemplo 12 o métodos análogos.

Se proporciona un método para inhibir una actividad de IDH2 mutante que comprende poner en contacto un sujeto que lo necesite con un compuesto de la Fórmula Estructural I o II, un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones de la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el cáncer que va a ser tratado se caracteriza por un alelo mutante de IDH2 en donde la mutación IDH2 da como resultado una nueva habilidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un sujeto. En un aspecto de esta realización, la IDH2 mutante tiene una mutación R140X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140Q. En otro aspecto, la mutación R140X es una mutación R140W. En otro aspecto, la mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de esta realización, la IDH2 mutante tiene una mutación R172X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R172X es una mutación R172K. En otro aspecto, la mutación R172X es una mutación R172G.

También se proporcionan métodos para tratar un cáncer que se caracterizan por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que comprenden la etapa de administrar al sujeto que lo necesite (a) un compuesto de la Fórmula Estructural I o II, un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones de la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el cáncer que va a ser tratado se caracteriza por un alelo mutante de IDH2 en donde la mutación de IDH2 da como resultado una nueva habilidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente. En un aspecto de esta realización, la IDH2 mutante tiene una mutación R140X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140Q. En otro

aspecto, la mutación R140X es una mutación R140W. En otro aspecto, la mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de esta realización, la IDH2 mutante tiene una mutación R172X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R172X es una mutación R172K. En otro aspecto, la mutación R172X es una mutación R172G. Un cáncer puede ser analizado secuenciando muestras celulares para determinar la presencia y la naturaleza específica (p.ej., el aminoácido cambiado presente) de una mutación en el aminoácido 140 y/o 172 de IDH2.

Sin pretender establecer ninguna teoría, los solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH2 en los que la mutación de IDH2 da como resultado una nueva habilidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a *R(-)*-2-hidroxi-glutarato, y en particular las mutaciones R140Q y/o R172K de IDH2, caracterizan a un subconjunto de todos los tipos de cánceres, independientemente de su naturaleza celular o de su localización en el cuerpo. Por tanto, los compuestos y los métodos de un aspecto de esta invención son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que se caracterice por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que confiera dicha actividad y en particular una mutación R140Q y/o R172K de IDH2.

En un aspecto de esta realización, se monitoriza la eficacia del tratamiento contra el cáncer midiendo los niveles de 2HG en el sujeto. Habitualmente los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en donde un nivel elevado está indicado para el uso del compuesto de Fórmula I o II o de un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención para tratar el cáncer. Una vez establecidos los niveles elevados, se determina el nivel de 2HG durante el curso y/o después de la finalización del tratamiento para determinar la eficacia. En determinadas realizaciones, el nivel de 2HG se determina solo durante el curso y/o después de la finalización del tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el curso del tratamiento y después del tratamiento es indicativa de eficacia. De forma similar, una determinación de que los niveles de 2HG no son elevados durante el curso o después del tratamiento también es indicativa de eficacia. Típicamente, estas mediciones de 2HG se utilizarán junto con otras determinaciones bien conocidas de la eficacia del tratamiento del cáncer, tal como la reducción del número y el tamaño de los tumores y/u otras lesiones asociadas al cáncer, la mejoría de la salud general del sujeto, y las alteraciones de otros biomarcadores que están asociados a la eficacia del tratamiento del cáncer.

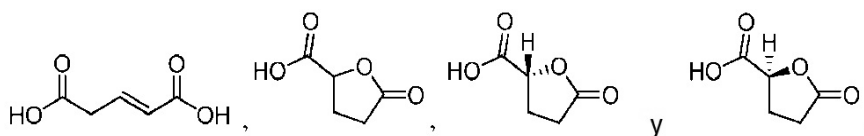
2HG se puede detectar en una muestra mediante LC/MS. La muestra se mezcla 80:20 con metanol, y se centrifuga a 3,000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El sobrenadante resultante se puede recolectar y almacenar a -80 grados Celsius antes del LC-MS/MS para determinar los niveles de 2-hidroxi-glutarato. Se puede usar una variedad de métodos de separación de cromatografía líquida (LC). Cada método puede acoplarse mediante ionización por electropulverización (ESI, -3,0 kV) con espectrómetros de masas de cuadrupolo operando en modo de monitorización de reacción múltiple (MRM), con los parámetros de MS optimizados sobre disoluciones patrón de metabolito infundido. Los metabolitos se pueden separar mediante cromatografía de fase inversa usando tributilamina 10 mM como agente de par iónico en la fase móvil acuosa, según una variante de un método publicado previamente (Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). Un método permite la resolución de metabolitos de TCA: t = 0,50% de B; t = 5,95% de B; t = 7,95% de B; t = 8,0% de B, donde B se refiere a una fase móvil orgánica de metanol al 100%. Otro método es específico para 2-hidroxi-glutarato, utilizando un gradiente lineal rápido de 50%-95% de B (los tampones como se ha definido anteriormente) a lo largo de 5 minutos. Como columna se puede usar una Synergi Hydro-RP, 100 mm x 2 mm, 2,1 μ m de tamaño de partícula (Phenomex), como se ha descrito anteriormente. Los metabolitos se pueden cuantificar por comparación de las áreas de picos con patrones de metabolito puro a una concentración conocida. Los estudios de flujo de metabolitos de 13 C-glutamina se pueden llevar a cabo como se ha descrito, p.ej., en Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

En una realización se evalúa directamente 2HG.

En otra realización, se evalúa un derivado de 2HG formado en el proceso de llevar a cabo el método analítico. A modo de ejemplo, dicho derivado puede ser un derivado formado en el análisis de MS. Los derivados pueden incluir un aducto salino, p.ej., un aducto de Na, una variante de hidratación, o una variante de hidratación que también sea un aducto salino, p.ej., un aducto de Na, p.ej., formado en el análisis de MS.

En otra realización, se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Los ejemplos incluyen especies que se aumentan o están elevadas, o que se reducen, como resultado de la presencia de 2HG, tal como glutarato o glutamato, que se correlacionan con 2HG, p.ej., R-2HG.

Los ejemplos de derivados de 2HG incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos proporcionados a continuación, o un aducto salino de los mismos:



En una realización el cáncer es un tumor en el que al menos el 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de las células tumorales portan una mutación de IDH2, y en particular una mutación de IDH2 R140Q, R140W o R140L y/o R172K o R172G, en el momento del diagnóstico o del tratamiento.

En otra realización, un aspecto de la invención proporciona un método para tratar un cáncer seleccionado entre glioblastoma (glioma), síndrome mielodisplásico (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), leucemia mieloide aguda (AML), sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de célula no pequeña, condrosarcoma, colangiocarcinomas o linfoma angioinmunoblástico en un paciente mediante la administración al paciente de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II en una cantidad efectiva para tratar el cáncer. En una realización más específica el cáncer a tratar es glioma, síndrome mielodisplásico (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), leucemia mieloide aguda (AML), melanoma, condrosarcoma o linfoma angioinmunoblástico no de Hodgking (NHL).

Se sabe que el 2HG se acumula en el trastorno metabólico hereditario aciduria 2-hidroxi-glutarica. Esta enfermedad está producida por una deficiencia en la enzima 2-hidroxi-glutarato deshidrogenasa, que convierte 2HG en α -KG (Struys, E. A. et al. *Am J Hum Genet* 76, 358-60 (2005)). Los pacientes con deficiencias de 2-hidroxi-glutarato deshidrogenasa acumulan 2HG en el cerebro, según se ha observado con IRM y análisis de LCR, desarrollan leucoencefalopatía, y presentan un riesgo incrementado de desarrollar tumores cerebrales (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J *Neurooncol* 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. *Neuropediatrics* 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. *J Inherit Metab Dis* 27, 427-48 (2004)). Además, niveles cerebrales elevados de 2HG dan como resultado un aumento de los niveles de ROS (Kolker, S. et al. *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. *Eur J Neurosci* 17, 2017-22 (2003)), lo que potencialmente contribuye a un aumento del riesgo de cáncer. La capacidad del 2HG para actuar como agonista de receptor de NMDA puede contribuir a este efecto (Kolker, S. et al. *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002)). El 2HG también puede ser tóxico para las células a través de la inhibición competitiva de enzimas que utilizan glutamato y/o α KG. Éstas incluyen las transaminasas que permiten la utilización del nitrógeno del glutamato para la biosíntesis de aminoácidos y ácido nucleico, y las prolil hidrolasas dependientes de α KG, tal como las que regulan los niveles alfa Hif1.

De esta manera, según otra realización, un aspecto de la invención proporciona un método para tratar la aciduria 2-hidroxi-glutarica, particularmente la aciduria D-2-hidroxi-glutarica, en un paciente mediante la administración al paciente de un compuesto de la Fórmula Estructural I o II, o de un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria.

Los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria pueden comprender adicionalmente varias etapas de evaluación antes y/o después del tratamiento con un compuesto de la Fórmula Estructural I o II, o de un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de la Fórmula Estructural I o II, o de un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, el método comprende además la etapa de evaluar el crecimiento, el tamaño, el peso, la invasividad, el estadio y/u otro fenotipo del cáncer.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula I o II, o de un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, el método comprende además la etapa de evaluar el genotipo de IDH2 del cáncer. Esto se puede lograr mediante métodos ordinarios en la técnica, tal como secuenciamiento de ADN, inmunoanálisis, y/o evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2HG.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula I o II, o de un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, el método comprende además la etapa de determinar el nivel de 2HG en el sujeto. Esto se puede lograr mediante análisis espectroscópico, p.ej., análisis basado en resonancia magnética, p.ej., IMR y/o medida de ERM, análisis de muestras de fluido corporal, tal como suero o análisis de fluido de médula espinal, o mediante análisis de material quirúrgico, p.ej., mediante espectroscopia de masas.

Terapias de combinación

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria comprenden la etapa adicional de co-administrar a un sujeto que lo necesite una segunda terapia, p.ej., un agente terapéutico contra el cáncer adicional o un tratamiento contra el cáncer adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos contra el cáncer adicionales incluyen, por ejemplo, quimioterapia, terapia dirigida, terapias de anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. Los tratamientos contra el cáncer adicionales incluyen, por ejemplo: cirugía y terapia con radiación. Los ejemplos de dichos tratamientos se proporcionan a continuación.

El término "co-administrar" tal como se usa en la presente memoria en relación a agentes terapéuticos contra el cáncer adicionales significa que el agente terapéutico contra el cáncer adicional puede administrarse junto con un compuesto de un aspecto de esta invención como parte de una forma de dosis individual (tal como una composición de un aspecto de esta invención que comprende un compuesto de un aspecto de la invención y un segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente) o como formas de dosis separadas múltiples. Alternativamente, el agente terapéutico contra el cáncer adicional puede administrarse antes, o consecutivamente, o a continuación de la administración de un compuesto de un aspecto de esta invención. En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de un aspecto de esta invención el(los) segundo(s) agente(s) terapéutico(s) se administran mediante métodos convencionales. La administración de una composición de un aspecto de esta invención, que comprende tanto un compuesto de un aspecto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un sujeto no

descarta la administración separada de ese mismo agente terapéutico, o de cualquier otro segundo agente terapéutico o de cualquier compuesto de un aspecto de esta invención a dicho sujeto en otro momento durante el curso del tratamiento. El término "co-administrar" tal como se usa en la presente memoria en relación a un tratamiento contra el cáncer adicional significa que el tratamiento contra el cáncer adicional puede producirse antes, consecutivamente, concurrentemente o a continuación de la administración de un compuesto de un aspecto de esta invención.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico contra el cáncer adicional, es un agente quimioterapéutico. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos usados en la terapia contra el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (p.ej., ácido fólico, purina y derivados de pirimidina), agentes alquilantes (p.ej., mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, alquil sulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno del huso, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros), y agentes hipometilantes (p.ej., decitabina (5-aza-desoxicitidina), zebularina, isotiocianatos, azacitidina (5-azacitidina), 5-fluoro-2'-desoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina y otros). Los ejemplos de agentes incluyen Aclarubicina, Actinomicina, Alitretinoína, Altretamina, Aminopterina, Ácido aminolevulinico, Amrubicina, Amsacrina, Anagrelide, Trióxido arsénico, Asparaginasa, Atrasentan, Belotecan, Bexaroteno, Bendamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfan, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatino, Carbocouona, Carmofur, Carmustina, Celecoxib, Clorambucilo, Clormetina, Cisplatino, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucina, Enocitabina, Epirubicina, Estramustina, Etoglucid, Etoposide, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracilo (5FU), Fotemustina, Gemcitabina, Implantes de gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Idarubicina, Ifosfamida, Irinotecan, Irofulven, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorina, Doxorubicina liposomal, Daunorubicina liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Mannosulfan, Masoprocol, Melfalan, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, Metil aminolevulinato, Mitobronitol, Mitoguzona, Mitotano, Mitomicina, Mitoxantrona, Nedaplatino, Nimustina, Oblimersen, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatino, Paclitaxel, Pegaspargasa, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarubicina, Pixantrona, Plicamicina, Porfimer sódico, Prednimustina, Procarbazona, Raltitrexed, Ranimustina, Rubitecan, Sapacitabina, Semustina, Sitimageno ceradenovec, Estrataplato, Estreptozocina, Talaporfina, Tegafur-uracilo, Temoporfina, Temozolomide, Teniposide, Tesetaxel, Testolactona, Tetrinitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecan, Trabectedina, Triaziquona, Trietilenemelamina, Triplatino, Tretinoína, Treosulfan, Trofosfamida, Uramustina, Valrubicina, Verteporfina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorubicina, y otros agentes citoestáticos o citotóxicos descritos en la presente memoria.

Puesto que algunos fármacos trabajan mejor juntos que por solos, a menudo se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. A menudo, se usan dos o más agentes quimioterapéuticos como quimioterapia de combinación.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico contra el cáncer adicional es un agente de diferenciación. Dicho agente de diferenciación incluye retinoides (tales como ácido *trans*-retinoico (ATRA), ácido 9-*cis* retinoico, ácido 13-*cis*-retinoico (13-cRA) y 4-hidroxifenretinamida (4-HPR)); trióxido arsénico; inhibidores de histona desacetilasa HDACs (tales como azacitidina (Vidaza) y butiratos (p.ej., fenilbutirato de sodio)); compuestos polares híbridos (tales como hexametileno bisacetamida ((HMB)); vitamina D; y citocinas (tales como factores estimuladores de colonia que incluyen G-CSF y GM-CSF, e interferones).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico contra el cáncer adicional es un agente de terapia dirigida. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña generalmente son inhibidores de dominios enzimáticos de proteínas mutadas, sobre-expresadas, o si no críticas, dentro de la célula cancerosa. Los ejemplos prominentes son los inhibidores de tirosina quinasa tales como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib y Vandetanib, y también los inhibidores de quinasa dependientes de ciclina tales como Alvocidib y Seliciclib. La terapia de anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína sobre la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) usado habitualmente en el cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y Tositumomab usado habitualmente en una variedad de malignidades de célula B. Otros ejemplos de anticuerpos incluyen Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab y Gemtuzumab. Los ejemplos de proteínas de fusión incluyen Aflibercept y Denileukin diftitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida se puede usar en combinación con un compuesto descrito en la presente memoria, p.ej., una biguanida tal como metformina o fenformina, preferiblemente fenformina.

La terapia dirigida también puede implicar péptidos pequeños como "dispositivos receptores" que se pueden unir a receptores superficiales de las células o a la matriz extracelular afectada que rodea al tumor. Los radionúclidos unidos a dichos péptidos (p.ej., RGDs) eventualmente matan a la célula cancerosa si el núclido decae en las proximidades de la célula. Un ejemplo de este tipo de terapia incluye BEXXAR®.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico contra el cáncer adicional es un agente de inmunoterapia. La inmunoterapia contra el cáncer se refiere a un conjunto variado de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir a que el sistema inmune del propio sujeto luche contra el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmune contra tumores incluyen la inmunoterapia intravesicular BCG para cáncer de vejiga superficial, y el uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmune en sujetos de carcinoma de célula renal y de

melanoma.

5 El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas puede considerarse una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunes del donante a menudo atacan al tumor en un efecto de injerto-contra-tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia pueden usarse en combinación con un compuesto o composición descritos en la presente memoria.

10 En algunas realizaciones, el agente terapéutico contra el cáncer adicional es un agente de terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres puede verse inhibido proporcionando o bloqueando determinadas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen determinados tipos de cánceres de mama y próstata. La eliminación o el bloqueo de estrógeno o testosterona a menudo es un tratamiento adicional importante. En determinados cánceres, la administración de agonistas de hormona, tal como progesteronas, puede ser beneficiosa terapéuticamente. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal pueden usarse en combinación con un compuesto o una composición descritos en la presente memoria.

Otras posibles modalidades terapéuticas adicionales incluyen imatinib, terapia génica, vacunas de péptidos y células dendríticas, clorotoxinas sintéticas y fármacos y anticuerpos radiomarcados.

15 Ejemplos

Abreviaturas

anhi. - anhidro	dt - doblete de tripletes
ac. - acuoso	CHCl ₃ - cloroformo
min - minuto(s)	DCM - diclorometano
mL - mililitro	DMF - dimetilformamida
mmol - milimol(es)	Et ₂ O - dietil éter
mol - mol(es)	EtOH - alcohol etílico
MS - espectrometría de masas	EtOAc - acetato de etilo
RMN - resonancia magnética nuclear	MeOH - alcohol metílico
TLC - cromatografía de capa fina	MeCN - acetonitrilo
HPLC - cromatografía líquida de alta resolución	PE - éter de petróleo
	THF - tetrahidrofurano
Hz - hercio	AcOH - ácido acético
δ - desplazamiento químico	HCl - ácido clorhídrico
J - constante de acoplamiento	H ₂ SO ₄ - ácido sulfúrico
s - singlete	NH ₄ Cl - cloruro amónico
d - doblete	KOH - hidróxido potásico
t - triplete	NaOH - hidróxido sódico
q - cuartete	K ₂ CO ₃ - carbonato potásico

m - multiplete	Na ₂ CO ₃ - carbonato sódico
br - ancho	TFA - ácido trifluoroacético
qd - cuartete de dobletes	Na ₂ SO ₄ - sulfato sódico
dquin - doblete de quintetes	NaBH ₄ - borohidruro sódico
dd - doblete de dobletes	NaHCO ₃ - bicarbonato sódico
LiHMDS - hexametildisililamida de litio	
NaHMDS - hexametildisililamida de sodio	HOBt - 1-hidroxibenzotriazol
LAH - hidruro de litio y aluminio	HATU - O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
NaBH ₄ - borohidruro sódico	
LDA - diisopropilamida de litio	
Et ₃ N - trietilamina	
DMAP - 4-(dimetilamino)piridina	BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo
DIPEA - N,N-diisopropiletilamina	
NH ₄ OH - hidróxido amónico	
EDCI - 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	

En los siguientes ejemplos, los reactivos fueron adquiridos de fuentes comerciales (que incluyen Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI y Shanghai Chemical Reagent Company), y se usaron sin ninguna purificación adicional. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) fueron obtenidos en un Bruker AMX-400 NMR (Bruker, Suiza). Los desplazamientos químicos se presentan en partes por millón (ppm, δ) referidos a tetrametilsilano. Los espectros de masas se obtuvieron con ionización de electropulverización (ESI) en un Espectrómetro de Masas Waters LCT TOF (Waters, EE.UU.).

Para los ejemplos de compuestos descritos en esta sección, la especificación de un estereoisómero (p.ej. un estereoisómero (R) o (S)) indica una preparación de dicho compuesto tal que el compuesto está enriquecido en el estereocentro especificado en al menos aproximadamente 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. El nombre químico de cada uno de los ejemplos de compuestos descritos a continuación es generado mediante el software ChemDraw.

Ejemplo de referencia 1. Preparación de compuestos de Fórmula I en donde el anillo A es fenilo, y -C(R¹)(R²)(R³) es isopropilo. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el Esquema 1 general, presentado a continuación.

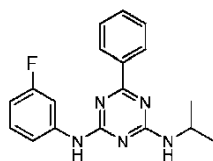
Ejemplo 1, etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina (2). A una disolución de 2,4,6-tricloro-[1,3,5]triazina (**1**, 120 g, 0,652 mol) en THF anhidro (1200 mL) se añadió bromuro de fenilmagnesio (217 mL, 0,651 mol, 3 M en éter) gota a gota a entre -10 y -0°C con protección de N₂. Tras la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se detuvo mediante la adición de una disolución saturada de NH₄Cl (200 mL), y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (eluida con éter de petróleo) para dar lugar a 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,51-7,55 (m, 2H), 7,64-7,67 (m, 1H), 8,49-8,63 (m, 2H).

Ejemplo 1, etapa 2: Preparación de 4-cloro-N-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (3). A una disolución de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina (**2**; 20 g, 0,089 mol) en THF anhidro (150 mL) se añadió gota a gota una disolución de isopropilamina (5,25 g, 0,089 mol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente mediante una jeringa y en atmósfera de N₂. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 16 horas. La reacción se

detuvo mediante la adición de agua (150 mL) y fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada, concentrada y purificada mediante cromatografía en SiO₂ para dar lugar a 4-cloro-N-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (**3**) en forma de sólido blanco.

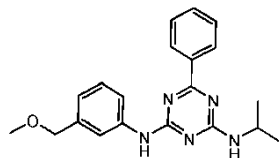
5 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,17-1,24 (m, 6H), 4,16-4,35 (m, 1H), 5,46-5,54 (m, 1H), 7,18-7,50 (m, 3H), 8,31 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 34,4 Hz, 2H).

Ejemplo 1, etapa 3 (Procedimiento A). Preparación del Compuesto 178 - N-(3-Fluoro-fenil)-N'-isopropil-6-fenil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina. Una mezcla de (4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-isopropil-amina (**3**; 200 mg, 0,806 mmol) y 3-fluoro-fenilamina (135 mg, 1,215 mmol) e THF anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante un método estándar para dar lugar a N-(3-fluoro-fenil)-N'-isopropil-6-fenil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina.



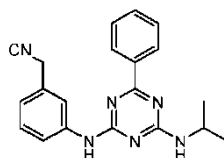
15 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,37-8,33 (m, 2H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 5H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 323,9 (M+H)⁺. Otros compuestos producidos mediante la Etapa 3, Procedimiento A de este ejemplo que usan el reactivo **4** apropiado se presentan a continuación.

Compuesto 195 - N²-isopropil-N⁴-(3-(metoximetil)fenil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



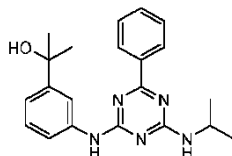
20 RMN de ¹H (METANOL-d₄) 8,40-8,34 (m, 2H) 7,99-7,83 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,00-6,99 (m, 1H), 4,48 (s, 2H) 4,29-4,27 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 350,3 (M+H)⁺.

Compuesto 198 - 2-(3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)fenil)acetonitrilo



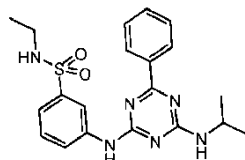
25 RMN de ¹H (METANOL-d₄) 8,42-8,38 (m, 2H) 8,18-8,11 (m, 1H), 7,61-7,60 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 345,2 (M+H)⁺.

Compuesto 201 - 2-(3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)fenil)propan-2-ol



RMN de ¹H (METANOL-d₄) 8,36-8,35 (m, 2H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,55-7,44 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 364,1 (M+H)⁺.

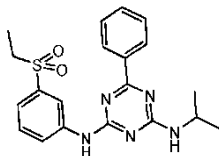
Compuesto 204 - N-etil-3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)benzenosulfonamida



30

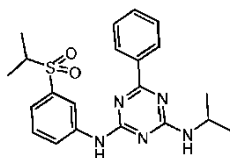
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,86-8,64 (m, 1H), 8,44-8,38 (m, 2H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 5H), 4,37-4,35 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 2H), 1,299-1,282 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,09-1,05 (t, 3H). LC-MS: m/z 413,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 205 - N^2 -(3-(etilsulfonyl)fenil)- N^4 -isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



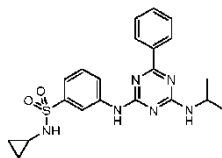
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,81-8,79 (m, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 7,82-7,63 (m, 6H), 4,45-4,42 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 2H), 1,386-1,369 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,27-1,24(t, 3H). LC-MS: m/z 398,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 206 - N^2 -isopropil- N^4 -(3-(isopropilsulfonyl)fenil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



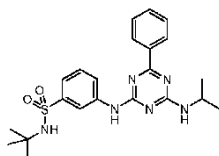
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,00-8,97 (m, 1H) 8,45-8,39 (m, 2H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,58-7,44 (m, 5H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,32-3,31 (m, 1H), 1,31-1,29 (m, 6H). LC-MS: m/z 412,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 341-N-ciclopropil-3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)bencenosulfonamida



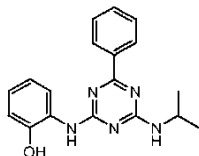
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,77-8,72 (m, 1H), 8,24-8,22(m, 2H), 7,67-7,62 (m, 6H), 4,48-4,45 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,378-1,362 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,53-0,51(m, 4H). LC-MS: m/z 425,3 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 342 - N-terc-butil-3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)bencenosulfonamida**



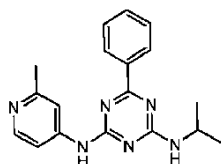
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,88-8,69 (m, 1H), 8,45-8,49 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 5H), 4,40-4,37 (m, 1H), 1,304-1,288 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,21(s, 9H). LC-MS: m/z 441,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 351 - 2-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)fenol



20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,40-8,32 (m, 2H), 8,00-7,99 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 3H), 6,97-6,87 (m, 3H), 4,45-4,21 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 321,9 (M+H).

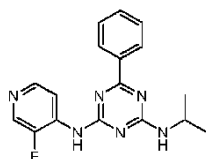
25 **Ejemplo 1, etapa 3 (Procedimiento B). Preparación del Compuesto 288 - N^2 -isopropil- N^4 -(2-metilpiridin-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina.** A una disolución de (4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-isopropil-amina (**3**; 150 mg, 0,6 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió 2-metilpiridin-4-amina (78,4 mg, 0,73 mmol), CsF (310 mg, 1,21 mmol) y DIPEA (230 mg, 1,81 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para retirar el sólido. El filtrado se purificó mediante un método estándar para dar lugar a N^2 -isopropil- N^4 -(2-metilpiridin-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina (110 mg, 57,9%).



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,19-8,40 (m, 5H), 7,53-7,58 (m, 3H), 4,30-4,43 (m, 1H), 2,66-2,77 (m, 3H), 1,33 (d, J = 4,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 321,1 (M+H) $^+$.

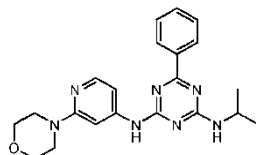
5 Se prepararon compuestos adicionales de Fórmula I usando el reactivo **4** apropiado y siguiendo la *Etapa 3, Procedimiento B*.

Compuesto 292 - N²-(3-fluoropiridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



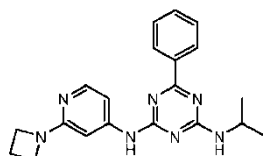
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 1,34-1,39 (m, 6H), 4,43-4,51 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,53-7,65 (m, 3H), 8,53-8,58 (m, 2H), 9,40-9,45 (m, 1H), 9,56-9,60 (m, 1H). LC-MS: m/z 325,0 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 298 - N²-isopropil-N⁴-(2-morfolinopiridin-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



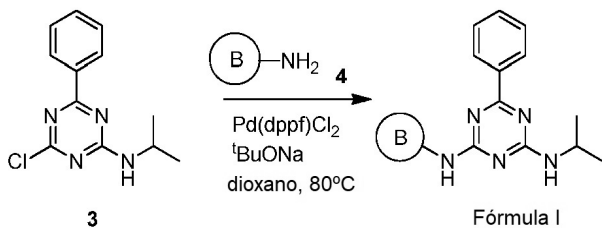
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,35-8,37 (m, 2H), 7,76-7,90 (m, 2H), 7,51-7,52 (m, 3H), 7,45-7,47 (m, 1H), 4,23-4,49 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 4H), 3,50-3,51 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 392,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 299 - N²-(2-(azetidín-1-il)piridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



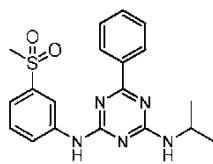
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,38-8,43 (m, 2H), 7,46-7,74 (m, 5H), 6,88-6,90 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 4H), 2,53-2,56 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 362,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1, etapa 3 (Procedimiento C). Preparación del Compuesto 146 - N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-6-fenil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



20 Una mezcla de (4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-isopropil-amina (**3**; 400 mg, 1,61 mmol), 6-fluoro-piridin-3-ilamina (272 mg, 2,43 mmol) Pd(dppf)Cl₂ (120 mg, 0,164 mmol) y t-BuONa (310 mg, 3,23 mmol) se agitó a 80°C en atmósfera de N₂ durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se detuvo la reacción mediante la adición de agua, a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante un método estándar para dar lugar a N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-6-fenil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina.

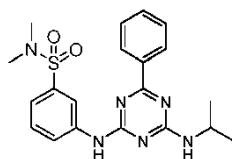
25



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,41-8,39 (m, 2H), 7,91-7,88 (m, 5H), 7,62-7,45 (m, 3H), 5,55-5,20 (m, 1H), 4,44-4,20 (m, 1H), 3,05 (s., 1H), 1,31 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 384,2 (M+H) $^+$

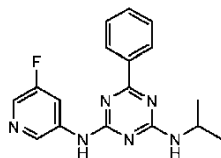
5 Los compuestos adicionales de Fórmula 1 preparados según el *Ejemplo 1, Etapa 3, Procedimiento C* usando el reactivo **4** apropiado se presentan a continuación.

Compuesto 177 - 3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida



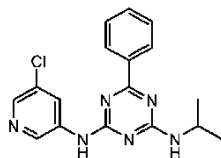
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,99-8,78 (m, 1H), 8,39-8,37 (m, 2H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,91-7,65 (m, 1H), 7,54-7,38 (m, 5H), 4,41-4,38 (m, 1H), 2,71 (s, 6H), 1,293-1,277 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 413,1 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 193 - N²-(5-fluoropiridin-3-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



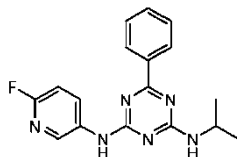
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,47-8,15 (m, 5H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,24-7,17 (m, 1H), 5,37-5,16 (m, 1H), 4,44-4,19 (m., 1H), 3,05 (s., 1H), 1,16 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 325,1 (M+H) $^+$

Compuesto 194 - N²-(5-cloropiridin-3-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



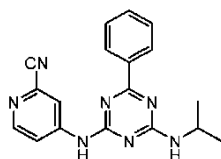
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,59-8,25 (m, 5H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,39-7,26 (m, 1H), 5,44-5,23 (m, 1H), 4,45-4,20 (m., 1H), 3,05 (s., 1H), 1,31 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 340,9 (M+H) $^+$

Compuesto 196 - N²-(6-fluoropiridin-3-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,63-8,57 (m, 1H), 8,38-8,35 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,05-7,01 (m, 1H), 4,40-4,23 (m, 1H), 1,286-1,273 (d, $J = 5,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 325,2 (M+H) $^+$.

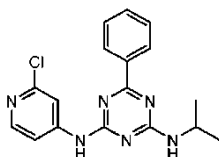
Compuesto 197 - 4-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,56-8,32 (m, 4H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 3H), 4,42-4,33 (m, 1H), 1,36-1,28

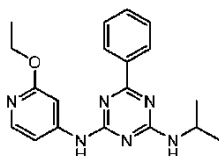
(br, 6H). LC-MS: m/z 332,1 (M+H)⁺.

Compuesto 199 - N²-(2-cloropiridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



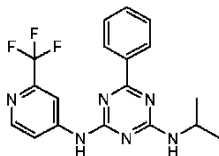
5 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,43-8,37 (m, 2H), 8,23-8,10 (m, 2H), 7,67-7,66 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 4,27-4,24 (m, 1H), 1,327-1,311 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 341,2 (M+H)⁺.

Compuesto 200 - N²-(2-etoxipiridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



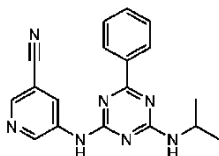
10 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,41-8,36 (m, 2H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 4H), 7,30-7,29 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 1,42-1,38 (t, 3H), 1,308-1,292 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 351,2 (M+H)⁺.

Compuesto 202 - N²-isopropil-6-fenil-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



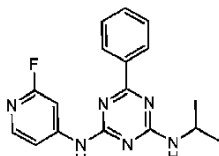
15 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 10,45-10,27 (m, 1H), 8,68-8,28 (m, 4H), 7,99-7,51 (m, 5H), 4,17-4,16 (m., 1H), 3,25 (s, 6H), 1,24 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 375,1 (M+H)⁺.

Compuesto 210 - 5-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)nicotinonitrile



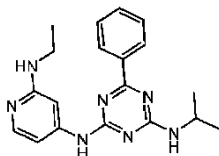
15 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,75-9,25 (m, 2H), 8,34-8,48 (m, 3H), 7,76-7,51 (m, 3H), 4,0-4,58 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 331,9 (M+H)⁺.

Compuesto 223 - N²-(2-fluoropiridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



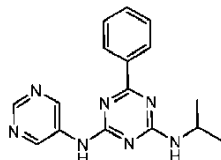
20 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,43-8,37 (m, 2H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,65-7,45 (m, 4H), 4,28-4,22 (m, 1H), 1,315-1,299 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 325,1 (M+H)⁺.

Compuesto 224 - N²-(2(etilamino)piridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



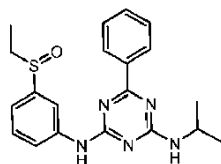
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,53-8,49 (m, 1H), 8,42-8,36 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,03-6,99 (m, 1H), 4,42-4,24 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 2H), 1,34-1,16 (m, 9H). LC-MS: m/z 350,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 266 - N^2 -isopropil-6-fenil- N^4 -(pirimidin-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



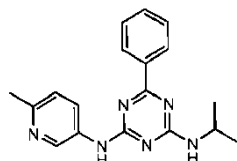
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,25 - 9,30 (m, 2H), 8,78 - 8,79 (m, 1H), 8,36 - 8,43 (m, 2H), 7,45 - 7,53 (m, 3H), 4,25 - 4,62 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 308,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 277 - N^2 -(3-(etilsulfinil)fenil)- N^4 -isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



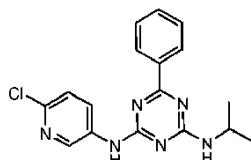
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,51-8,32 (m, 3H), 7,76-7,52 (m, 4H), 7,35-7,27 (m, 1H), 4,50-4,32 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 1H), 1,33 (d, $J=6,0$ Hz, 6H), 1,23 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 382,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 281 - N^2 -isopropil- N^4 -(6-metilpiridin-3-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



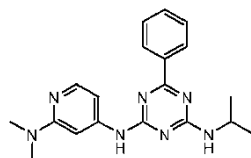
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,99-8,83 (m, 1H), 8,40-8,35 (m, 2H), 8,32-8,13 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 1H), 4,46-4,22 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,30 (d, $J=6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 321,2 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 289 - N^2 -(6-cloropiridin-3-il)- N^4 -isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



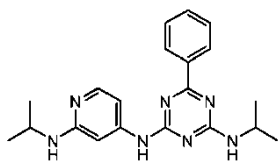
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,79-8,86 (m, 1H), 8,25-8,40 (m, 3H), 7,37-7,53 (m, 4H), 4,40-4,61 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 340,9 (M+H) $^+$.

Compuesto 293 - N^2 -(2-(dimetilamino)piridin-4-il)- N^4 -isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,44-8,38 (m, 2H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,02-7,00 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,25 (s, 6H), 1,30 (dd, $J = 8, 400$ MHz, 6H). LC-MS: m/z 350,1 (M+H) $^+$.

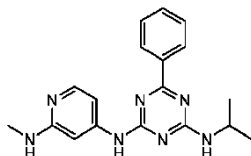
Compuesto 301 - N^2 -isopropil- N^4 -(2-(isopropilamino)piridin-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN de ^1H (DMSO- d_4) δ 1,03-1,09 (m, 12H), 3,57-3,74 (m 1H), 3,99-4,18 (m, 1H), 7,00 (br, 1H), 7,34-8,35 (m, 9H), 10,7 (d, 1H). LC-MS: m/z 364 (M+H) $^+$.

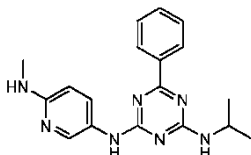
Compuesto 302 - N²-isopropil-N⁴-(2-(metilamino)piridin-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

5



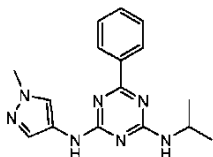
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,42-8,35 (m, 2H), 7,79-7,54 (m, 5H), 7,12-7,10 (m, 1H), 4,35 (m., 1H), 3,03 (s, 3H), 1,30 (dd, J = 16, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 336,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 303 - N²-isopropil-N⁴-(6-(metilamino)piridin-3-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



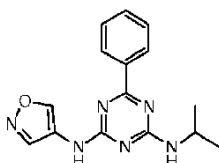
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,50 (m, 1H), 8,25-8,24 (m, 2H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,75-7,63 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 1H), 4,35 (m., 1H), 3,07 (s, 3H), 1,35 (dd, J = 8, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 336,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 308 - N²-isopropil-N⁴-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



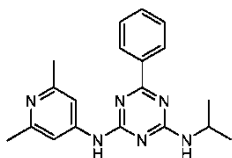
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,49-8,20 (m, 2H), 8,21-8,15 (m, 1H), 7,70-7,50 (m, 4H), 4,49-4,25 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,33 (d, J=6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 310,2 (M+H).

Compuesto 309 - N²-isopropil-N⁴-(isoxazol-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



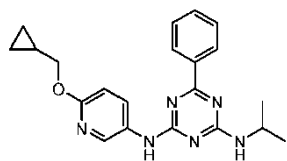
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,30-9,12 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 3H), 4,41-4,25 (m, 1H), 1,31 (d, J = 5,2 Hz, 6H). LC-MS: m/z 297,2 (M+H).

20 **Compuesto 310 - N²-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



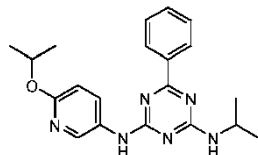
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,46-8,40 (m, 2H), 8,08-8,06 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 3H), 4,47-4,20 (m, 1H), 2,66 (s, 6H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 335,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 311 - N²-(6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



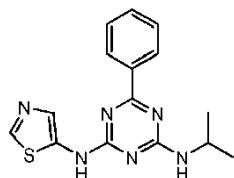
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,56-8,34 (m, 3H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 6,84-6,81 (m, 1H), 4,41-4,25 (m, 1H), 4,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,21-1,20 (m, 1H), 0,65-0,61 (m, 2H), 0,39-0,36 (m, 2H). LC-MS: m/z 377,3 ($M+H$) $^+$.

5 **Compuesto 312 - N²-(6-isopropoxipiridin-3-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



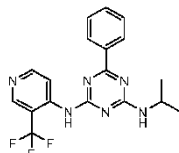
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,59-8,42 (m, 3H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 6,77-6,75 (m, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,43-4,21 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 365,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 313 - N²-isopropil-6-fenil-N⁴-(tiazol-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



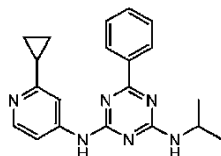
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,59-8,38 (m, 3H), 7,69-7,48 (m, 4H), 4,45-4,23 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 313,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 314 - N²-isopropil-6-fenil-N⁴-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



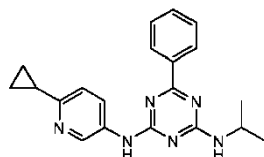
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,58 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,45-8,40 (m, 2H), 7,56-7,42 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 375,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 315 - N²-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,43-8,34 (m, 2H), 8,21-8,18 (m, 1H), 7,93-7,16 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 4,29-4,26 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,319-1,303 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,19-1,18 (m, 2H), 1,03-1,02 (m, 2H). LC-MS: m/z 347,3 ($M+H$) $^+$.

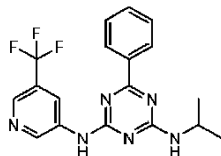
Compuesto 316 - N²-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,01-8,98 (m, 1H), 8,40-8,34 (m, 2H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,27-7,25

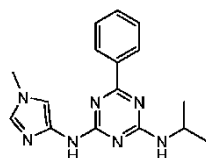
(m, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 1,299-1,282 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,11-1,06 (m, 2H) 0,97-0,96 (m, 2H). LC-MS: m/z 347,3 (M+H)⁺.

Compuesto 329 - N²-isopropil-6-fenil-N⁴-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



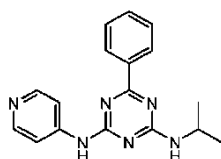
5 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,99-9,03 (m, 2H), 8,36-8,47 (m, 3H), 7,45-7,52 (m, 3H), 4,18-4,57 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 375,2 (M+H)⁺.

Compuesto 332 - N²-isopropil-N⁴-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



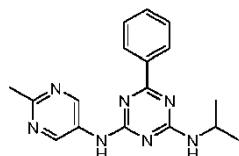
10 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,51-8,22 (m, 3H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 4,38-4,12 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 309,9 (M+H)⁺.

Compuesto 129 - N²-isopropil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



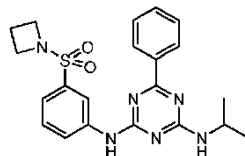
RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 14,92 (br. s., 1H), 11,2-11,13 (m, 1H), 8,68-8,63 (m, 2H), 8,41-8,36 (m, 4H), 8,24-8,10 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 3H), 4,34-4,17 (m., 1H), 1,17 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 307,2 (M+H)⁺.

15 **Compuesto 343 - N²-isopropil-N⁴-(2-metilpirimidin-5-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 9,17-9,11 (m, 2H), 8,42-8,35 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 3H), 4,26-4,23 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,308-1,292 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 322,2 (M+H)⁺.

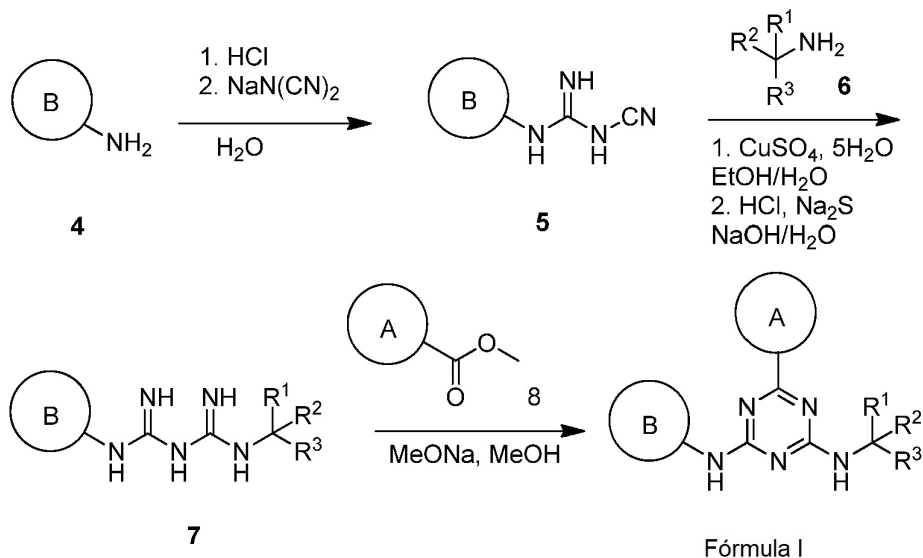
Compuesto 376 - N²-(3-(azetidín-1-il)fenil)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



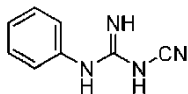
20 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,99-8,86 (m, 1H), 8,44-8,38 (m, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,60-7,44 (m, 5H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 4H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,300-1,284 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 425,2 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 2. Preparación de compuestos de Fórmula I en los que el anillo A es piridin-2-ilo o pirimidin-2-il sustituido opcionalmente.** Los compuestos de este ejemplo se preparan mediante el Esquema 2 general, presentado a continuación.

Esquema 2



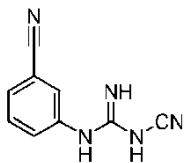
Ejemplo 2, etapa 1: Preparación de 1-fenil-2-cianoguanidina (5). A una disolución de $\text{NaN}(\text{CN})_2$ (50 g, 0,5618 mol) en agua (430 mL) a 80°C se añadió una disolución de anilina (26,2 g, 0,28 mol) en agua y HCl concentrado (132 mL/23,5 mL). Se calentó la mezcla a 90°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se detuvo la reacción añadiendo una disolución saturada de bicarbonato sódico (317 mL). La mezcla se filtró y la torta de filtración se secó a vacío para dar lugar a 1-fenil-2-cianoguanidina en forma de sólido blanco.



RMN de ^1H (DMSO- d_4) δ 6,95 (s, 2H), 7,02-7,06 (m, 1 H), 7,26-7,32 (m, 4 H), 9,00 (s, 1H).

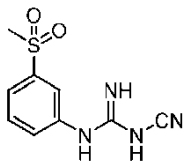
Se usó el procedimiento establecido en el **Ejemplo 2, etapa 1** para producir los siguientes intermedios (5) usando el material de partida 4 apropiado.

1-(3-cianofenil)-2-cianoguanidina como sólido marrón.



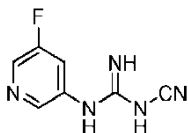
LC-MS: m/z 185,9 (M+H) $^+$.

1-(metanosulfonyl-bencenil)-2-cianoguanidina como sólido gris claro.

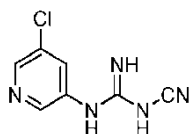


LC-MS: m/z 238,8 (M+H) $^+$.

1-(3-fluoropiridin)-2-cianoguanidina como sólido claro.

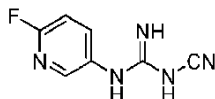


RMN de ^1H (DMSO- d_4) δ 7,42 (s, 2H), 7,85-8,01 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,38 (s, 1H). **1-3-cloro-piridin-2-cianoguanidina** como sólido gris claro.



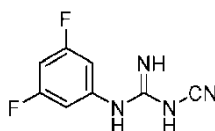
RMN de ^1H (DMSO- d_4) δ 8,06 (s, 1H), 8,29 (s, 1 H), 8,47 (s, 1H).

5 **1-2-fluoro-piridin-2-cianoguanidina** como sólido marrón.



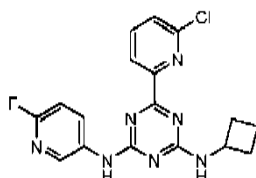
RMN de ^1H (DMSO- d_4) δ 7,10-7,20 (m, 1H), 7,95-7,99 (m, 1 H), 8,15 (s, 1H).

1-3,5-difluoro-fenil-2-ciano-guanidina como sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.



10 LC-MS: m/z 196,8 (M+H) $^+$.

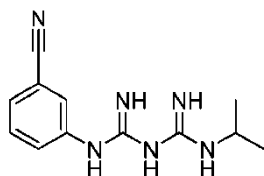
Ejemplo 2, etapa 2: Preparación de 1-fenil-2-isopropilamina-diguanidina (7). A una mezcla de 1-fenil-2-cianoguanidina (5,0 g, 0,031 mol) en etanol/agua (46 mL/18,4 mL) se añadió $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3,91 g, 0,01563 mol), seguido de isopropil amina (5,53 g, 0,03975 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. A la mezcla se añadió agua (137 mL) y HCl ac. (15,5 mL en 93 mL de agua) a 25-30°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió Na_2S (12,4 g en 62 mL de agua) y se agitó durante otros 30 min. El CuS insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se enfrió a 10°C y se añadió una disolución acuosa de NaOH (7 g de NaOH en 50 mL de agua) gota a gota. La mezcla se extrajo con diclorometano (100 mL \times 3). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar lugar a 1-fenil-2-isopropilamina-diguanidina como un sólido marrón.



RMN de ^1H (DMSO- d_4) δ 1,25 (d, J = 4,8 Hz, 6 H), 4,91-4,97 (m, 1H), 7,17-7,39 (m, 5H).

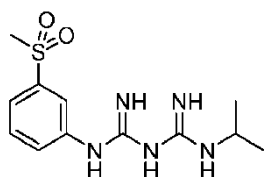
Se usó el procedimiento establecido en el *Ejemplo 2, etapa 2* para producir los siguientes intermedios (7) usando el intermedio 5 apropiado y la amina 6 apropiada.

25 **1-3-cianofenil-2-isopropilamina-diguanidina** como un sólido marrón.



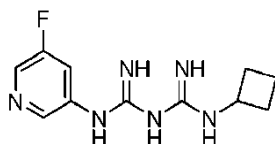
LC-MS: m/z 245 (M+H) $^+$.

1-metanosulfonil-2-isopropil-diguanidina como sólido claro.



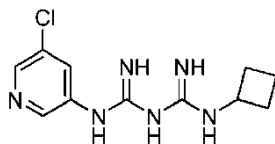
LC-MS: m/z 298 (M+H)⁺.

1-3-fluoro-piridin-2-ciclobutil-diguanidina como sólido rojo.



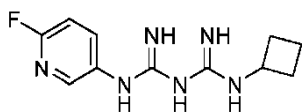
5 LC-MS: m/z 251 (M+H)⁺.

1-3-cloro-piridin-2-ciclobutil-diguanidina como sólido rojo.



LC-MS: m/z 267 (M+H)⁺.

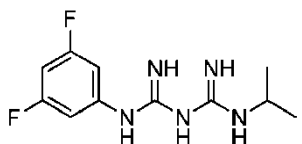
1-2-fluoro-piridin-2-ciclobutil-diguanidina como sólido rojo.



10

LC-MS: m/z 250,8 (M+H)⁺.

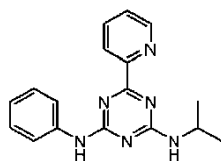
1-3,5-difluorofenil-2-isopropil-diguanidina como un sólido marrón, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.



15 LC-MS: m/z 256 (M+H)⁺.

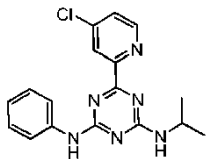
Ejemplo 2, etapa 3: Preparación del Compuesto 214 - N-Isopropil-N'-fenil-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina. A una mezcla de N-isopropil-N'-fenil-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (0,5 g, 2,28 mmol) y éster metílico de ácido piridina-2-carboxílico (0,312 g, 2,28 mmol) en METANOL (7 mL) se añadió NaOMe (0,25 g, 4,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante un método estándar para dar lugar a N-isopropil-N'-fenil-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina.

20

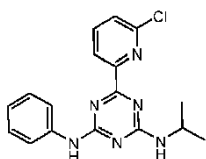


RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,72-8,73 (d, 1H), 8,47-8,49 (d, 1H), 7,97-8,01 (t, 1H), 7,77-7,79 (d, 2H), 7,56-7,59 (t, 1H), 7,31-7,35 (t, 2H), 7,04-7,07 (t, 1H), 4,40-4,45 (m, 1H), 1,30-1,31 (d, 6H). LC-MS: m/z 307,0 (M+H)⁺.

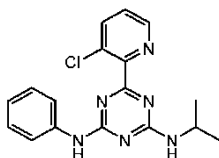
25 Otros compuestos de Fórmula I presentados a continuación fueron producidos de forma similar siguiendo el Esquema 2 utilizando los intermedios y reactivos apropiados.

Compuesto 228 - 6-(4-cloropiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

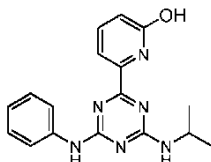
RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,63-8,64 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,73-7,75 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,29-7,31 (t, 2H), 7,05-7,10 (t, 1H), 4,21-4,24 (m, 1H), 1,27-1,29 (d, 6H). LC-MS: m/z 341,0 (M+H)⁺.

5 **Compuesto 229 - 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**

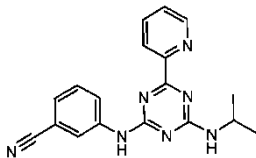
RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,37-8,39 (d, 1H), 7,91-7,95 (t, 1H), 7,72-7,74 (d, 2H), 7,56-7,58 (d, 1H), 7,29-7,32 (t, 2H), 7,02-7,04 (t, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 1,27-1,28 (d, 6H). LC-MS: m/z 341,0 (M+H)⁺.

Compuesto 230 - 6-(3-cloropiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

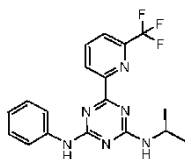
10 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,54-8,55 (d, 1H), 8,01-8,03 (d, 1H), 7,70-7,72 (d, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,27-7,31 (t, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,32-4,40 (m, 1H), 1,21-1,30 (m, 6H). LC-MS: m/z 340,9 (M+H)⁺.

Compuesto 231 - 6-(4-(isopropilamino)-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ol

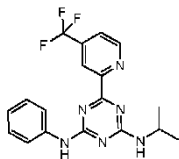
15 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 7,70-7,75 (m, 3H), 7,43-7,47 (d, 1H), 7,28-7,33 (t, 2H), 7,02-7,07 (t, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 4,28-4,39 (m, 1H), 1,33-1,35 (d, 6H). LC-MS: m/z 323,0 (M+H)⁺.

Compuesto 246 - 3-(4-(isopropilamino)-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)benzonitrilo

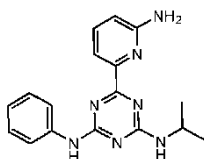
20 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,71-8,72 (d, 1H), 8,41-8,51 (m, 2H), 7,90-8,00 (m, 2H), 7,44-7,58 (m, 2H), 7,33-7,37 (t, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 1,27-1,33 (m, 6H). LC-MS: m/z 332,0 (M+H)⁺.

Compuesto 247 - N²-isopropil-N⁴-fenil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

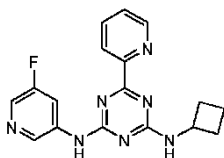
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,64-8,66 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,24-4,49 (m, 1H), 1,30 (d, 6H). LC-MS: m/z 375,0 (M+H)⁺.

Compuesto 270 - N²-isopropil-N⁴-fenil-6-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

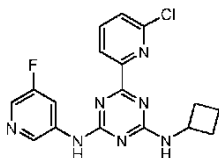
RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,99 (d, 1H), 8,76 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,21-4,52 (m, 1H), 1,29-1,33 (m, 6H). LC-MS: m/z 375 (M+H)⁺.

5 Compuesto 290 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

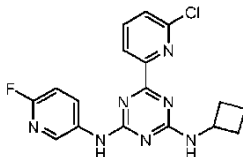
RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 7,92-8,03 (m, 1H), 7,72-7,83 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,14 (m., 1H), 7,06 (m, 1H), 4,15-4,51 (m, 1H), 1,25 (d, 6H). LC-MS: m/z 322,1 (M+H)⁺.

Compuesto 322 - N²-ciclobutil-N⁴-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

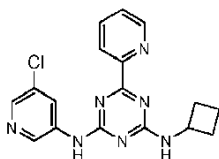
10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 8,69-8,85 (m, 2H), 8,34-8,59 (m, 2H), 8,17-8,29 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 4,35-4,70 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LC-MS: m/z 337,9 (M+H)⁺.

Compuesto 323 - 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-ciclobutil-N⁴-(5-fluoropiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

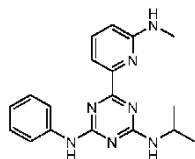
15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52-8,62 (m, 1H), 8,27-8,42 (m, 2H), 8,22 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 4,35-4,69 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LC-MS: m/z 372,2 (M+H)⁺.

Compuesto 325 - 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-ciclobutil-N⁴-(6-fluoropiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

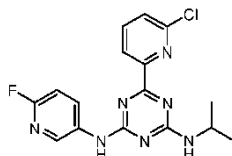
20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,59-8,69 (d, 1H), 8,12-8,51 (m, 3H), 8,07 (m, 1H), 7,69 (m., 1H), 7,11-7,24 (m, 1H), 4,32-4,66 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LC-MS: m/z 371,9 (M+H)⁺.

Compuesto 330 - N²-(5-cloropiridin-3-il)-N⁴-ciclobutil-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

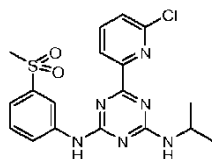
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,83-9,98 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,55-8,69 (m, 1H), 8,31-8,52 (m., 1H), 8,18-8,29 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 4,35-4,69 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LC-MS: m/z

354,2 (M+H)⁺.**Compuesto 331 - N²-isopropil-6-(6-(metilamino)piridin-2-il)-N⁴-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**

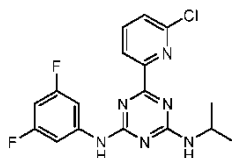
5 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 7,76 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,19-4,48 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,27 (m, 6H). LC-MS: m/z 336,2 (M+H)⁺.

Compuesto 344 - 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-(6-fluoropiridin-3-il)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

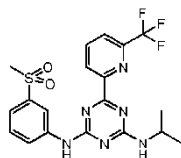
10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,21-10,81 (d, 1H), 8,61-8,79 (d, 1H), 8,04-8,51 (m, 4H), 7,69-7,81 (m, 1H), 7,12-7,24 (m, 1H), 4,05-4,32 (m, 1H), 1,22 (d, 6H). LC-MS: m/z 359,9 (M+H)⁺. 381,9 (M + Na)⁺.

Compuesto 326 - 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

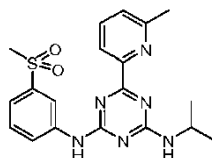
10 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,99 (s, 1H), 8,46-8,47 (d, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 3H), 4,32-4,50 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,28-1,32 (d, 6H). LC-MS: m/z 418,9 (M+H)⁺.

Compuesto 340 - 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-(3,5-difluorofenil)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

15 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,41-8,45 (t, 1H), 8,00-8,04 (t, 1H), 7,63-7,69 (m, 1H), 6,64-6,69 (t, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 1,29-1,35 (d, 6H). LC-MS: m/z 377,2 (M+H)⁺.

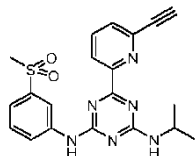
Compuesto 358 - N²-isopropil-N⁴-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

20 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,99 (s, 1H), 8,60-8,72 (m, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77-7,78 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 4,35-4,47 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 3H), 1,33 (d, 6H). LC-MS: m/z 453,2 (M+H)⁺.

Compuesto 359 - N²-isopropil-6-(6-metilpiridin-2-il)-N⁴-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

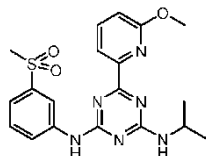
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,60-9,03 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,70-8,05 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,34 (d, 6H). LC-MS: m/z 399,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 360 - 6-(6-etinilpiridin-2-il)- N^2 -isopropil- N^4 -(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



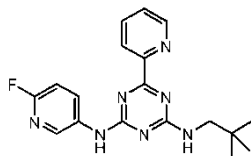
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,89 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 7,71-7,95 (m, 4H), 4,45 (br., 1H), 4,03 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,39 (d, 6H). LC-MS: m/z 409,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 361 - N^2 -isopropil-6-(6-metoxipiridin-2-il)- N^4 -(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



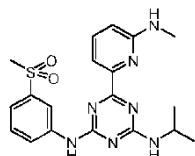
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,55-8,99 (m, 1H), 7,82-8,13 (m, 3H), 7,57-7,64 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,37-4,41 (m., 1H), 4,07 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,34 (d, 6H). LC-MS: m/z 414,9 (M+H) $^+$, 436,9 (M+Na) $^+$.

Compuesto 363 - N^2 -(6-fluoropiridin-3-il)- N^4 -neopentil-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



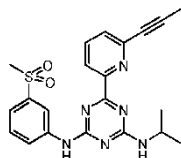
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,82 (d, 1H), 8,47-8,54 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 7,83-7,88 (m., 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 5,40-5,77 (m, 1H), 3,31-3,49 (m, 2H), 1,00 (s, 9H). LC-MS: m/z 354,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 364 - N^2 -isopropil-6-(6-(metilamino)piridin-2-il)- N^4 -(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



20 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ 10,00-10,31 (br., 1H), 8,61-8,82 (m, 1H), 7,53-8,82 (m, 5H), 6,95-7,02 (m, 1H), 4,34 (m., 1H), 3,07 (d, 6H), 1,31-1,37 (m, 6H). LC-MS: m/z 414,2 (M+H) $^+$.

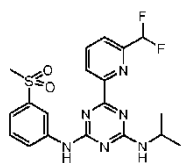
Compuesto 365 - N^2 -isopropil- N^4 -(3-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(prop-1-inil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



25 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,89 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,80-7,86 (m, 3H), 7,71-7,75 (m., 1H), 4,45 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,17 (d, 3H), 1,40 (d, 6H). LC-MS: m/z 423,0 (M+H) $^+$.

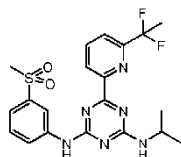
Compuesto 366 - 6-(6-(difluorometil)piridin-2-il)- N^2 -isopropil- N^4 -(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

25



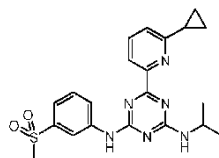
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,88 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,82 (t, 2H), 7,71 (t, 1H), 6,70-7,10 (m., 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 3,17 (s, 3 H), 1,39 (d, 6 H). LC-MS: m/z 434,9 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 395 - 6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



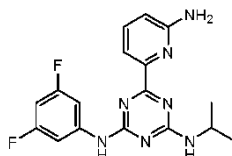
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,98 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 4,36-4,39 (m, 1H), 3,14-3,17 (m, 3H), 2,11 (t, 3H), 1,32 (d, 6H). LC-MS: m/z 449,3 (M+H) $^+$. 471,3 (M + Na) $^+$.

Compuesto 397 - 6-(6-ciclopropilpiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,97 (s, 1H), 8,21-8,2 (d, 1H), 7,76-7,80 (t, 2H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,25-7,27 (d, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,23-2,28 (m, 1H), 1,31-1,32 (d, 6H), 1,02-1,12 (m, 4H). LC-MS: m/z 425,3 (M+H) $^+$.

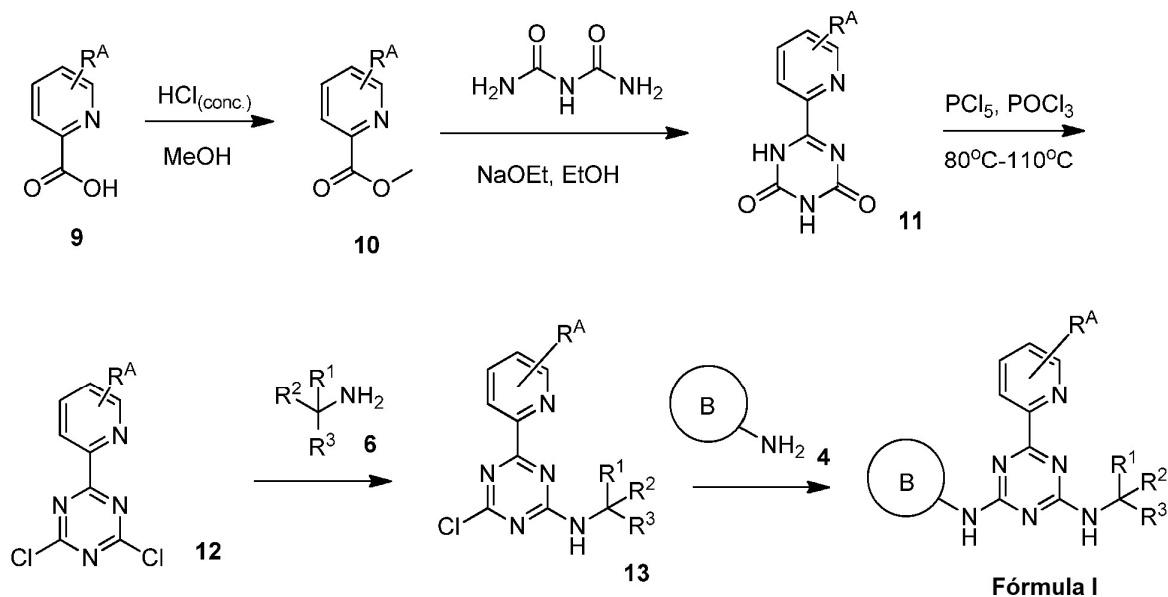
Compuesto 398 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N²-(3,5-difluorofenil)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



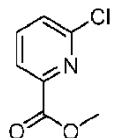
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 7,66-7,70 (t, 1H), 7,56-7,60 (t, 1H), 7,49-7,51 (d, 2H), 6,70-6,73 (d, 1H), 6,53-6,57 (t, 1H), 4,21-4,24 (m, 1H), 1,18-1,31 (m, 6H). LC-MS: m/z 358,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 3, Preparación de compuestos adicionales de Fórmula I en los que el anillo A es piridin-2-ilo sustituido. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el Esquema 3 general, presentado a continuación.

Esquema 3



Ejemplo 3, etapa 1: Preparación de éster metílico de ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico (10). A una disolución de ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico (48 g, 0,31 mol) en METANOL (770 mL) se añadió HCl concentrado (6 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 48 horas, y a continuación se concentró para eliminar los volátiles. El producto sin purificar se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar lugar al éster metílico de ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico como un sólido blanco.



LC-MS: m/z 172,0 (M+H)⁺.

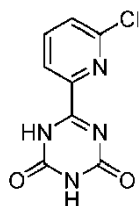
- 10 Se usó el procedimiento establecido en el **Ejemplo 3, etapa 1** para producir los siguientes intermedios (10) usando el material de partida **9** apropiado.

Éster metílico de ácido 6-trifluorometil-piridina-2-carboxílico.



LC-MS: m/z 206 (M+H)⁺.

- 15 **Ejemplo 3, etapa 2: Preparación de 6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diona.** A una disolución de Na (32 g, 0,16 mol) en etanol (500 mL) se añadió metil 6-cloropicolinato (32 g, 0,16 mol) y biuret (5,3 g, 0,052 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. A continuación se concentró para dar lugar a un residuo que se vertió en agua y se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 7, el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar lugar a 6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diona como un sólido blanco.

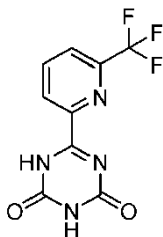


20

LC-MS: m/z 225 (M+H)⁺.

Se usó el procedimiento establecido en el **Ejemplo 3, etapa 2** para producir los siguientes intermedios (11) usando el material de partida **10** apropiado.

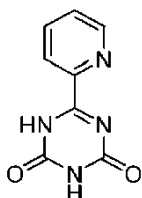
6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazina-2,4-diona como sólido blanco pálido.



5

LC-MS: m/z 259 (M+H)⁺.

6-piridin-2-il-1H-1,3,5-triazina-2,4-diona.



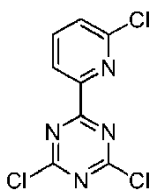
10

RMN de ¹H (DMSO-d₄): δ 11,9-12,5 (s, 1H), 11,3-11,6 (s, 1H), 8,7-8,9 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 1H), 8,0-8,2 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 1H).

Ejemplo 3, etapa 3: Preparación de 2,4-dicloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina

A una disolución de 6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona (3,0 g, 0,13 mol) en POCl₃ (48 mL) se añadió PCI₅ (23 g, 0,1 mol). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas, y a continuación se concentró para eliminar los volátiles. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar lugar a 2,4-dicloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina como un sólido marrón.

15

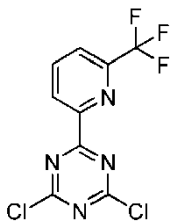


LC-MS: m/z 260,9 (M+H)⁺.

20

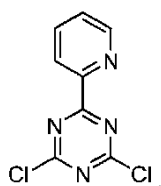
Se usó el procedimiento establecido en el **Ejemplo 3, etapa 3** junto con el intermedio de partida **11** apropiado para producir los siguientes intermedios (12).

2,4-Dicloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,3,5-triazina como un sólido amarillo claro.



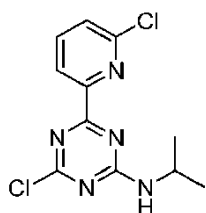
LC-MS: m/z 294,9 (M+H)⁺.

2,4-Dicloro-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazina (1,0 g, 80%) como un sólido marrón.



LC-MS: m/z 227,0 (M+H)⁺.

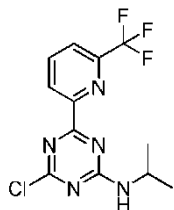
- 5 **Ejemplo 3, etapa 4: Preparación de 4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina.** A una disolución de 2,4-dicloro-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina (2,0 g, 0,0077 mol) en THF anhidro (20 mL) se añadió isopropil amina (0,45 g, 0,0077 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se paró mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar lugar a 4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina, que se usó directamente en la siguiente etapa.



10 LC-MS: m/z 221,1 (M+H)⁺.

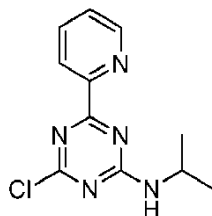
Se usó el procedimiento establecido en la etapa 4 usando el intermedio apropiado **12** y la amina **6** para producir los siguientes intermedios (13).

4-cloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il]-isopropil-amina.



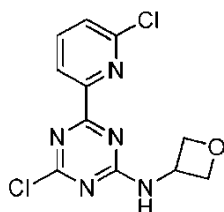
15 LC-MS: m/z 318,1 (M+H)⁺.

(4-cloro-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazin-2-il)-isopropil-amina.



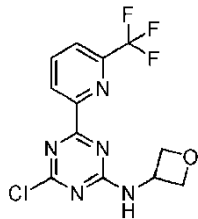
LC-MS: m/z 249,9 (M+H)⁺.

- 20 **4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina**, que se usó directamente en la siguiente etapa.



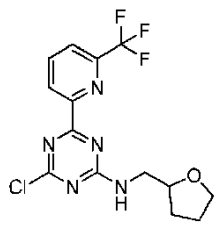
LC-MS: m/z 298,2 (M+H)⁺.

4-cloro-6-(6-trifluorometil piridin-2-il)-1,3,5 triazin-2-il]-oxetan-3-il-amina, que se usó directamente en la siguiente etapa.



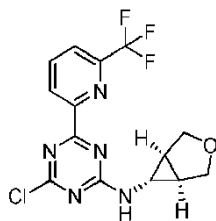
5 LC-MS: m/z 332,1 (M+H)⁺.

4-cloro-N-((tetrahidrofuran-2-il)-metil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina que se usó directamente en la siguiente etapa.



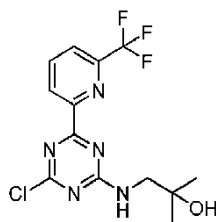
LC-MS: 360,1 (M+H)⁺.

10 **[4-cloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-amina**, que se usó directamente en la siguiente etapa.



LC-MS: m/z 358,1 (M+H)⁺.

1-[4-cloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol.

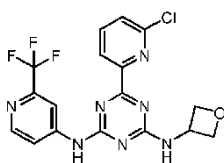


15

LC-MS: 348,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 3, etapa 5: Preparación de 6-(6-cloro-piridin-2-il)-N-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina - Compuesto 356. A una disolución de 4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina (0,23 g, 0,78 mmol) en dioxano anhidro (3 mL) se añadió 2-trifluorometil-piridin-4-ilamina (0,13 g, 0,78 mmol), t-BuONa (0,15g, 1,56 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,057g, 0,078 mmol). La mezcla se agitó a 80°C en atmósfera de N₂ durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó mediante un método estándar para dar lugar a 6-(6-cloro-piridin-2-il)-N-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina.

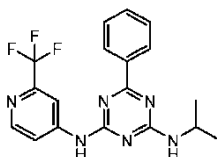
20



RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,5 (m, 2H), 8,4 (m, 1H), 8,3-8,1 (m, 0,5H), 7,96 (m, 1H), 7,85 (m, 0,6H), 7,6 (m, 1H), 5,1-5,5 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,7 (m, 2H). LC-MS: m/z 424,2 (M+H) $^+$. Otros compuestos de Fórmula I presentados a continuación fueron producidos de forma similar siguiendo el Esquema 3 utilizando los intermedios y reactivos apropiados.

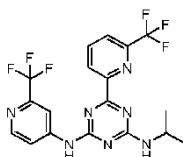
5

Compuesto 334 - N²-isopropil-6-fenil-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



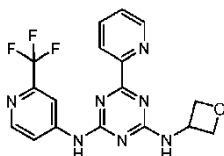
RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,65-8,75 (m, 2H), 8,5 (m, 2H), 8,15-8,3 (m, 0,5H), 8,0 (m, 1H), 7,82 (m, 0,6H), 4,2-4,6 (m, 1H), 1,3 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 375,0 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 335 - N²-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



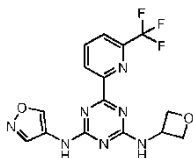
RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,6 (m, 2H), 8,5 (m, 1H), 8,1-8,2 (m, 1H), 7,78 (m, 0,7H), 4,24-4,27 (m, 1H), 1,3 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 444,3 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 336 - N²-(oxetan-3-il)-6-(piridin-2-il)-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



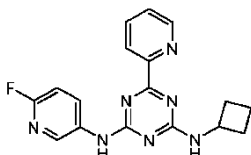
RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,7 (m, 1H), 8,46-8,52 (m, 3H), 7,89-8,23 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 5,15-5,55 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,7 (m, 2H). LC-MS: m/z 390,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 337 - N²-(isoxazol-4-il)-N⁴-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



20 RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 9,35-9,05 (m, 1H), 8,6-8,7 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 5,2-5,4 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,7-4,8 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 343,2 (M+H) $^+$.

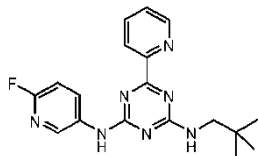
Compuesto 345 - N²-ciclobutil-N⁴-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



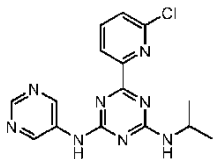
25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,11 (br.s., 1H), 8,75-8,69 (m, 2H), 8,38-8,32 (m, 2H), 8,26-8,06 (m, 1H), 7,98-7,94 (m,

1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 4,65-4,39 (m, 1H), 2,31-2,27 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 2H). LC-MS: m/z 338,2 (M+H)⁺.

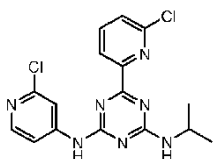
Compuesto 363 - N²-(6-fluoropiridin-3-il)-N⁴-neopentyl-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



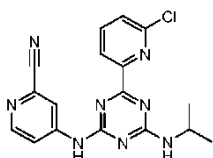
- 5 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,82 (s., 1H), 8,53-8,41 (m, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 8,17-8,09 (m, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 5,76-4,90 (m, 1H), 3,48-3,31(m, 2H), 1,01 (s, 9H). LC-MS: m/z 354,2 (M+H)⁺.

Compuesto 353 - 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-(pirimidin-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

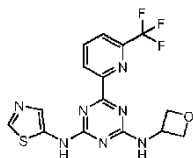
RMN de ¹H (METANOL-d₄): δ 9,37 (m, 1H), 8,8 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 4,2-4,5 (m, 2H), 1,3 (m, 2H). LC-MS: m/z 390,2 (M+H)⁺.

5 **Compuesto 354 - 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-(2-cloropiridin-4-il)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**

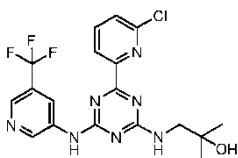
RMN de ¹H (METANOL-d₄): δ 8,41-8,44 (m, 1H), 8,17-8,22 (m, 2H), 7,96-8,0 (m, 1H), 7,62-7,66 (m, 2H), 4,2-4,6 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 376,2 (M+H)⁺.

Compuesto 355 - 4-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo

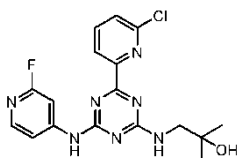
10 RMN de ¹H (METANOL-d₄): δ 8,55-8,7 (m, 3H), 8,0 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 4,6-4,25 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 367,2 (M+H)⁺.

Compuesto 357 - N²-(oxetan-3-il)-N⁴-(tiazol-5-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

15 RMN de ¹H (METANOL-d₄): δ 9,19-8,79 (m, 2 H), 8,50-8,40 (m, 1H), 8,25-8,19 (m, 1H), 7,93-7,81 (m, 1H), 5,21-5,06 (m, 1H), 5,02-4,90 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H). LC-MS: m/z 396,1 (M+H)⁺.

Compuesto 367 - 1-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol

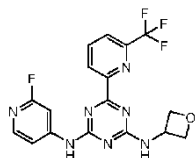
20 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,98 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 7,98-7,94 (s, 1H), 7,62-7,60 (m., 1H), 3,53 (s, 2H), 1,26 (s., 6H). LC-MS: m/z 440,2 (M+H)

Compuesto 368 - 1-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol

RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,37-8,33 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,54-7,42 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 1,19 (s., 6H). LC-MS: m/z 390,2 (M+H)

Compuesto 377 - *N*²-(2-fluoropiridin-4-il)-*N*⁴-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

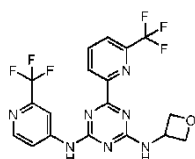
5



RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,67 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,8-8,05 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 5,15-5,4 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,75 (m, 2H). LC-MS: m/z 408 (M+H)⁺.

Compuesto 378 - *N*²-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

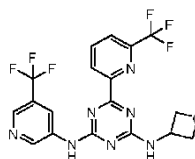
10



RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,7 (m, 1H), 8,6-8,35 (m, 2H), 8,1-8,3 (m, 1,4H), 7,85-8,0 (m, 1,7H), 5,4-5,15 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,75 (m, 2H). LC-MS: m/z 458,2 (M+H)⁺.

Compuesto 379 - *N*²-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*⁴-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

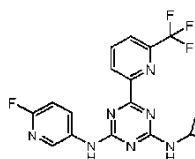
15



RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 10,2-10,8 (m, 1H), 9,0-9,4 (m, 2H), 8,5-8,9 (m, 3H), 8,3 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 5,0-5,2 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,6 (m, 2H). LC-MS: m/z 458,2 (M+H)⁺.

Compuesto 380 - *N*²-(6-fluoropiridin-3-il)-*N*⁴-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

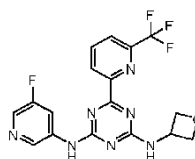
20



RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,5-8,7 (m, 2H), 8,3-8,55 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,0-7,15 (m, 1H), 5,1-5,4 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,7 (m, 2H). LC-MS: m/z 407 (M+H)⁺.

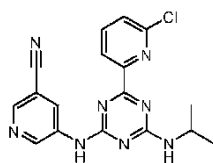
Compuesto 381 - *N*²-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*⁴-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

25



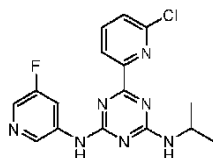
RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,6-8,7 (m, 3H), 8,1-8,22 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 5,1-5,4 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,72 (m, 2H). LC-MS: m/z 407 (M+H)⁺.

Compuesto 382 - 5-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)nicotinonitrilo



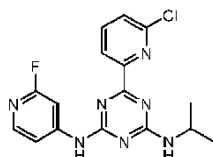
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,12 (s, 1H), 8,95-8,77 (m, 2H), 8,71-8,67 (m, 1H), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 4,60-4,29 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H) LC-MS: m/z 367,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 383 - 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-(5-fluoropiridin-3-il)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



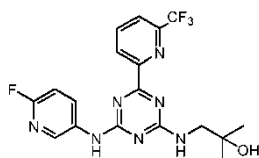
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,88 (s, 1H), 8,52 -8,49 (m, 2H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 360,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 384 - 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-(2-fluoropiridin-4-il)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



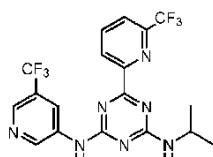
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,45-8,41 (m, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 4,47-4,24 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 360,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 385 - 1-(4-(6-fluoropiridin-3-ilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



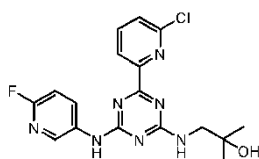
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,63-8,75 (m, 2 H), 8,42-8,56 (m, 1 H), 8,26-8,30 (q, J = 8, 1 H), 8,04-8,06 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,16-7,19 (m, 1 H), 3,60-3,68 (d, J = 32,4 Hz, 2 H), 1,35 (s., 6 H). LC-MS: m/z 424,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 386 - N²-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N⁴-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,04-8,96 (m, 2 H), 8,68-8,64 (m, 1 H), 8,49-8,47 (m, 1 H), 8,20-8,16 (m, 1 H), 7,96-7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,60-4,20 (m, 1 H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 444,2 (M+H) $^+$.

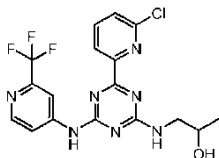
Compuesto 388 - 1-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(6-fluoropiridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



25 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,58 (s, 1H), 8,42-8,31 (m, 2H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,09-7,08 (m,

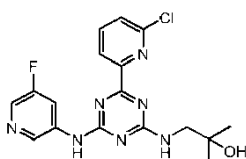
1H), 3,52 (s, 2H), 1,27 (s., 6H). LC-MS: m/z 390,2 (M+H)

Compuesto 389 - 1-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol



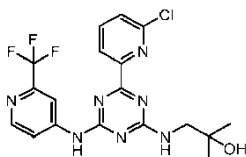
- 5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,46-7,92 (m, 3H), 7,91-7,52 (m, 3H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,52-3,33 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 426,2 (M+H).

Compuesto 390 - 1-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



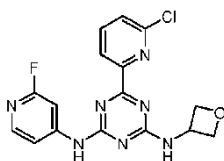
- 10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,63-8,43 (m, 2H), 8,16-8,16 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 1,30 (s, 6H). LC-MS: m/z 390,2 (M+H).

Compuesto 391 - 1-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



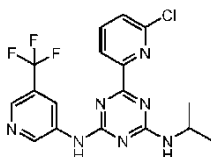
- 15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,62-8,17 (m, 3H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,84-7,83 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,28 (s, 6H). LC-MS: m/z 440,3 (M+H).

Compuesto 393 - 6-(6-cloropiridin-2-il)- N^2 -(2-fluoropiridin-4-il)- N^4 -(oxetan-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



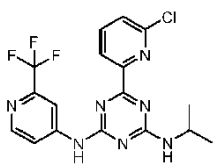
- 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): 8,10,6-10,8 (m, 2H), 8,8-9,2 (m, 1H), 8,3-8,5 (m, 1H), 7,9-8,2 (m, 2,4H), 7,6-7,8 (m, 2,5H), 5,0-5,2 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,6 (m, 2H). LC-MS: m/z 373 (M+H) $^+$.

Compuesto 394 - 6-(6-cloropiridin-2-il)- N^2 -isopropil- N^4 -(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



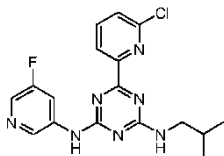
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,15-8,70 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,43-8,38 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 4,50-4,18 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 410,2 (M+H) $^+$.

- 25 **Compuesto 396 - 6-(6-cloropiridin-2-il)- N^2 -isopropil- N^4 -(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



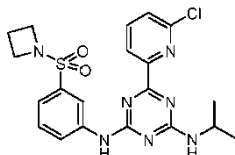
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,86-8,67 (br.s, 1H), 8,48-8,42 (m, 2H), 8,23-7,61 (m, 3H), 4,53-4,13 (m, 1H), 1,32 (s, 6H). LC-MS: m/z 410,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 399 - 6-(6-cloropiridin-2-il)- N^2 -(5-fluoropiridin-3-il)- N^4 -isobutil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



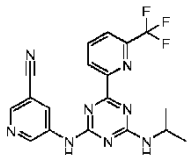
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67-8,41 (m, 3H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,96-7,62 (m, 1H), 3,42-3,31 (m., 2H), 2,04-2,01 (m., 1H), 1,00 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 374,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 400 - N^2 -(3-(azetidín-1-il sulfonil)fenil)-6-(6-cloropiridin-2-il)- N^4 -isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



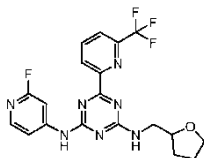
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,93 (s, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,82-3,78 (m., 4H), 2,1-2,06 (m., 2H), 1,32-1,30 (d, J = 8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 459,9 (M+H) $^+$.

Compuesto 401 - 5-(4-(isopropilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)nicotinonitrilo



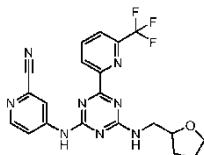
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,96-8,84 (m, 2H), 8,59-8,54 (m, 1 H), 8,42-8,397 (m, 1 H), 8,11-8,07 (m, 1 H), 7,87-7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,47-4,12 (m, 1 H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 401,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 402 - N^2 -(2-fluoropiridin-4-il)- N^4 -((tetrahidrofuran-2-il)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,69 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,22 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,04-7,98 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,53 (dd, J = 10,8 Hz, 5,2 Hz, 1H), 4,23-4,19 (m, 1 H), 3,99-3,96 (m, 1 H), 3,83-3,78 (m, 1 H), 3,70-3,63 (m, 2 H), 2,12-2,08 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 1H). LC-MS: m/z 436,2 (M+H) $^+$.

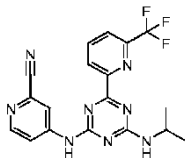
Compuesto 403 - 4-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo



25

RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,68 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J = 14,0 Hz, 5,8 Hz, 2 H), 8,21 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,99-7,95 (m, 2H), 4,23-4,20 (m, 1 H), 3,99-3,93 (m, 1 H), 3,84-3,78 (m, 1 H), 3,69-3,62 (m, 2 H), 2,13-2,09 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 1H). LC-MS: m/z 443,3 (M+H) $^+$.

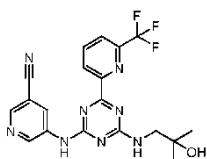
Compuesto 404 - 4-(4-(isopropilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo



5

RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,72-8,65 (m, 1H), 8,59 (s, 1 H), 8,48 (dd, J = 10,4 Hz, 6,0 Hz, 1 H), 8,22 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,99-7,94 (m, 2 H), 4,49-4,25 (m, 1 H), 1,31 (d, J = 7,6 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 401,2 (M+H) $^+$.

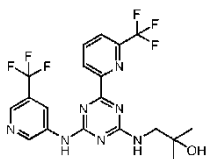
Compuesto 405 - 5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)nicotinonitrilo



10

RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,03-9,12 (m, 1 H), 8,70-8,78 (m, 3 H), 8,37-8,45 (m, 1 H), 8,18-8,25 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 1,35 (s, 6 H). LC-MS: m/z 431,1 (M+H) $^+$.

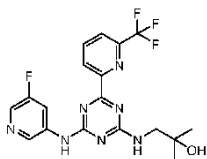
Compuesto 406 - 2-metil-1-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol



15

RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,00-9,18 (m, 2 H), 8,69-8,71 (m, 1 H), 8,51-8,54 (m, 1 H), 8,20-8,22 (m, 1 H), 7,98-8,00 (m, 1 H), 3,57-3,65 (d, J = 30,8 Hz, 2 H), 1,30 (s, 6 H). LC-MS: m/z 474,2 (M+H) $^+$.

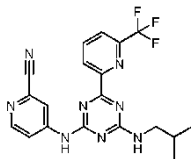
Compuesto 407 - 1-(4-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



20

RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,92 (s, 1 H), 8,81-8,83 (m, 1 H), 8,53-8,58 (m, 3 H), 8,26-8,28 (m, 1 H), 3,64 (s, 2 H), 1,35 (s, 6 H). LC-MS: m/z 424,2 (M+H) $^+$.

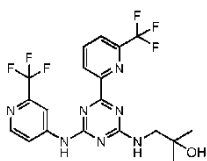
Compuesto 408 - 4-(4-(isobutilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo



25

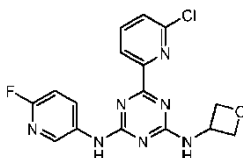
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,7 (s, 1 H), 8,52-8,70 (m, 4 H), 8,30-8,34 (m, 1H), 8,11-8,13 (m, 1 H), 7,93-8,05 (m, 1 H), 3,21-3,24 (q, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,95-2,00 (m, 1 H), 0,96-0,98 (q, J = 3,6 Hz, 6H). LC-MS: m/z 415,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 409 - 2-metil-1-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,62-8,68 (m, 2 H), 8,47-8,50 (m, 1 H), 8,18-8,21 (m, 1 H), 7,96-7,98 (m, 1 H), 7,82-7,84 (m, 1 H), 3,56-3,63 (d, $J = 28$ Hz, 2 H), 1,30 (s, 6 H). LC-MS: m/z 474,3 (M+H) $^+$.

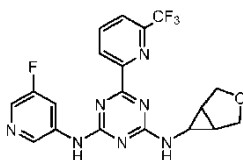
Compuesto 410 - 6-(6-cloropiridin-2-il)- N^2 -(6-fluoropiridin-3-il)- N^4 -(oxetan-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



5

RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,50-8,31 (m, 3H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 5,02-4,90 (m., 1H), 4,88-4,84 (m., 2H), 4,61-4,59 (m, 2H) LC-MS: m/z 374,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 411 - N^2 -(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)- N^4 -(5-fluoropiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



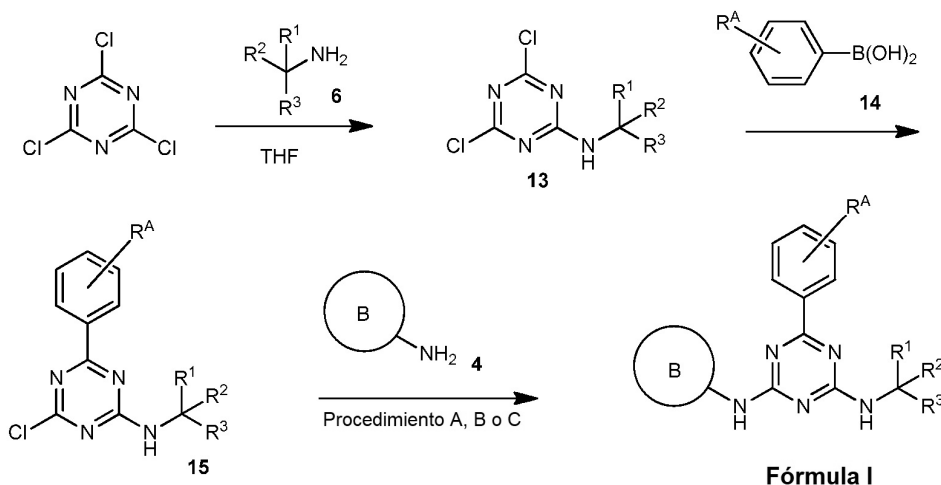
10

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,04-10,06 (m, 1H), 8,69-8,91 (m, 1H), 8,47-8,58 (m, 2H), 8,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,19-8,24 (m., 1H), 8,10-8,12 (m, 1H), 3,98 (d., $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,69 (d., $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,57-2,61 (m, 1H), 1,97 (s, 2 H). LC-MS: m/z 434,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo de Referencia 4. Preparación de compuestos de Fórmula I en los que el anillo A es fenilo sustituido. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el Esquema 4 general, presentado a continuación.

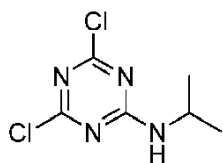
15

Esquema 4



Ejemplo 4, etapa 1: Preparación de 4,6-dicloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina. A una disolución de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (4,0 g, 0,0217 mol) en THF (25 mL) se añadió isopropil amina (1,27 g, 0,0217 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se ajustó a pH 7 con NaHCO_3 ac. y se extrajo con acetato de etilo (100 mL*2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar lugar a 4,6-dicloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina como un aceite incoloro.

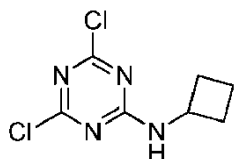
20



RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,24-1,27 (m, 6H), 4,21-4,26 (m, 1H), 5,68 (br s, 1H).

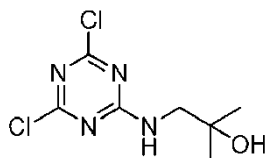
Los siguientes intermedios (13) se prepararon siguiendo el procedimiento de la Etapa 1 usando la amina **6** apropiada.

- 5 **4,6-dicloro-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina**, que se usó directamente en la siguiente etapa.



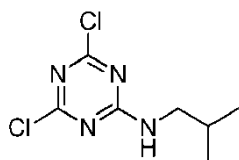
RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,71-1,83 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,37-2,46 (m, 2H), 4,46-4,56 (m, 1H), 6,04 (br, 1H).

1-(4,6-Dicloro-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-2-metil-propan-2-ol, que se usó directamente en la siguiente etapa.



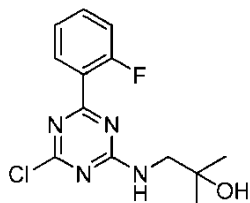
- 10 LCMS: m/z 237,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4,6-dicloro-N-isobutil-1,3,5-triazin-2-amina, que se usó directamente en la siguiente etapa.



RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 6H), 1,75-1,94 (m, 1 H), 3,30-3,33 (m, 2H), 6,29 (br, 1H).

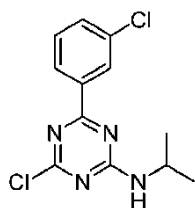
- 15 **Ejemplo 4, etapa 2: Preparación de 1-[4-cloro-6-(2-fluoro-fenil)-[1,3,5] triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol.** A una mezcla de 4,6-dicloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina (1,0 g, 4,83 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0,671 g, 0,00483 mol) y Cs_2CO_3 (3,15 g, 0,00966 mol) en dioxano/agua (12 mL/2,4 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,56 g, 483 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de SiO_2 para dar lugar a 1-[4-cloro-6-(2-fluoro-fenil)-[1,3,5] triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol como un sólido blanco.



- 20 LCMS: m/z 297,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

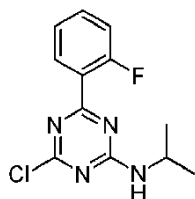
Se prepararon intermedios adicionales **15** mediante el método del **Ejemplo 4, etapa 2** usando el ácido borónico **14** apropiado y el intermedio de partida **13** apropiado.

[4-cloro-6-(3-cloro-fenil)-[1,3,5]triazin-2-il]-isopropil-amina



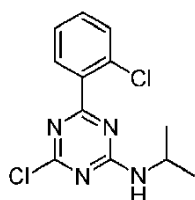
LCMS: m/z 282,9 (M+H)⁺.

4-cloro-6-(2-fluorofenil)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina



5 LCMS: m/z 266,8 (M+H)⁺.

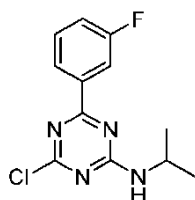
4-cloro-6-(2-clorofenil)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina



LCMS: m/z 282,8 (M+H)⁺.

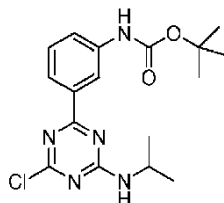
4-cloro-6-(3-fluorofenil)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina

10



LCMS: m/z 266,9 (M+H)⁺.

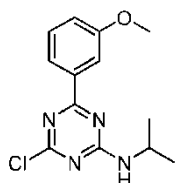
éster terc-butílico de ácido [3-(4-cloro-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-fenil]-carbámico



LCMS: m/z 364,2 (M+H)⁺.

15

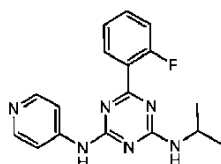
[4-cloro-6-(3-metoxifenil)-[1,3,5]triazin-2-il]-isopropil-amina



LCMS: m/z 279,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 4, etapa 3 (Procedimiento A). Preparación del Compuesto 227 - 6-(2-fluorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

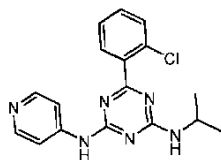
5 Una mezcla de 4-cloro-6-(2-fluorofenil)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina (290 mg, 1,1 mmol), piridina-4-amina (103 mg, 1,1 mmol), CsF (554 mg, 2,2 mmol) y DIPEA (0,425 g, 3,3 mmol) en DMSO (4 mL) se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante un método estándar para dar lugar a 6-(2-fluorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.



10 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,32 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 8,12-8,03 (m, 1H), 7,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 6H). LC-MS: m/z 325,0 (M+H)⁺.

También se preparó el siguiente compuesto usando el procedimiento de la Etapa 3 y la amina 4 apropiada.

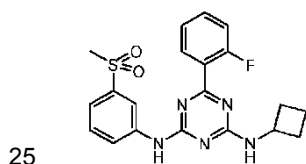
Compuesto 226 - 6-(2-clorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



15 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,31 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,87 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 3H), 4,31-4,26 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 6H). LC-MS: m/z 341,0 (M+H)⁺.

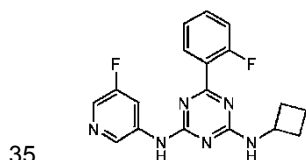
Ejemplo 4, etapa 3 (Procedimiento B). Compuesto 317 - N²-ciclobutil-6-(2-fluorofenil)-N⁴-(3-metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

20 Una mezcla de [4-cloro-6-(2-fluoro-fenil)-[1,3,5]triazin-2-il]-ciclobutil-amina (150 mg, 0,538 mmol) y 3-metanosulfonil-fenilamina (111mg, 0,648 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agitó a 80°C durante 8 h. La TLC (éter de petróleo / acetato de etilo 10/1) indicó que la reacción se había completado y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar lugar al compuesto sin purificar N-ciclobutil-6-(2-fluoro-fenil)-N⁴-(3-metano-sulfonil-fenil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina, que fue purificada con un método estándar para dar lugar a N-ciclobutil-6-(2-fluoro-fenil)-N⁴-(3-metanosulfonil-fenil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina pura.



25 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,00-8,61 (m, 1H), 8,16-7,76 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,30-7,18 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,52-2,38 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H). LC-MS: m/z 414,3 (M+H)⁺.

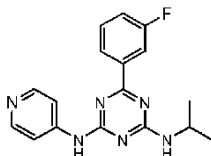
30 **Ejemplo 4, etapa 3 (Procedimiento C): Síntesis del Compuesto 318 - N-ciclobutil-6-(2-fluoro-fenil)-N⁴-(5-fluoro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina.** Una mezcla de [4-cloro-6-(2-fluoro-fenil)-[1,3,5]triazin-2-il]-ciclobutil-amina (300 mg, 1,08 mmol), 5-fluoro-piridin-3-ilamina (145 mg, 1,29 mmol) Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0,11 mmol) y t-BuONa (208 mg, 2,17 mmol) en dioxano (15 mL) se agitó a 80°C en atmósfera de N₂ durante 2 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante un método estándar para obtener N-ciclobutil-6-(2-fluoro-fenil)-N⁴-(5-fluoro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina.



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,73-8,44 (m, 2H), 8,08 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 7,53 (br.s., 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 4,58-4,51 (m, 1H), 2,42 (br.s., 2H), 2,09 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 1,80 (br.s., 2H). LC-MS: m/z 355,2 (M+H) $^+$.

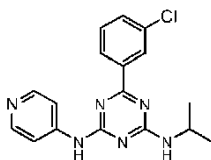
Los siguientes compuestos fueron preparados de forma análoga según el Ejemplo 4, etapa 3 (procedimiento C) usando el intermedio **15** apropiado y la amina **4** apropiada.

5 **Compuesto 184 - 6-(3-fluorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



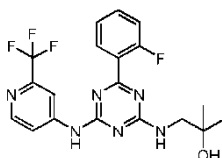
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,35-8,31 (m, 2H), 8,26-8,20 (m, 1H), 8,10 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 4,43-4,24 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: m/z 325,0 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 185 - 6-(3-clorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



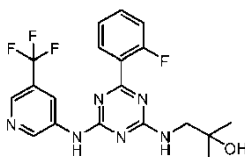
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,38-8,30 (m, 4H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 2H), 4,41-4,23 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 6H). LC-MS: m/z 340,9 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 319 - 1-(4-(2-fluorofenil)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol**



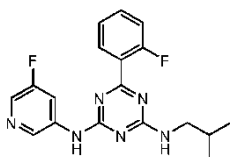
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,65 (s, 1H), 8,49-8,38 (m, 1H), 8,19-7,85 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 2H), 3,58-3,56 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 6H). LC-MS: m/z 423,3 (M+H) $^+$.

20 **Compuesto 392 - 1-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol**



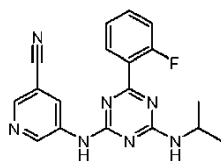
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,8-9,1 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 1,25 (m, 6H). LC-MS: m/z 428,3 (M+H) $^+$.

25 **Compuesto 320 - 6-(2-fluorofenil)-N²-(5-fluoropiridin-3-il)-N⁴-isobutil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,64-8,48 (m, 2H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,6, 1H), 7,29 (t, J = 11,0, 1H), 3,32 (br.s., 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,03-0,96 (m, 6H). LC-MS: m/z 357,2 (M+H) $^+$.

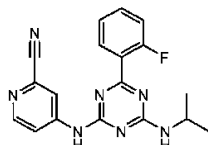
Compuesto 321 - 5-(4-(2-fluorofenil)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)nicotinonitrilo



RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,25-10,14 (m, 1H), 9,14 (t, $J = 2,40$, 1H), 8,89-8,79 (m, 1H), 8,62-8,61 (m, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 1,24-1,21 (m, 6H). LC-MS: m/z 350,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 369 - 4-(4-(2-fluorofenil)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo

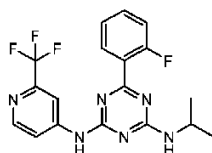
5



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,61-8,59 (m, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,32-7,23 (m., 2H), 4,29-4,27 (m., 2H), 3,05 (s., 1H), 1,16 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 350,2 (M+H) $^+$.

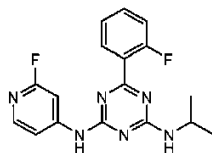
Compuesto 370 - 6-(2-fluorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

10



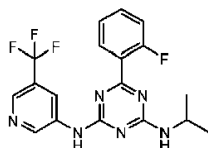
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,65-8,64 (m, 2H), 8,22-8,18 (m, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,45-7,35 (m., 2H), 4,38-4,35 (m., 1H), 1,39 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 393,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 371 - 6-(2-fluorofenil)-N²-(2-fluoropiridin-4-il)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



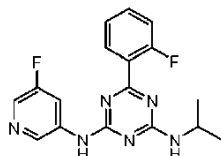
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,20-8,15 (m, 2H), 7,75-7,59 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 3H), 4,37-4,35 (m., 1H), 1,37 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 342,9 (M+H) $^+$.

Compuesto 372 - 6-(2-fluorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



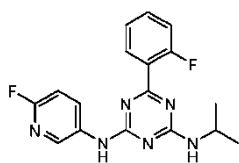
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,31-8,77 (m, 3H), 8,21 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,47-7,41 (m., 2H), 4,33-4,32 (m, 1H), 1,37 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 393,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 374 - 6-(2-fluorofenil)-N²-(5-fluoropiridin-3-il)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



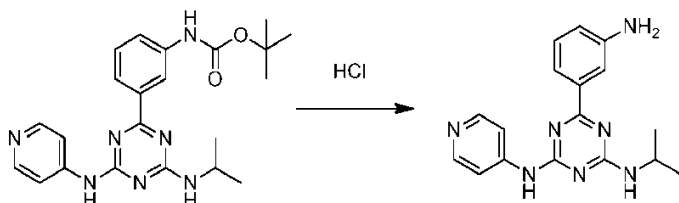
25 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,69-8,61 (m, 2H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,31-7,21 (m., 2H), 4,28-4,25 (m, 1H), 1,31 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 343,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 387 - 6-(2-fluorofenil)-N²-(6-fluoropiridin-3-il)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,61-8,57 (m, 1H), 8,42-8,37 (m, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,55-7,51 (m., 1H), 7,30-7,05 (m, 3H), 4,26-4,23 (m, 1H), 1,29 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 342,9 (M+H)⁺.

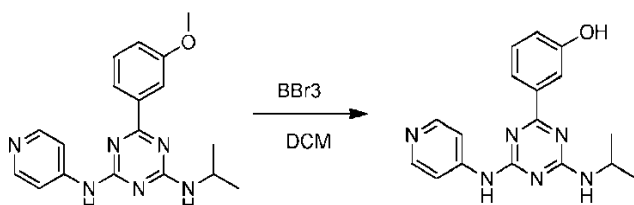
5 **Preparación de 1-[4-(3-Amino-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il-amino]-2-metil-propan-2-ol Compuesto 327 -**



10 A una mezcla de 1-[4-(3-N-(BOC-amino)-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il-amino]-2-metil-propan-2-ol (100,2 mg, 0,24 mmol) en acetato de etilo (1 mL) se añadió HCl/acetato de etilo (4 mL) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró para dar lugar a un residuo, que se purificó mediante un método estándar para dar lugar a 1-[4-(3-amino-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il-amino]-2-metil-propan-2-ol.

RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,44-8,40 (m, 2H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,45-4,26 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 322,2 (M+H)⁺.

15 **Preparación de 3-[4-Isopropilamino-6-(piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenol Compuesto 328 -**

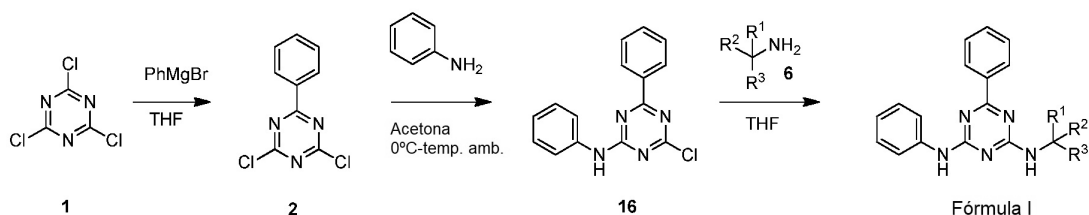


20 A una mezcla de N-isopropil-6-(3-metoxi-fenil)-N'-piridin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (200 mg, 0,6 mmol) en DCM (10 mL) se añadió BBr₃ (60 mg, 0,6 mol) a -78°C en atmósfera de N₂. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos antes de verter en agua (2 mL). Tras agitar durante 20 minutos, se añadió a la mezcla NaHCO₃ para ajustar el pH a 7 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar lugar a un residuo, que se purificó mediante un método estándar para producir 3-[4-isopropilamino-6-(piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenol.

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,12-11,05 (m, 1H), 9,72 (br.s., 1H), 8,67-8,60 (m, 2H), 8,38-8,31 (m, 2H), 8,15-8,00 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,433-4,17 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 6H). LC-MS: m/z 323,2 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 5. Preparación de compuestos de Fórmula I en los que el anillo A y el anillo B son fenilo. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el Esquema 5 general, presentado a continuación.

Esquema 5

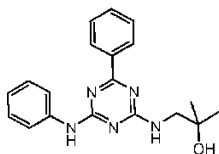


30 **Ejemplo 5 etapa 2: Preparación 4-cloro-N,6-difenil-1,3,5-triazin-2-amina.** A una disolución de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina (1 g, 4,4 mol) en acetona (10 mL) se añadió gota a gota una disolución de anilina (0,41 g, 4,4 mol) en

acetona (2 mL) a 0°C mediante una jeringa en atmósfera de N₂. Tras la adición, la mezcla se agitó a 0°C en atmósfera de N₂ durante 4 horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con una disolución saturada de NaHCO₃. La torta se disolvió en acetato de etilo (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó con cromatografía de gel de sílice para dar lugar a 4-cloro-N,6-difenil-1,3,5-triazin-2-amina como un sólido blanco.

- 5 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57-7,43 (m, 3H), 5,57-5,49 (m, 1H), 4,42-4,24 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 6H).

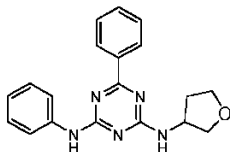
Ejemplo 5 etapa 3: Preparación de 2,6-difenil-N⁴-(tetrahydrofuran-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina tetrahydrofuran-3-amina. Compuesto 203 - A una disolución de (4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-fenil-amina (150 mg, 0,532 mmol) en THF anhidro (5 mL) se añadió una disolución de 1-amino-2-metil-propan-2-ol (71 mg, 0,796 mmol) en THF (2 mL) a través de una jeringa a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante un método estándar para dar lugar a 2-metil-1-(4-fenil-6-fenilamino-[1,3,5]triazin-2-il-amino)-propan-2-ol puro.



- 15 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,35 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,56-3,47 (m, 2H), 1,26 (s, 6H). LC-MS: m/z 336,2 (M+H)⁺.

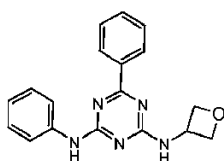
Se produjeron otros compuestos siguiendo el Ejemplo 5, etapa 3 usando la amina **6** apropiada.

Compuesto 174 - N²,6-difenil-N⁴-(tetrahydrofuran-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



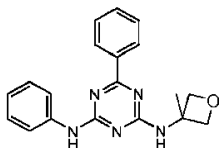
- 20 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,39 (br.s., 1H), 8,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,31 (br.s., 2H), 7,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (br.s., 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H). LC-MS: m/z 333,9 (M+H)⁺.

Compuesto 175 - N²-(oxetan-3-il)-N⁴,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



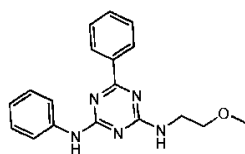
- 25 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,35 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,71 (br.s., 2H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,30 (br.s., 2H), 7,02 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,93 (br.s., 2H), 4,69 (br.s., 2H). LC-MS: m/z 320,0 (M+H)⁺.

Compuesto 176 - N²-(3-metiloxetan-3-il)-N⁴,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



- 30 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,35 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,70 (br, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,06 (br.s., 1H), 4,88 (br.s., 2H), 4,52-4,88 (br.s., 2H), 1,77 (s, 3H). LC-MS: m/z 334,0 (M+H)⁺.

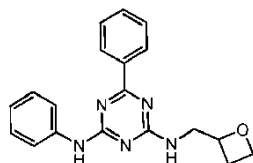
Compuesto 225 - N²-(2-metoxietil)-N⁴,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,42-8,34 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,7-3,58 (m, 4H), 3,41 (s, 3H). LC-MS: m/z 322,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 237 - N²-(oxetan-2-ilmetil)-N⁴,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

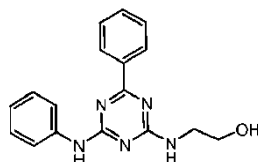
5



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,40-8,33 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,1-5,04 (m, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 2H), 3,89-3,68 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H). LC-MS: m/z 333,9 (M+H) $^+$.

Compuesto 238 - 2-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)etanol

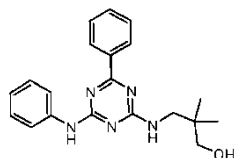
10



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,39-8,31 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,76 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,65-3,59 (m, 2H). LC-MS: m/z 308,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 239 - 2,2-dimetil-3-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-1-ol

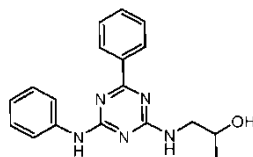
15



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,35-8,29 (m, 2H), 7,74 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,32 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 0,94 (s, 6H). LC-MS: m/z 350,1 (M+H) $^+$.

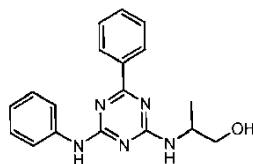
Compuesto 240 - 1-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol

20

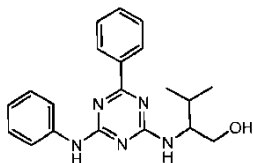


RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,39-8,32 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,56-3,33 (m, 2H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 321,9 (M+H) $^+$.

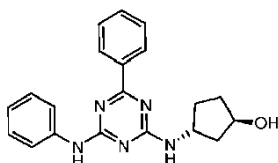
Compuesto 241 - 2-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-1-ol



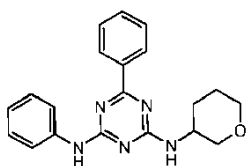
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,39-8,32 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 322,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 242 - 3-metil-2-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)butan-1-ol

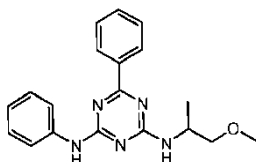
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,41-8,33 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,25-4,05 (m, 1H), 3,73 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,04-1,00 (m, 3H). LC-MS: m/z 350,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 267- (1R,3R)-3-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclopentanol

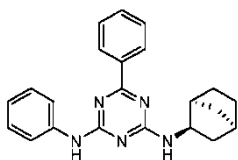
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,42-8,32 (m, 2H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 2H). LC-MS: m/z 348,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 268 - N²,6-difenil-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,43-8,36 (m, 2H), 7,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,26-4,05 (m, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,87-1,66 (m, 3H). LC-MS: m/z 348,1 (M+H) $^+$.

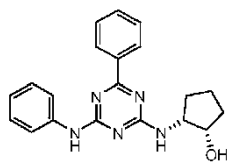
Compuesto 269 - N²-(1-metoxipropan-2-il)-N⁴,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,41-8,35 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,54-4,37 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 336,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 296 - N²-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-N⁴,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

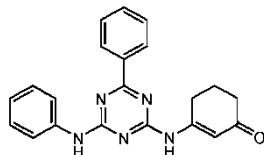
25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,60-9,47 (m, 1H), 8,36-8,30 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,80-7,61 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,70 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,30-4,15 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,65-1,1 (m, 8H). LC-MS: m/z 358,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 352 - (1S,2R)-2-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclopentanol



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,42-8,32 (m, 2H), 7,77 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42-4,23 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 3H). LC-MS: m/z 348,2 (M+H) $^+$.

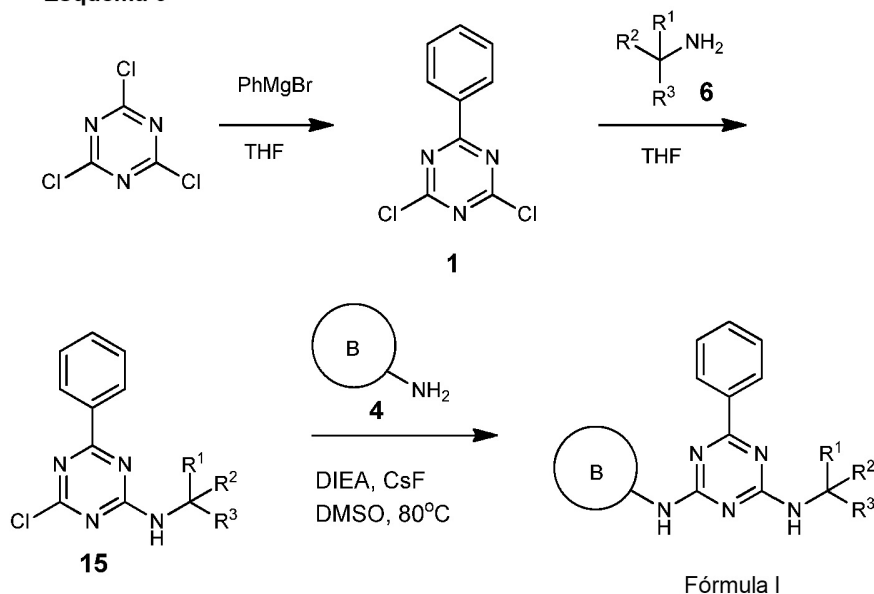
5 **Compuesto 362 - 3-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclohex-2-enona**



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (br.s., 2H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,39 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (br.s., 1H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H). LC-MS: m/z 358,2 (M+H) $^+$.

10 **Ejemplo de Referencia 6. Preparación de compuestos adicionales de Fórmula I en los que el anillo A es fenilo.** Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el Esquema 6 general, presentado a continuación.

Esquema 6



Ejemplo 6, etapa 2: Preparación de terc-butil-(4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-amina

15 A una disolución de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina (500 mg, 2,212 mmol) en THF anhidro (4 mL) se añadió gota a gota una disolución de terc-butilamina (194,1 mg, 2,654 mol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente mediante una jeringa en atmósfera de N₂. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 2 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (5 mL) y fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró para obtener terc-butil-(4-cloro-6-fenil-[1,3, and 5]-triazin-2-il)-amina como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

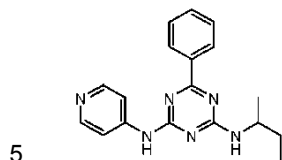
20 También se emplearon otras aminas 6 usando el procedimiento estándar descrito anteriormente para dar lugar a los intermedios deseados, y también fueron usados directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 **Ejemplo 6, etapa 3: Preparación del Compuesto 227 6-(2-fluorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.** Una mezcla de terc-butil-(4-cloro-6-fenil-[1,3,5] triazin-2-il)-amina (186,1 mg, 0,71 mmol), piridina-4-amina (80 mg, 0,85 mmol), CsF (107,85 mg, 0,71 mmol) y DIEA (275,30 mg, 2,13 mmol) en DMSO (4 mL) se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante un método estándar para dar lugar a 6-(2-fluorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. Este compuesto también fue producido

mediante la Etapa 3, procedimiento A del Ejemplo 4.

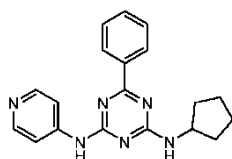
Otros compuestos adicionales de un aspecto de la invención son producidos según el Esquema 6 y los métodos establecidos en este ejemplo, usando la amina **6** apropiada y la amina **4** apropiada.

Compuesto 186 - N²-sec-butil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



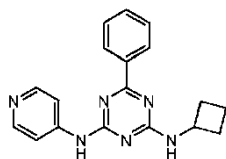
RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,44-8,33 (m, 4H), 7,92 (m, 2H), 7,54 (t, J = 7,14 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,14 Hz, 2H), 4,30-4,09 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,56 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 7,29 Hz, 3H). LC-MS: m/z 321,1 (M+H)⁺.

Compuesto 287 - N²-ciclopentil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



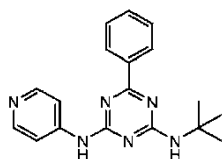
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,43-8,37 (m, 4H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 3H), 4,52-4,36 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 6H). LC-MS: m/z 333,1 (M+H)⁺.

Compuesto 188 - N²-ciclobutil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



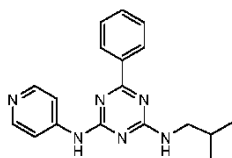
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,50-8,30 (m, 4H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H). LC-MS: m/z 319,1 (M+H)⁺.

Compuesto 189 - N²-terc-butil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



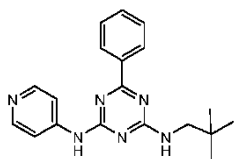
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,50-8,30 (m, 4H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 3H), 1,56 (m, 9H). LC-MS: m/z 321,1 (M+H)⁺.

Compuesto 190 - N²-isobutil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



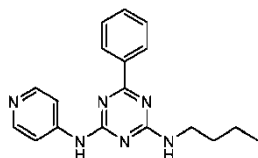
RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,35-8,21 (m, 4H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,48-7,34 (m, 3H), 3,30 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 321,0 (M+H)⁺.

Compuesto 191 - N²-neopentil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



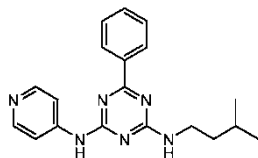
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,57-8,52 (m, 1H), 8,43-8,28 (m, 4H), 7,60-7,37 (m, 3H), 3,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 0,94 (d, $J = 9,6$ Hz, 9H). LC-MS: m/z 335,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 211 - N²-butil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



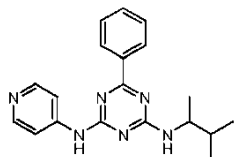
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,37-8,25 (m, 4H), 7,84 (d, $J = 6,41$ Hz, 2H), 7,46 (t, $J = 7,12$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,23$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 321,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 212 - N²-isopentil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



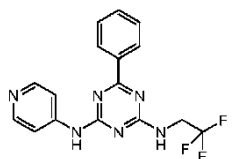
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,30-8,18 (m, 4H), 7,77 (d, $J = 5,98$ Hz, 2H), 7,41-7,31 (m, 3H), 3,45-3,36 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 0,86 (d, $J = 6,52$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 335,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 213 - N²-(3-metilbutan-2-il)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



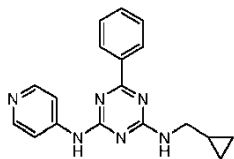
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,33-8,23 (m, 4H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,03$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,03$ Hz, 2H), 4,14-3,97 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 6,69$ Hz, 3H), 0,94-0,90 (m, 6H). LC-MS: m/z 335,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 215 - 6-fenil-N²-(piridin-4-il)-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



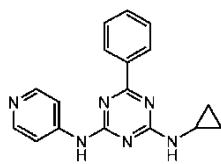
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,44 (m, 2H), 8,36 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 7,32$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,32$ Hz, 2H), 4,35-4,20 (m, 2H). LC-MS: m/z 346,9 (M+H) $^+$.

20 **Compuesto 216 - N²-(ciclopropilmetil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



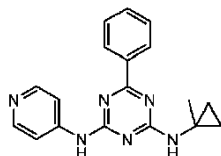
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,43-8,32 (m, 4H), 7,91 (m, 2H), 7,53 (t, $J = 7,21$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,21$ Hz, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,32 (m, 2H). LC-MS: m/z 319,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 217 - N²-ciclopropil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



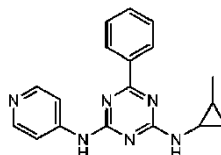
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,46-8,33 (m, 4H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 2,88-2,99 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,64 (m, 2H). LC-MS: m/z 305,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 218 - N^2 -(1-metilciclopropil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



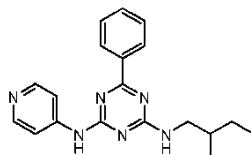
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,51-8,33 (m, 4H), 8,05-7,90 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 0,91-0,77 (m, 4H). LC-MS: m/z 319,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 219 - N^2 -(2-metilciclopropil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



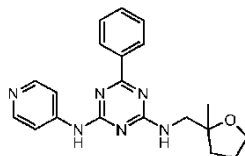
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,57-8,40 (m, 4H), 7,98-8,09 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,23 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,23 Hz, 2H), 2,66 (m, 1H), 1,29 (d, J = 5,43 Hz, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,91 (m, 1H), 0,70 (m, 1H). LC-MS: m/z 319,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 220 - N^2 -(2-metilbutil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



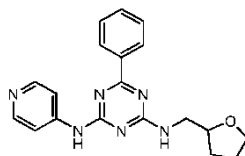
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,47 (m, 2H), 8,39 (d, J = 5,80 Hz, 2H), 7,97 (m, 2H), 7,59 (t, J = 6,44 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 3,58-3,29 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,06-1,02 (m, 6H). LC-MS: m/z 335,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 221 - N^2 -((2-metil-tetrahydrofuran-2-il)metil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

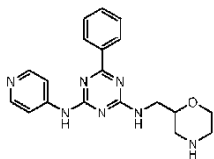


20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,51-8,41 (m, 4H), 7,99 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,22 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,22 Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 2H), 2,10 - 1,80 (m, 4H), 1,36 (s, 3H). LC-MS: m/z 363,1 (M+H) $^+$.

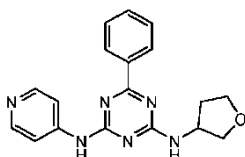
Compuesto 222 - 6-fenil- N^2 -(piridin-4-il)- N^4 -((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



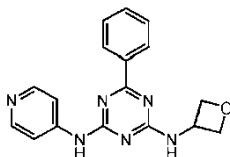
25 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,53-8,42 (m, 4H), 8,02 (m, 2H), 7,62 (t, J = 7,21 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,21 Hz, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,86 (q, J = 7,23 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,17-1,83 (m, 4H). LC-MS: m/z 349,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 234 - N²-(morfolin-2-ilmetil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

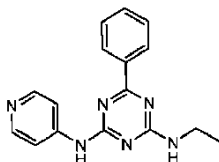
5 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,39-8,32 (m, 3H), 7,89 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 3H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H). LC-MS: m/z 364,0 (M+H)⁺.

Compuesto 235 - 6-fenil-N²-(piridin-4-il)-N⁴-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

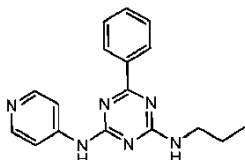
10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,8-10,0 (m, 1H), 8,1-8,4 (m, 4H), 7,9-8,1 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 3H), 4,3-4,6 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,7-3,75 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 2,0-2,15 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 1H). LC-MS: m/z 335,1 (M+H)⁺.

Compuesto 236 - N²-(oxetan-3-il)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

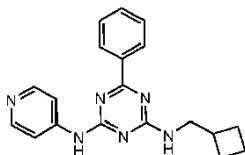
15 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,3-8,5 (m, 4H), 7,8-8,0 (m, 2H), 7,45-7,6 (m, 3H), 5,15-5,4 (m, 1H), 5,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,76 (t, J = 6,4 Hz, 2H). LC-MS: m/z 320,9 (M+H)⁺.

Compuesto 248 - N²-etil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,50 (m, 2H), 8,43-8,32 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,20-7,08 (m, 1H), 5,45-5,29 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,25 Hz, 3H). LC-MS: m/z 292,9 (M+H)⁺.

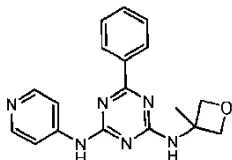
Compuesto 249 - 6-fenil-N²-propil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

20 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,46-8,35 (m, 4H), 7,96 (m, 2H), 7,55 (t, J = 7,25 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,25 Hz, 2H), 3,56-3,45 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,35 Hz, 3H). LC-MS: m/z 307,0 (M+H)⁺.

Compuesto 250 - N²-(ciclobutilmetil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

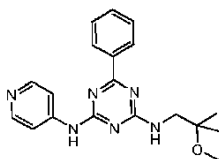
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,29-8,48 (m, 4H), 7,88-7,95 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 3H), 3,48-3,61 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,75-2,00 (m, 4H). LC-MS: m/z 332,4 (M+H) $^+$.

Compuesto 251 - N^2 -(3-metiloxetan-3-il)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



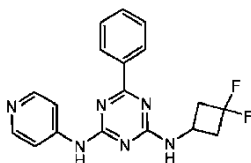
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,3-8,5 (m, 4H), 7,8-8,0 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 3H), 4,96 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,81 (s, 3H). LC-MS: m/z 334,9 (M+H) $^+$.

Compuesto 252 - N^2 -(2-metoxi-2-metilpropil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



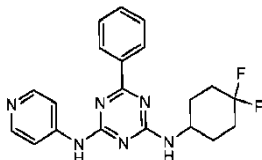
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,30-8,49 (m, 4H), 7,88-7,98 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). LC-MS: m/z 350,43 (M+H) $^+$.

Compuesto 253 - N^2 -(3,3-difluorociclobutil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



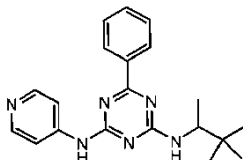
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,27-8,18 (m, 4H), 7,73 (m, 2H), 7,37 (t, J = 6,92 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 6,92 Hz, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (m, 2H). LC-MS: m/z 354,9 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 254 - N^2 -(4,4-difluorociclohexil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



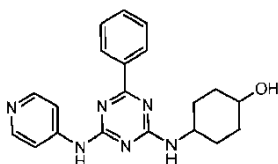
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,47-8,35 (m, 4H), 7,93 (m, 2H), 7,56 (t, J = 7,19 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,19 Hz, 2H), 4,28-4,12 (m, 1H), 1,76 - 2,18 (m, 8H). LC-MS: m/z 383,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 255 - N^2 -(3,3-dimetilbutan-2-il)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



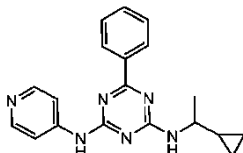
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,33-8,42 (m, 4H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,01 (s, 9H). LC-MS: m/z 349,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 256 - 4-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclohexanol



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,56-8,30 (m, 4H), 7,90 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,53-7,44 (m, 3H), 3,85-4,1 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,15 (s, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,46-1,35 (m, 4H). LC-MS: m/z 363,2 (M+H) $^+$.

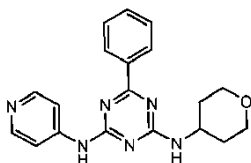
Compuesto 257- N²-(1-ciclopropiletíl)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



5

RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,40-8,34 (m, 4H), 7,94-7,90 (d, $J = 16$ Hz, 3H), 7,53-7,45 (m, 3H), 4,59 (br.s., 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 1,36-1,35 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 1,05 (br.s., 1H), 0,59-0,47 (m, 3H), 0,3 (br.s., 1H). LC-MS: m/z 333,2 (M+H) $^+$.

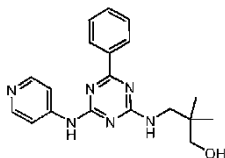
Compuesto 258 - 6-fenil-N²-(piridin-4-il)-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



10

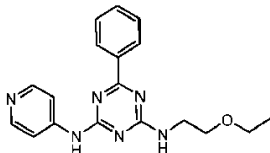
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,38 (m, 2H), 8,54 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,73 (m, 2H). LC-MS: m/z 349,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 259 - 2,2-dimetil-3-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-1-ol



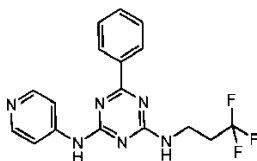
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,38 (m, 2H), 8,54 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,73 (m, 2H). LC-MS: m/z 349,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 262 - N²-(2-ethoxietil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

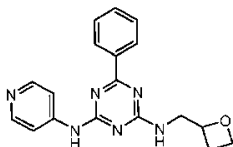


20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,46-8,35 (m, 4H), 7,93-7,91 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,55-7,47(m, 3H), 4,93-4,63 (m, 3H), 4,63 (br.s., 1H), 3,77-3,70 (m, 4H), 3,62-3,57 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 336,9 (M+H) $^+$.

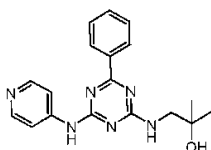
Compuesto 263 - 6-fenil-N²-(piridin-4-il)-N⁴-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



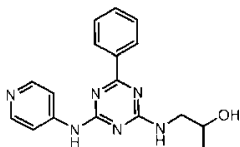
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,35-8,47 (m, 4H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,46-7,56 (m, 3H), 3,75-3,82 (m, 2H), 2,57-2,65 (m, 2H). LC-MS: m/z 361,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 264 - N²-(oxetan-2-ilmetil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

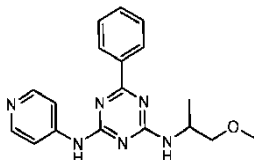
5 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,47 (d, J = 5,41 Hz, 2H), 8,36 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,52 (t, J = 6,84 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 6,84 Hz, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,25-5,92 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,87 - 3,67 (m, 2H), 2,62 (m, 2H). LC-MS: m/z 335,2 (M+H)⁺.

Compuesto 265 - 2-metil-1-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol

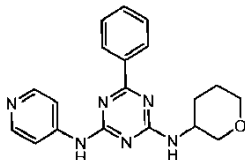
10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,51 (m, 2H), 8,36 (d, J = 7,70 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 4,74 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 7,70 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,70 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 1,33 (s, 6H). LC-MS: m/z 337,3 (M+H)⁺.

Compuesto 271 - 1-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol

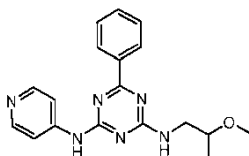
10 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,38-9,44 (m, 2H), 8,54-8,59 (m, 2H), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,01-7,05 (m, 2H), 4,00-4,06 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 2H), 1,29-1,30 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 323,1 (M+H)⁺.

Compuesto 272 - N²-(1-metoxipropan-2-il)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

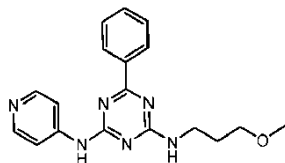
15 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,39-8,45 (m, 4H), 7,97-8,01 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 3H), 4,35-4,62 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,32-1,33 (d, J = 4,0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 337,1 (M+H)⁺.

Compuesto 273 - 6-fenil-N²-(piridin-4-il)-N⁴-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

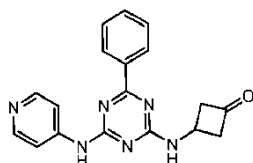
20 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,36-9,41 (m, 2H), 8,53-8,57 (m, 2H), 7,53-7,66 (m, 3H), 7,01-7,05 (m, 2H), 4,17-4,39 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,77-1,80 (m, 3H). LC-MS: m/z 349,2 (M+H)⁺.

Compuesto 274 - N²-(2-metoxipropil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

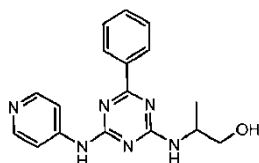
25 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,29-9,33 (m, 2H), 8,48-8,52 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 3H), 6,98-7,01 (m, 2H), 3,55-3,78 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 1,26-1,27 (d, J = 4,0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 337,2 (M+H)⁺.

Compuesto 275 - N²-(3-metoxipropil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

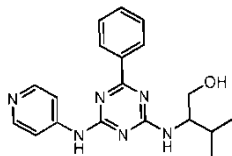
RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,36-8,41 (m, 4H), 7,93-7,95 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 3H), 3,54-3,60 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 1,95-1,98 (m, 2H). LC-MS: m/z 337,1 (M+H)⁺.

5 **Compuesto 276 - 3-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclobutanona**

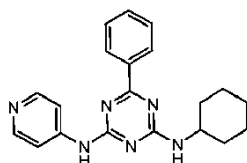
RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,39-8,44 (m, 4H), 7,97 (s, 2H), 7,48-7,56 (m, 3H), 4,70-4,80 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H). LC-MS: m/z 333,0 (M+H)⁺.

Compuesto 278 - 2-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-1-ol

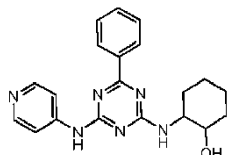
10 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,28-9,33 (m, 2H), 8,46-8,51 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 3H), 6,95-6,99 (m, 2H), 4,30-4,55 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 2H), 1,34 (t, J = 6,8Hz, 1 H). LC-MS: m/z 323,0 (M+H)⁺.

Compuesto 279 - 3-metil-2-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)butan-1-ol

15 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,23-9,26 (m, 2H), 8,4 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41-7,5 (m, 3H), 6,89 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,1-4,3 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 1H), 0,9-1,1 (m, 6H). LC-MS: m/z 351,1 (M+H)⁺.

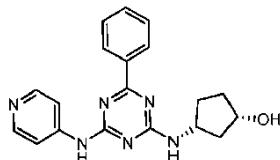
Compuesto 280 - N²-ciclohexil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

20 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,34 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50-7,63 (m, 3H), 6,98-7,03 (m, 2H), 4,0-4,2 (m, 1H), 2,08 (t, J = 12 Hz, 2H), 1,85-1,87 (m, 2H), 1,52-1,53 (m, 1H), 1,28-1,51 (m, 5H). LC-MS: m/z 347,1(M+H)⁺.

Compuesto 282 - 2-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclohexanol

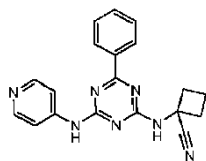
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,18 (m, 2H), 8,32 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 3H), 6,82 (m, 2H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 1,71-1,30 (m, 8H). LC-MS: m/z 363,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 283 - (1S,3R)-3-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclopentanol



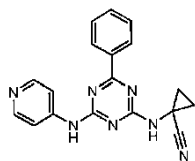
5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,37-9,22 (m, 2H), 9,18 (m, 2H), 8,88-8,69 (m, 1H), 8,54-8,44 (m, 2H), 7,71-7,57 (m, 3H), 7,04 (d, J = 7,85 Hz, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,33-1,54 (m, 6H). LC-MS: m/z 49,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 284 - 1-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclobutanocarbonitrilo



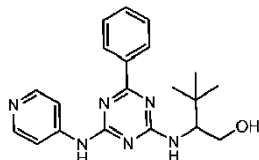
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,47 (m, 2H), 8,38 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,57 (t, J = 6,74 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 6,74 Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,22 (m, 2H). LC-MS: m/z 344,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 285 - 1-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclopropanocarbonitrilo



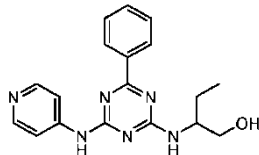
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,46-9,35 (m, 2H), 8,71-8,55 (m, 2H), 7,70-7,54 (m, 3H), 7,09-7,01 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 2H). LC-MS: m/z 330,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 286 - 3,3-dimetil-2-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)butan-1-ol



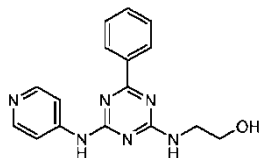
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,43 (m, 2H), 8,59 (m, 2H), 7,67-7,55 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 4,53-4,30 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 1,09 (s, 9H). LC-MS: m/z 365,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 291 - 2-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)butan-1-ol



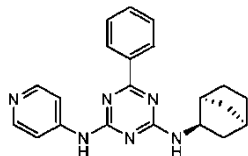
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,38 (m, 2H), 8,54 (m, 2H), 7,65-7,51 (m, 3H), 7,01 (m, 2H), 4,37-4,22 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,04 (m, 3H). LC-MS: m/z 337,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 294 - 2-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)etanol



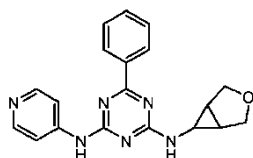
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,40 (m, 2H), 8,56 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 3,84-3,72 (m, 4H). LC-MS: m/z 309,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 295 - N^2 -((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



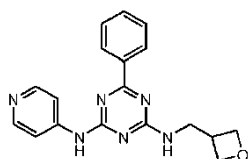
5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,03 (br.s., 1H), 8,41-8,31 (m, 4H), 8,03-7,85 (m, 3H), 7,59-7,52 (m, 3H), 4,30-4,10 (m, 1H), 2,33-2,09 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,66-1,19 (m, 8H). LC-MS: m/z 359,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 297 - N^2 -(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



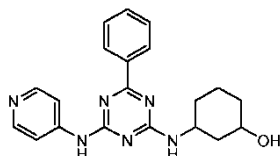
10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,10 (br.s., 1H), 8,41-8,38 (m, 4H), 8,32-8,00 (m, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 3,97 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 1H), 1,96 (m, 2H). LC-MS: m/z 347,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 300 - N^2 -(oxetan-3-ilmetil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



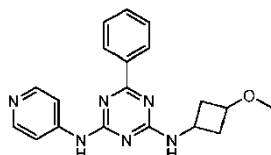
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,38-8,30 (m, 4H), 7,89 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 3H), 4,83 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,35 (m, 1H). LC-MS: m/z 335,0 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 304 - 3-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclohexanol**



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,33-8,44 (m, 4H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,46-7,54 (m, 3H), 3,9-4,2 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 2,35-2,38 (m, 1H), 1,87-2,06 (m, 3H), 1,26-1,36 (m, 4H). LC-MS: m/z 363,2 (M+H) $^+$.

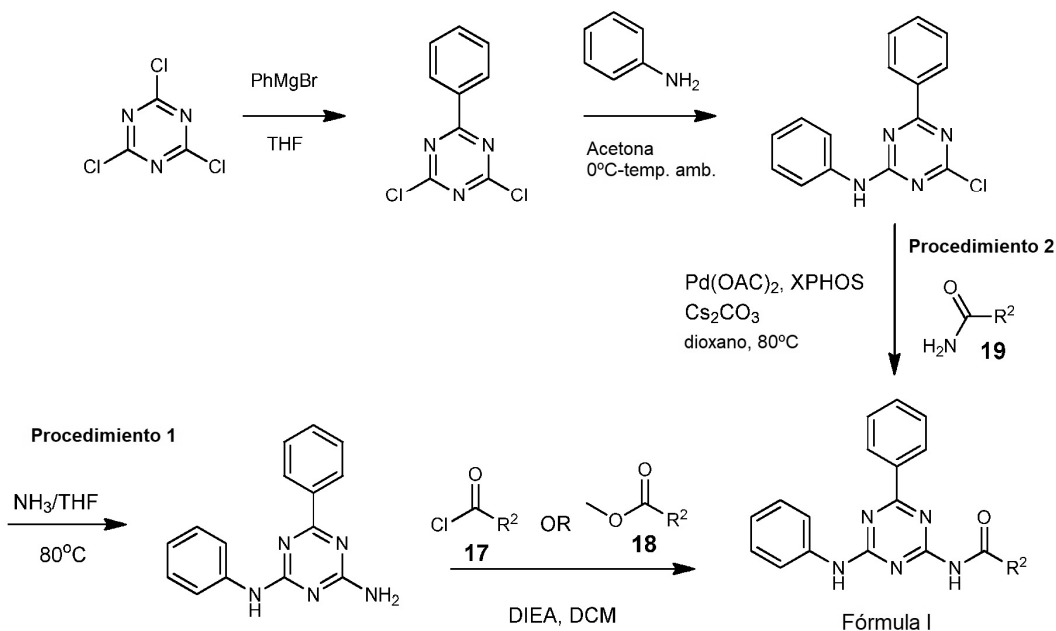
Compuesto 305 - N^2 -(3-metoxiciclobutil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,32-9,38 (m, 2H), 8,49-8,54 (m, 2H), 7,49-7,62 (m, 3H), 6,98-7,01 (m, 2H), 4,2-4,6 (m, 1H), 3,7-4,1 (m, 1H), 3,3 (br. s., 1H), 2,83-2,84 (m, 1H), 2,47-2,50 (m, 1H), 2,36-2,38 (m, 1H), 2,0-2,04 (m, 1H). LC-MS: m/z 349,2 (M+H) $^+$.

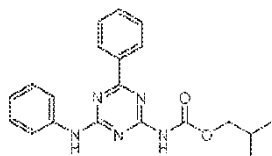
25 **Ejemplo 7, Preparación de compuestos de Fórmula I en los que R^1 y R^3 se consideran junto al átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O).** Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el Esquema 7 general, Procedimiento 1 o 2, tal como se indica a continuación.

Esquema 7



Ejemplo 7, etapa 3 (Procedimiento 1): Preparación de N²,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina. Se añadió una mezcla de 4-cloro-N,6-difenil-1,3,5-triazin-2-amina (4,0 g, 0,14 mol) y NH₃.H₂O (40 mL) en THF (12 mL) a un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mLx3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar lugar a N²,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa directamente sin ninguna purificación adicional.

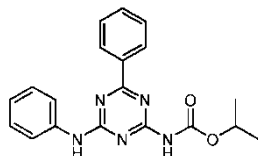
Preparación del compuesto 179 - Isobutil 4-fenil-6-(fenil-amino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato (Procedimiento 1, Etapa 4, reactivo 17). Se añadió piridina (60 mg, 0,76 mmol) gota a gota a una disolución de N²,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina (100 mg, 0,38 mmol) en DCM (4 mL) enfriada con un baño de hielo. La mezcla se agitó entonces a 0°C durante 15 min, y a continuación se añadió gota a gota isobutil carbonocloridato (63 mg, 0,46 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante un método estándar para dar lugar a isobutil 4-fenil-6-(fenil-amino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato.



RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,48 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,82 (br.s., 2H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,36 (br.s., 2H), 7,07 (br.s., 1H), 4,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 364,0 (M+H)⁺

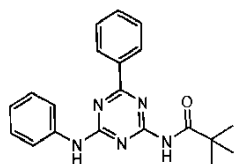
De forma similar se prepararon otros compuestos de un aspecto de la invención usando el Ejemplo 7, Procedimiento 1, etapa 4 de este ejemplo y el cloridato 17 apropiado.

Compuesto 160 - isopropil 4-fenil-6-(fenil-amino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato



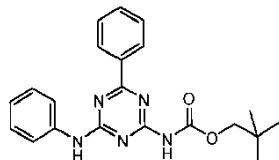
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,48 (br.s., 1H), 10,12 (br.s., 1H), 8,38 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,02 (br.s., 2H), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,33 (br.s., 2H), 7,04 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 350,1 (M+H)⁺

Compuesto 183 - N-(4-fenil-6-(fenil-amino)-1,3,5-triazin-2-il)pivalamida



RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,14 (br.s., 1H), 9,95 (br.s., 1H), 8,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 8,02 (br.s., 2H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,33 (br.s., 2H), 7,03 (br.s., 1H), 1,27 (s, 9H). LC-MS: m/z 348,0 (M+H) $^+$

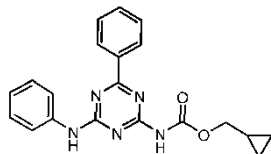
Compuesto 208 - Neopentil 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato



5

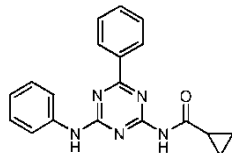
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,57 (br.s., 1H), 10,12 (br.s., 1H), 8,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,02 (br.s., 2H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 0,96 (s, 9H). LC-MS: m/z 378,0 (M+H) $^+$

Compuesto 232 - ciclopropilmetil 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato



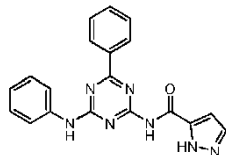
10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,46 (br.s., 1H), 10,12 (br.s., 1H), 8,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,02 (br.s., 2H), 7,70-7,54 (m, 3H), 7,31 (br.s., 2H), 7,02 (br.s., 1H), 4,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,88-0,85 (m, 1H), 0,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 362,0 (M+H) $^+$

Compuesto 233 - N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclopropanocarboxamida



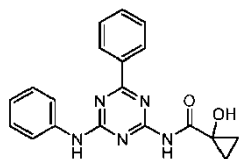
15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,89, (br.s., 1H), 10,13 (br.s., 1H), 8,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,97 (br.s., 2H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,32 (br.s., 2H), 7,04 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,32 (br.s., 1H), 0,90-0,84 (m., 4H). LC-MS: m/z 332,1 (M+H) $^+$

Compuesto 347 - N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

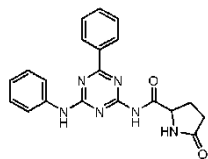


20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,75 (br.s., 2H), 7,72 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H). LC-MS: m/z 358,1 (M+H) $^+$

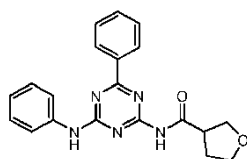
Compuesto 412 - 1-hidroxi-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclopropanocarboxamida



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,60-7,89 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,29 (br.s., 2H), 7,25 (br.s., 2H), 1,29 (q, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,06 (q, $J = 4,4$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 347,9 (M+H) $^+$

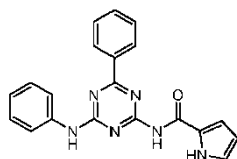
Compuesto 413 - 5-oxo-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida

RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 2,44-2,25 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H). LC-MS: m/z 375,2 (M+H) $^+$

5 **Compuesto 415 - N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)tetrahydrofuran-3-carboxamida**

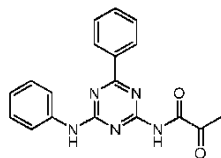
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,55-7,37 (m, 6H), 7,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,13-4,06 (m, 3H), 3,96 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,36 (q, $J = 7,26$ Hz, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H). LC-MS: m/z 362,2 (M+H) $^+$

- 10 **Preparación del Compuesto 414 - (4-fenil-6-fenilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-amida de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (Procedimiento 1, etapa 4 reactivo 18).** A una disolución de (4-amino-6-fenil-[1,3,5]-triazin-2-il)-fenilamina (210,6 mg, 0,8 mmol) en DCE (4 mL) se añadió Me_3Al (1 mL, 2,0 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó durante 50 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió éster metílico de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (50 mg, 0,4 mmol). Se agitó la mezcla durante 48 h a 80°C . La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar lugar a un residuo sin purificar, que se purificó mediante un método estándar para dar lugar a (4-fenil-6-fenil-amino-[1,3,5]triazin-2-il)-amida de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico.



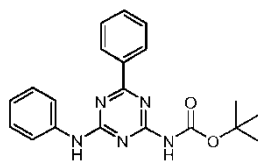
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,75 (br.s., 2H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,18 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H). LC-MS: m/z 357,0 (M+H) $^+$

- 20 De forma similar se prepararon otros compuestos de un aspecto de la invención usando el Ejemplo 7, Procedimiento 1, etapa 4 de este ejemplo, trimetilaluminio, y el éster **18** apropiado.

2-oxo-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)propanamida

- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,30 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,65-7,50 (m, 3H), 7,38 (br.s., 2H), 7,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,39 (br.s., 3H). LC-MS: m/z 334,2 (M+H) $^+$.

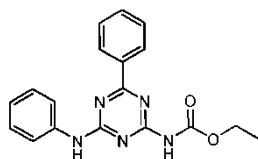
- 30 **Preparación del Compuesto 416 - Terc-butil 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato Ejemplo 7, (Procedimiento 2).** Una mezcla de 4-cloro-N,6-difenil-1,3,5-triazin-2-amina (141mg, 0,5 mmol), terc-butil carbamato (69,6 mg, 0,6mmol), $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (24 mg, 0,05 mmol), X-phos (67,3 mg, 0,1 mmol) y Cs_2CO_3 (326 mg, 1 mmol) en dioxano (5 mL) se purgó con N_2 durante 5 minutos. A continuación se calentó la mezcla a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante un método estándar para dar lugar a terc-butil 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato.



RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,24 (br.s., 1H), 10,07 (br.s., 1H), 8,38 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,99 (br.s., 2H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,31 (br.s., 2H), 7,04 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H). LC-MS: m/z 364,2 (M+H) $^+$.

- 5 De forma similar se prepararon otros compuestos de un aspecto de la invención usando el Ejemplo 7, Procedimiento 2 de este ejemplo y la amina **19** apropiada.

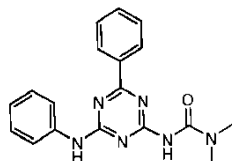
Compuesto 181 - etil 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato



RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,58, (br.s., 1H), 10,12 (br.s., 1H), 8,37 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,05, (br.s., 2H), 7,60-7,52 (m, 3H), 7,32 (br.s., 2H), 7,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 1H). LC-MS: m/z 336,2 (M+H) $^+$.

10

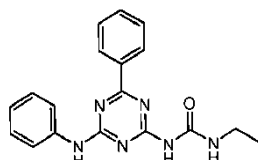
Compuesto 182 - 1,1-dimetil-3-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)urea



RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,59, (br.s., 1H), 9,35 (br.s., 1H), 8,34 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,97 (s, 6H). LC-MS: m/z 335,0 (M+H) $^+$

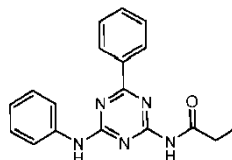
15

Compuesto 207- 1-etil-3-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)urea



RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,10, (br.s., 1H), 9,84 (br.s., 1H), 8,30 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,73 (br.s., 2H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,38 (br.s., 2H), 7,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,33 (br.s., 2H), 1,11 (br.s., 3H). LC-MS: m/z 335,2 (M+H) $^+$

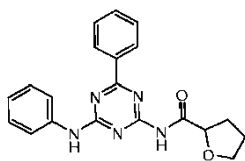
Compuesto 209 - N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)propionamida



20

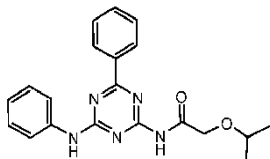
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,53, (br.s., 1H), 10,10 (br.s., 1H), 8,36 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,96 (br.s., 2H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,66-2,62 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS: m/z 320,2 (M+H) $^+$

Compuesto 243 - N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)tetrahidrofuran-2-carboxamida



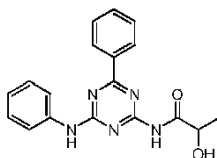
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,21, (br.s., 2H), 8,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 8,00 (br.s., 2H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,34 (br.s., 2H), 7,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,69 (br.s., 1H), 3,95-3,82 (m., 1H), 4,01-3,97 (m., 1H), 2,32-2,19 (m., 1H), 2,03-1,85 (m., 3H). LC-MS: m/z 362,0 (M+H) $^+$

5 **Compuesto 244 - 2-isopropoxi-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)acetamida**



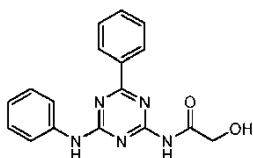
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,35 (br.s., 1H), 10,20 (br.s., 1H), 8,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,92 (br.s., 2H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,35 (br.s., 2H), 7,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,70-3,67 (m., 1H), 1,15 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 364,0 (M+H) $^+$

10 **Compuesto 324 - 2-hidroxi-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)propanamida**



RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,28, (br.s., 1H), 10,05, (br.s., 1H), 8,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,09 (br.s., 2H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,36 (br.s., 2H), 7,05 (br.s., 1H), 5,88 (br.s., 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 335,9 (M+H) $^+$

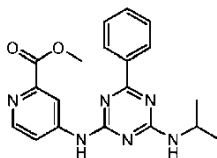
15 **Compuesto 348 - 2-hidroxi-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)acetamida**



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,74 (br.s., 2H), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,94 (s, 2H). LC-MS: m/z 322,1 (M+H) $^+$

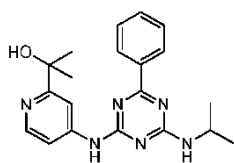
20 Se prepararon compuestos de Fórmula I adicionales según el Ejemplo 1, etapa 3, Procedimiento C usando el reactivo 4 apropiado como se indica a continuación:

Compuesto 450 - metil 4-((4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)amino)picolinato



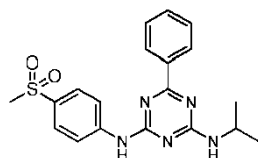
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,08-8,74 (d, 1 H), 8,49-8,43 (m, 3 H), 8,13-7,83 (m, 1 H), 7,56-7,48 (m, 3 H), 4,37-4,34 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 1,35-1,30 (m, 6 H). LC-MS: m/z 365,2 (M+H) $^+$

25 **Compuesto 451 - 2-(4-((4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)propan-2-ol**



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,48-8,23 (m, 4 H), 7,72-7,63 (m, 1 H), 7,56-7,44 (m, 3 H), 4,48-4,28 (m, 1 H), 1,57 (s, 6 H), 1,30 (d, 6 H). LC-MS: m/z 365,2 (M+H) $^+$

Compuesto 452 - N2-isopropil-N4-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

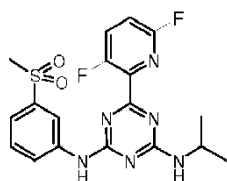


5

RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,41-8,31 (m, 2 H), 7,91-7,88 (m, 4 H), 7,63-7,45 (m, 4 H), 5,51-5,08 (m, 1 H), 4,48-4,19 (m, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 1,30 (d, 6 H). LC-MS: m/z 384,2 (M+H) $^+$

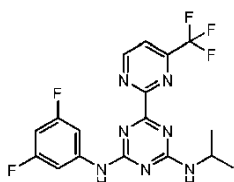
Se prepararon compuestos adicionales de Fórmula I según el Esquema 2 usando los reactivos apropiados como se indica a continuación:

10 Compuesto 453 - 6-(3,6-Difluoro-piridin-2-il)-N-isopropil-N'-(3-metanosulfonil-fenil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,90-8,40 (m, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 1,37-1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 421,2 (M+H) $^+$.

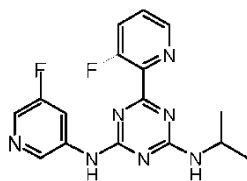
Compuesto 455 - N-(3,5-Difluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



15

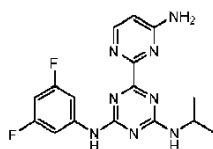
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,39-10,42 (m, 1H), 9,36-9,38 (m, 1H), 8,19-8,34 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 2H), 6,79-6,84 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 1,18-1,23 (m, 6H). LC-MS: m/z 412,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 456 - N-(5-Fluoro-piridin-3-il)-6-(3-fluoro-piridin-2-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



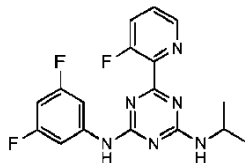
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,61-8,40 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 6H). LC-MS: m/z 344,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 458 - 6-(4-Amino-pirimidin-2-il)-N-(3,5-difluoro-fenil)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



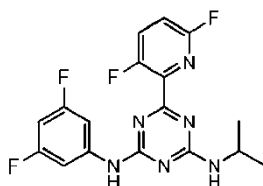
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ (s, 1H), 7,50-7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,58-6,67 (m, 2H), 4,23-4,55 (m, 1H), 1,25-1,34 (m, 6H). LC-MS: m/z 359,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 459 - N-(3,5-Difluoro-fenil)-6-(3-fluoro-piridin-2-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



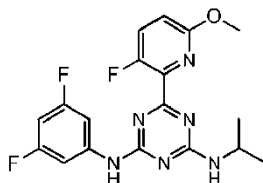
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,54-8,53 (d, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 6,60-6,53 (m, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 1,34-1,23 (m, 6H). LC-MS: m/z 361,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 460 - N-(3,5-Difluoro-fenil)-6-(3,6-difluoro-piridin-2-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



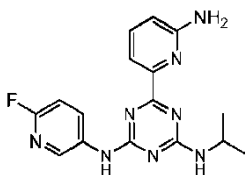
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,03-7,97 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 6H). LC-MS: m/z 379,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 461 - N-(3,5-Difluoro-fenil)-6-(3-fluoro-6-metoxi-piridin-2-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



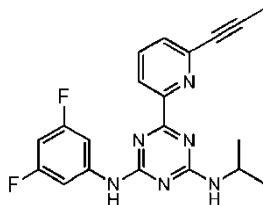
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 7,83-7,79 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,39-1,31 (m, 6H). LC-MS: m/z 391,3 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 462 - 6-(6-Amino-piridin-2-il)-N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



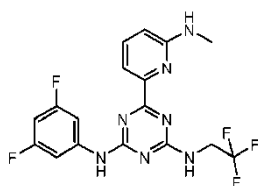
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,65-8,58 (m, 1H), 8,50-8,30 (m, 1H), 8,20-7,61 (m, 2H), 7,20-6,90 (m, 2H), 4,60-4,20 (m, 1H), 1,30 (d, 6H). LC-MS: m/z 340,9 (M+H) $^+$.

Compuesto 463 - N-(3,5-Difluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(6-prop-1-inil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



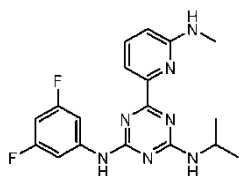
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,39-8,34 (m, 1H), 7,94-7,90 (t, 1H), 7,60-7,52 (m, 3H), 6,62-6,57 (m, 1H), 4,50-4,24 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,34-1,29 (m, 6H). LC-MS: m/z 380,9 (M+H) $^+$.

Compuesto 464 - N-(3,5-Difluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(6-metilamino-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



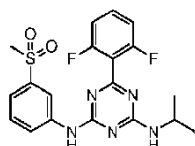
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 7,72-7,67 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 3H), 6,68-6,65 (d, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 4,36-4,16 (m, 2H), 2,98 (s, 3H). LC-MS: m/z 441,9 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 465 - N-(3,5-Difluoro-fenil)-6-(6-metilamino-piridin-2-il)-N'-(2,2,2-trifluoro-etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



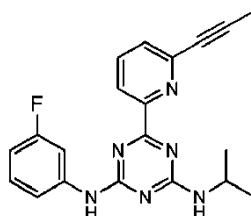
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,00-7,85 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,68-6,60 (m, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 3,14-3,12 (d, 3H), 1,33-1,28 (m, 6H). LC-MS: m/z 372,3 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 466- 6-(2,6-difluorofenil)-N2-isopropil-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



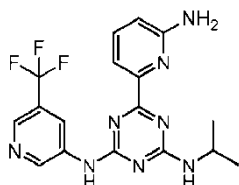
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,0-8,4 (m, 1,0H), 8,05-7,75 (m, 1H), 7,75-7,4 (m, 3 H), 7,15-7,05 (m, 2H), 4,45-4,1 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,3 (d, J=6,4, 6H). LC-MS: m/z 419,8 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 467- N-(3-Fluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(6-prop-1-inil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



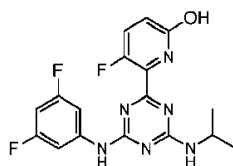
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,33-8,31 (m, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 6,78-6,76 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,33-1,28 (m, 6H). LC-MS: m/z 363,2 (M+H) $^+$.

20 **Compuesto 468 - 6-(6-Amino-piridin-2-il)-N-isopropil-N'-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



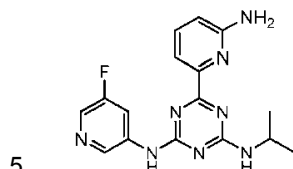
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,21 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,70-7,58 (m, 2H), 6,74-6,72 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 1,31-1,29 (d, J=8,0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 391,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 469 - 6-[4-(3,5-Difluoro-fenilamino)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-5-fluoro-piridin-2-ol



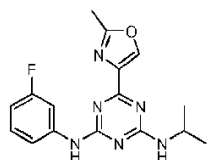
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 7,71-7,65 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 6,77-6,72 (m, 1H), 6,55-6,53(m, 1H), 4,40-4,18 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 6H). LC-MS: m/z 377,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 470 - 6-(6-Amino-piridin-2-il)-N-(5-fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



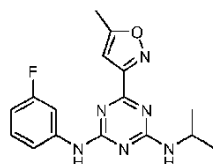
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,38-9,35 (m, 1H), 8,77-8,63 (m, 2H), 8,09-7,86 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 1,34 (dd, 6H). LC-MS: m/z 341,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 471- N-(3-Fluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(2-metil-oxazol-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



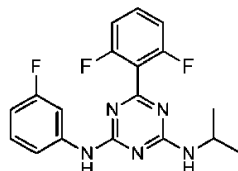
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,46-8,43 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 6,78-6,74 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 2,57 (s, H), 1,29 (dd, J = 13,2 Hz, 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 329,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 472-N-(3-Fluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(5-metil-isoxazol-3-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



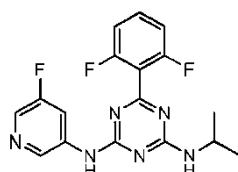
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 7,87-7,82 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 6,77-6,68 (m, 2H), 4,38-4,21 (m, 1H), 2,53 (s, H), 1,29 (dd, J = 10,8 Hz, 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 329,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 473 - 6-(2,6-Difluoro-fenil)-N-(3-fluoro-fenil)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

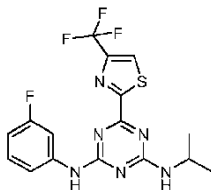


RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 6,98-6,97 (m, 1H), 6,69-6,54 (m, 3H), 6,28-6,23 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 0,49 (d, 6H). LC-MS: m/z 359 (M+H) $^+$.

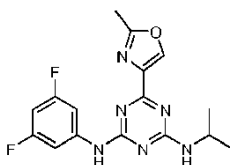
20 **Compuesto 474 - 6-(2,6-Difluoro-fenil)-N-(5-fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-(1,3,5)triazina-2,4-diamina**



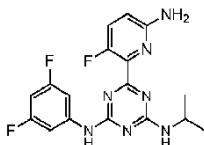
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,23-9,01 (m, 1H), 8,78-8,43 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 1,33 (d, 6H). LC-MS: m/z 361,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 475 - N-(3-Fluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(4-trifluorometil-thiazol-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

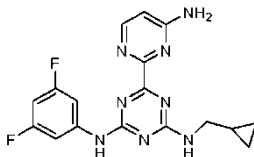
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,00-7,86 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 4,25-4,08 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 399,0 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 476 - N-(3,5-Difluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(2-metil-oxazol-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**

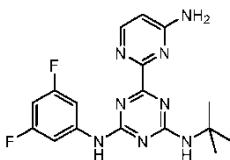
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67 (br, 1H), 7,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,77-6,72 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 9,6$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 347,1(M+H) $^+$.

Compuesto 477- 6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

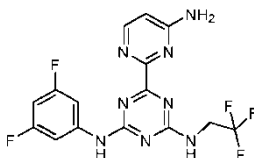
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 7,55-7,45 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,0-6,9 (m, 1H), 6,65-6,5 (m, 1H), 4,4-4,15 (m, 1H), 1,4-1,25 (m, 6H). LC-MS: m/z 376,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 478 - 6-(4-Amino-pirimidin-2-il)-N-ciclopropilmetil-N'-(3,5-difluoro-fenil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,26-8,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,532-7,490 (m, 2H), 6,66-6,57 (m, 2H), 3,43-3,23 (m, 2H), 1,16-1,18 (m, 1H), 0,58-0,51 (m, 2H), 0,34-0,29 (m, 2H). LC-MS: m/z 371,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 479 - 6-(4-Amino-pirimidin-2-il)-N-terc-butil-N'-(3,5-difluoro-fenil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

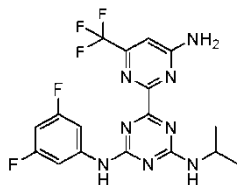
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,28-8,26 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,66-6,60 (m, 2H), 1,54 (s, 9H). LC-MS: m/z 373,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 480 - 6-(4-Amino-pirimidin-2-il)-N-(3,5-difluoro-fenil)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,29-8,26 (m, 1 H), 7,55-7,44 (m, 2H), 6,67-6,59 (m, 2H), 4,44-4,20 (m, 2H). LC-MS: m/z 399,2 (M+H) $^+$.

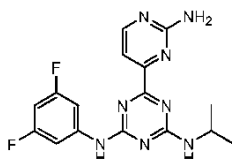
Compuesto 481 - 6-(4-amino-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-N 2 -(3,5-difluorofenil)-N 4 -isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

5



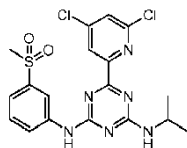
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,98 (s, 1H), 6,63-6,55 (m, 1H), 4,50-4,23 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,2 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 427,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 482 - 6-(2-Amino-pirimidin-4-il)-N-(3,5-difluoro-fenil)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



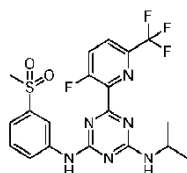
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,47-8,46 (m, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 4,26-4,22 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 6H). LC-MS: m/z 372,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 483 - 6-(4,6-dicloropiridin-2-il)-N 2 -isopropil-N 4 -(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



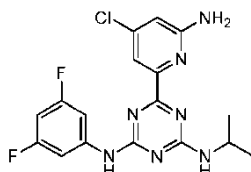
15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,40 (br, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,34-8,18 (m, 2 H), 7,99 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 4,23 (br, 1H), 3,18 (m, 3H), 1,20 (s, 6H). LC-MS: m/z 475,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 484- 6-(3-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N 2 -isopropil-N 4 -(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



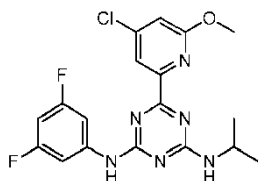
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,52 (s, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,79 (br, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,11 (d, 3H), 1,31-1,21 (m, 6H). LC-MS: m/z 471,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 485 - 6-(6-amino-4-cloropiridin-2-il)-N 2 -(3,5-difluorofenil)-N 4 -isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



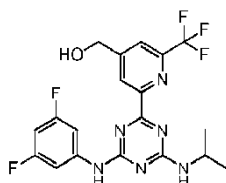
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 7,66 (s, 1H), 7,49-7,47 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,57-6,50 (m, 1H), 4,47-4,09 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 6H). LC-MS: m/z 392,1 (M+H) $^+$.

25 **Compuesto 486 - 6-(4-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-N 2 -(3,5-difluorofenil)-N 4 -isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



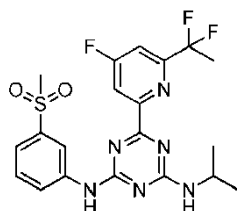
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,05 (s, 1H), 7,52 (br, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,58-6,52 (m, 1H), 4,40-4,21 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,31-1,29 (d, 6H). LC-MS: m/z 407,1 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 487 - (2-(4-((3,5-difluorofenil)amino)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)METANOL**



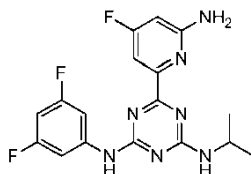
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,66 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54-7,52 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,60-6,54 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,47-4,22 (m, 1H), 1,33-1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 441,1 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 488 - 6-(6-(1,1-difluoroetil)-4-fluoropiridin-2-il)-N 2 -isopropil-N 4 -(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



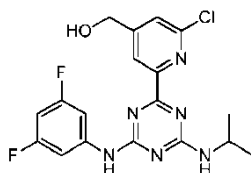
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,95 (m, 1H), 8,3(m, 1H), 7,75(m, 1H), 7,6-7,5 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,2-2,0 (m, 3H), 1,4-1,3 (m, 6H).

Compuesto 489 - 6-(6-amino-4-fluoropiridin-2-il)-N 2 -(3,5-difluorofenil)-N 4 -isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



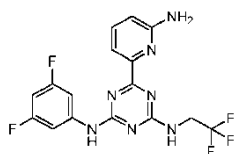
15 RMN de ^1H (DMSO) δ 10,15 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,7-7,5(m, 2H), 7,2 (m, 1H), 6,75 (m, 1H) 6,36 (m, 1H), 6,26 (m, 2H), 4,4-4,0 (m, 1H), 1,2 (m, 6H).

Compuesto 490 - (2-cloro-6-(4-((3,5-difluorofenil)amino)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-4-il)METANOL



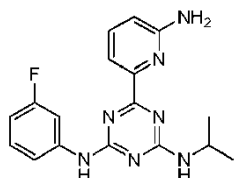
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 10,28-10,24 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16-7,88 (m, 1H), 7,71-7,54 (m, 2H), 7,54-7,53 (d, 1H), 6,80-6,72 (m, 1H), 5,63-5,60 (q, 2H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,33-4,05 (m, 1H), 1,21-1,19 (d, 6H). LC-MS: m/z 407,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 491 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N 2 -(3,5-difluorofenil)-N 4 -(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,10-8,07 (m, 1 H), 7,93-7,86 (m, 1 H), 7,54-7,41 (m, 2 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 6,69-6,65 (m, 1 H), 4,42-4,25 (m, 2 H). LC-MS: m/z 398,2 (M+H) $^+$.

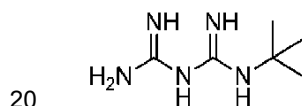
Compuesto 492 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(3-fluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,04-8,00 (m, 1 H), 7,83 (br, 2 H), 7,40-7,37 (m, 1 H), 7,33-7,28 (m, 1 H), 7,18-7,16 (m, 1 H), 6,79 (t, 1 H), 4,51-4,25 (m, 1 H), 1,29 (d, 6 H). LC-MS: m/z 340,2 (M+H) $^+$.

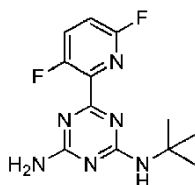
Compuesto 493 - 6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-N2-(terc-butil)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

10 Etapa 1: **Preparación de (E)-2-(terc-butil)-1-(diaminometil)guanidina.** A una mezcla de 1-fenil-2-cianoguanidina (10 g, 0,119 mol) en etanol/agua (176,5 mL/70,6 mL) se añadió $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (14,9 g, 0,059 mol), seguido de 2-metilpropan-2-amina (11,3 g, 0,155 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. A la mezcla se añadió agua (137 mL) y HCl ac. (59,5 mL en 100 mL de agua) a 25-30°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió Na_2S (47,6 g en 100 mL de agua) y se agitó durante otros 30 min. El CuS insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se enfrió a 10°C y se añadió una disolución acuosa de NaOH (27 g de NaOH en 100 mL de agua) gota a gota. La mezcla se extrajo con diclorometano (100 mLx3). La capa acuosa se concentró y al residuo se añadió diclorometano (200 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora, y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar lugar a (E)-2-(terc-butil)-1-(diaminometil)guanidina como un sólido marrón.



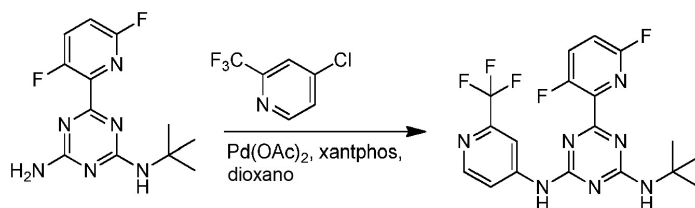
20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,32-1,37 (m, 9H).

25 Etapa 2: Preparación de **N2-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.** La mezcla de (E)-2-(terc-butil)-1-(diaminometil) guanidina (1,2 g, 7,6 mmol), metil 3,6-difluoropicolinato (1,3 g, 7,6 mol) y MeONa (0,9 g, 15,2 mol) en MeOH (25 mL) se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La TLC demostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (15 mL), se extrajo con EA (50 mL) 3 veces. La capa orgánica combinada se secó, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar lugar a N2-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina como un sólido blanco.

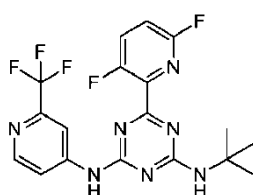


RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,5 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 5,4(B, 1H), 5,1-5,2 (br s, 2H), 4,4 (m, 9H).

30 Etapa 3: Preparación de **N2-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**

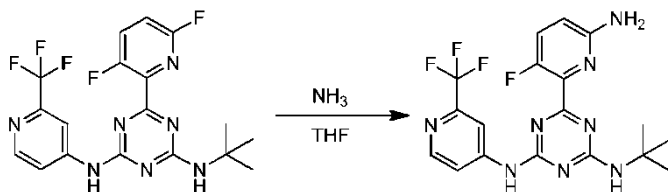


- 5 A la mezcla de N²-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (0,4 g, 1,4 mmol), 4-cloro-2-(trifluorometil)piridina (0,31 g, 1,7 mmol), Cs₂CO₃ (0,7 g, 2,1 mmol) y X-phos (0,048 g, 0,07 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió Pd(OAc)₂ en atmósfera de N₂. Se calentó la mezcla a 80 grados y se agitó durante 2 horas. La TLC demostró que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se añadió agua (10 mL), se extrajo con EA (100 mL) 3 veces. La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante un método estándar para dar lugar a N²-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

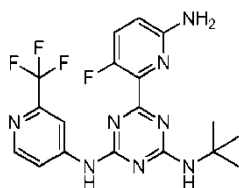


- 10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,6-8,4 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,5-7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 1,45 (m, 9H).

Etapa 4: Preparación de **6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-N²-(terc-butil)-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina - Compuesto 494**



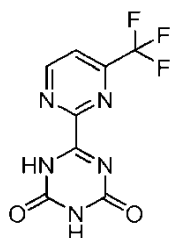
- 15 A la disolución de N²-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (300 mg, 0,7 mmol) y CuI (134 mg, 0,7mmol) en THF (5 mL) se añadió una disolución saturada de NH₃/EtOH (15 mL). La mezcla de reacción se agitó en un reactor sellado a 130 grados durante 10 horas. El LCMS demostró que la reacción se había completado. El disolvente fue eliminado y el residuo se purificó mediante un método estándar para dar lugar a 6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-N²-(terc-butil)-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.



- 20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,63 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,5-7,4(m, 1H), 6,75 (m, 1H), 1,5 (m, 9H).

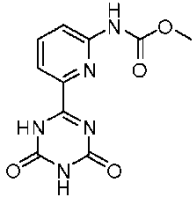
Según la estrategia general descrita en el Esquema 3, etapa 2, se prepararon los siguientes intermedios:

6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona



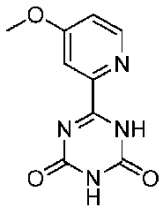
LCMS: m/z 260,1 (M+H)⁺.

Metil 6-(4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato



LCMS: m/z 264,2 (M+H)⁺.

6-(4-metoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona

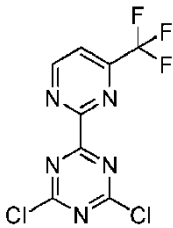


5

LCMS: m/z 221,1 (M+H)⁺.

Según la estrategia general descrita en el Esquema 3, etapa 3, se prepararon los siguientes intermedios:

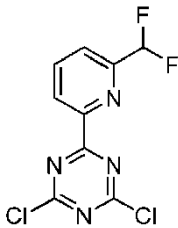
2,4-dicloro-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina.



10

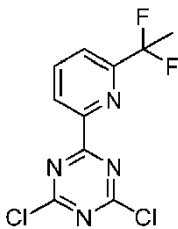
LCMS: m/z 296,0 (M+H)⁺.

2,4-Dicloro-6-(6-difluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina



LCMS: m/z 277,0 (M+H)⁺.

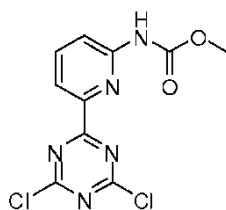
2,4-Dicloro-6-[6-(1,1-difluoroetil)-piridin-2-il]-[1,3,5]triazina



15

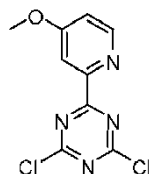
LCMS: m/z 290,9 (M+H)⁺.

Metil 6-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-piridin-2-ilcarbamato



LCMS: m/z 300,1 (M+H)⁺.

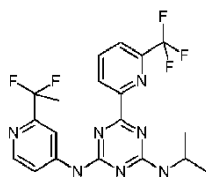
2,4-Dicloro-6-(4-metoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina



5 LCMS: m/z 257,1 (M+H)⁺.

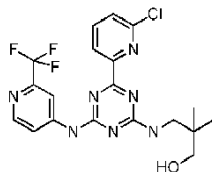
Según la estrategia general descrita en el Esquema 3, etapas 4-5, se prepararon los siguientes compuestos a partir de los reactivos e intermedios apropiados:

Compuesto 494 - N-[2-(1,1-Difluoro-etil)-piridin-4-il]-N'-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



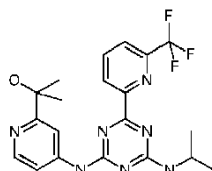
10 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,67 (s, 1H), 8,51-8,18 (m, 3H), 7,97-7,73 (m, 2H), 4,51-4,32 (m, 1H), 1,97 (t, J = 18,8 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 440,3 (M+H)⁺.

Compuesto 495 - 3-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2,2-dimetil-propan-1-ol



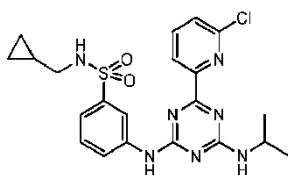
15 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,63-8,45 (m, 3H), 8,44-7,99 (m, 2H), 7,97-7,62 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,43 (s., 1H), 3,40 (s, 1H), 3,23 (s., 1H), 0,98 (d., J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 454,3 (M+H)⁺

Compuesto 496 - 2-[4-[4-Isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il]-propan-2-ol



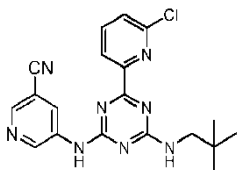
20 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,66 (s, 1H), 8,29-8,11 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 4,40-4,29 (m., 1H), 1,49 (s, 6H), 1,25 (d., J=6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 434,3 (M+H)⁺.

Compuesto 497 - 3-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-N-ciclopropilmetil-benzenesulfonamida



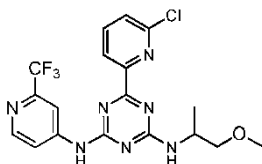
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,69-7,67 (m., 2H), 7,58 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,78-2,76 (d., J = 6,8 Hz, 2H), 1,36-1,28 (d, J = 10 Hz, 6H), 0,87-0,81 (m, 1H), 0,43-0,38 (m, 2H), 0,10-0,07 (m, 2H). LC-MS: m/z 474,3 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 498 - 5-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-(2,2-dimetil-propilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-nicotinonitrilo**



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,01-8,94 (m, 2H), 8,53-8,41 (m, 2H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,00 (s, 9 H). LC-MS: m/z 395,2 (M+H) $^+$.

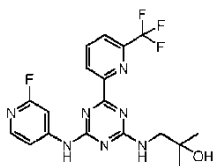
10 **Compuesto 499 - 6-(6-cloro-piridin-2-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-N-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,62-8,43 (m, 3H), 8,25-8,61 (m, 3H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,32-1,26 (s, 3 H). LC-MS: m/z 440,3 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 500 - 1-[4-(2-Fluoro-piridin-4-ilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol**

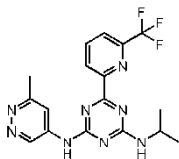
Usando el procedimiento estándar descrito anteriormente, cambiando el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se obtuvo el compuesto del título.



20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,79-8,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,37-8,43 (m, 1H), 8,20-8,24 (m, 2H), 7,56-7,72 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,36 (s, 6H). LC-MS: m/z 424,2 (M+H) $^+$.

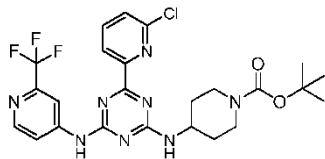
Compuesto 501 - N-Isopropil-N'-(6-metil-piridazin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Usando el procedimiento estándar descrito anteriormente, cambiando el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se obtuvo el compuesto del título.

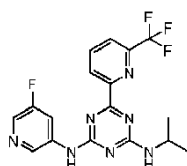


25 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,30-8,85 (m, 2 H), 8,78-8,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,29-8,28 (m, 1H), 8,07-8,15 (m, 1H), 4,36-4,55 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,38-1,41 (m, 6H). LC-MS: m/z 391,2 (M+H) $^+$.

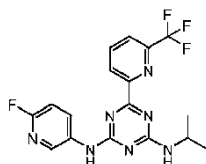
Compuesto 502 - Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-

[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico

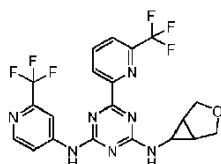
5 RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ 8,51-8,55 (m, 2H), 8,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,28-7,33 (m., 1H), 5,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,95-4,11 (m, 3H), 2,88-2,93 (m., 2H), 2,02 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,41-1,51 (m, 11 H). LC-MS: m/z 552,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 503 - N-(5-Fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

RMN de ^1H ($\text{METANOL-}d_4$) δ 8,66-8,62 (m, 2H), 8,54 (br, 1H), 8,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 4,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 394,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 N-(6-Fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

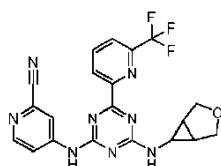
RMN de ^1H ($\text{METANOL-}d_4$) δ 8,53-8,50 (m, 2H), 8,46-8,24 (m, 1H), 8,07 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 394,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Compuesto 504 - N-(3-Oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

RMN de ^1H ($\text{METANOL-}d_4$) δ 8,60 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2,0, 1H) 8,53 (dd, $J = 5,6$ Hz, 1,6, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26-8,21 (m, 2H), 8,01-7,97 (m, 1H), 4,10 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,80-2,77 (m, 1H), 2,06 (s, 2H). LC-MS: m/z 484,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

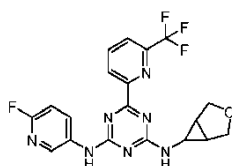
20 Compuesto 505 - 4-[4-(3-Oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridina-2-carbonitrilo

Usando el procedimiento estándar descrito anteriormente, cambiando el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se obtuvo el compuesto del título.



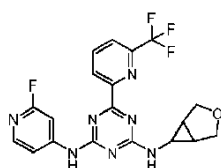
25 RMN de ^1H ($\text{METANOL-}d_4$) δ 8,69-8,51 (m, 3H), 8,24-8,20 (m, 1H), 8,09-7,98 (m, 2H), 4,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). 2,75 (s, 1H), 2,02 (s, 2H). LC-MS: m/z 441,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 506 - N-(6-Fluoro-piridin-3-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



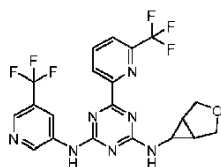
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,69-8,61 (m, 2H), 8,38 (br, 1H), 8,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,4$ Hz, 2,4, 1H), 4,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,64 (s, 1H), 1,94 (s, 1H). LC-MS: m/z 433,9 (M+H) $^+$.

5 ***N*-(2-Fluoro-piridin-4-il)-*N'*-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,68-8,66 (m, 1H), 8,24-7,97 (m, 4H), 7,50 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H). LC-MS: m/z 433,9 (M+H) $^+$.

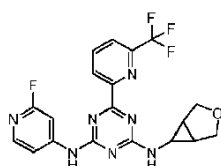
10 **Compuesto 507 - *N*-(3-Oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-*N'*-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,38 (br, 1H), 8,82-8,42 (m, 4H), 8,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,15 (s, 2H). LC-MS: m/z 484,3 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 508 - *N*-(2-Fluoro-piridin-4-il)-*N'*-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**

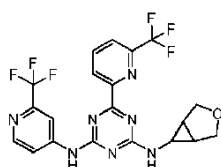
Usando el procedimiento estándar descrito anteriormente, cambiando el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se obtuvo el compuesto del título.



20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,48-8,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,97-8,15 (m, 3 H), 7,79-7,96 (m, 1 H), 7,48-7,54 (m, 1 H), 4,13-4,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 3,83-3,85 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 2,78 (s, 1 H), 2,07-2,10 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 400,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 509 - *N*-(3-Oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-*N'*-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

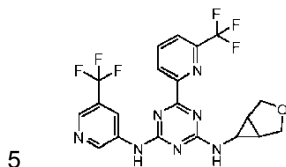
25 Usando el procedimiento estándar descrito anteriormente, cambiando el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se obtuvo el compuesto del título.



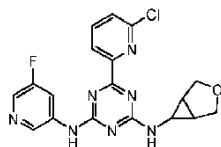
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,47-8,66 (m, 2 H), 8,07-8,28 (m, 3 H), 7,76-7,78 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4,06-4,14 (m, 2 H), 3,80-3,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 2,82 (s, 1 H), 2,04-2,16 (m, 2 H). LC-MS: m/z 450,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 510 - N-(3-Oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-N'-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

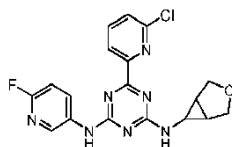
Usando el procedimiento estándar descrito anteriormente, cambiando el t-BuONa por Cs₂CO₃, se obtuvo el compuesto del título.



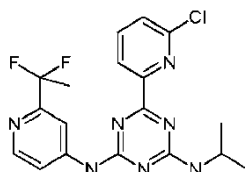
RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 9,05-9,20 (m, 1 H), 8,36-8,45 (m, 3 H), 7,96-7,97 (m, 1 H), 7,57-7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,04-4,06 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 3,75-3,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 2,78 (s, 1 H), 1,94 (s, 2 H). LC-MS: m/z 450,2 (M+H)⁺.

Compuesto 511 - 6-(6-cloro-piridin-2-il)-N-(5-fluoro-piridin-3-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

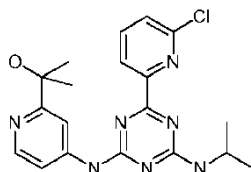
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,50-10,60 (m, 1H), 8,79-8,91 (m, 1H), 8,43-8,48 (m, 2H), 8,19-8,29 (m., 2H), 8,05-8,11 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 2H), 3,68-3,70 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 1,95 (s, 2 H). LC-MS: m/z 400,2 (M+H)⁺.

Compuesto 512 - 6-(6-cloro-piridin-2-il)-N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,36 (br, 1H), 8,76-8,93 (m, 1H), 8,30-8,43 (m, 3H), 8,04-8,10 (m., 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 2,09 (s, 2 H). LC-MS: m/z 400,2 (M+H)⁺.

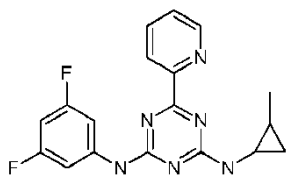
Compuesto 513 - 6-(6-cloro-piridin-2-il)-N-[2-(1,1-difluoro-etil)-piridin-4-il]-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,51-8,14 (m, 3H), 7,96-7,59 (m, 3H), 4,52-4,26 (m, 1H), 1,97 (t, J = 18,8 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 406,3 (M+H)⁺.

Compuesto 514 - 2-[4-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il]-propan-2-ol

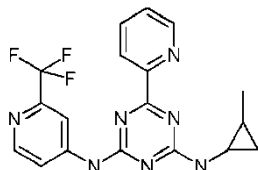
RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,48-8,30 (m, 3H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,77-7,61 (m, 2H), 4,51-4,37 (m, 1H), 1,57 (s., 6H), 1,30 (d., J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 400,3 (M+H)⁺.

Compuesto 515 - N-(3,5-Difluoro-fenil)-N'-(2-metil-ciclopropil)-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



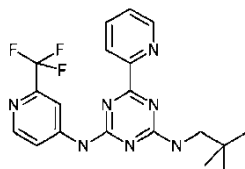
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,48 (m, 2H), 8,08-7,57 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 2,27-2,57 (m, 1H), 1,20 (s., 3H), 0,99-0,75 (m, 2H), 0,64-0,51 (s, H). LC-MS: m/z 455,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 516 - N-(2-Metil-ciclopropil)-6-piridin-2-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



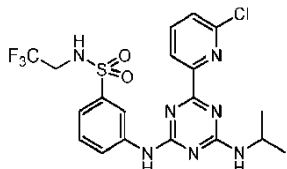
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,73-7,98 (m, 6H), 7,61-7,58 (m, 1H), 2,79-2,54 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,85-0,81 (m., 1H), 0,71-0,67 (m, 2H). LC-MS: m/z 388,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 517 - N-(2,2-Dimetil-propil)-6-piridin-2-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



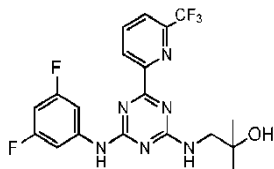
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,75-8,49 (m, 4H), 8,03-7,76 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 0,99 (s., 9H). LC-MS: m/z 404,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 518 - 3-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzenesulfonamida



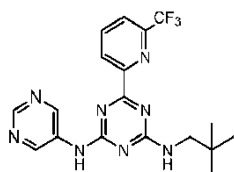
15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,70-8,40 (m, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 8,30-8,11 (m, 1H), 8,09-8,01 (m., 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1 H), 3,72-3,62 (m, 2H), 1,23-1,20 (d, J = 12 Hz, 6H). LC-MS: m/z 501,8 (M+H) $^+$.

Compuesto 520 - 1-[4-(3,5-Difluoro-fenilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-propan-2-ol



20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,66-8,68 (m, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 7,51-7,57 (m., 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 3,56-3,61 (d, J = 20 Hz, 2 H), 1,29 (s, 6 H). LC-MS: m/z 441,2 (M+H) $^+$.

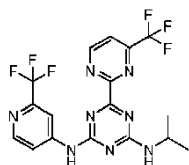
Compuesto 521 - N-(2,2-Dimetil-propil)-N'-pyrimidin-5-il-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,28-9,31 (m, 2H), 8,79-8,82 (m, 1H), 8,67-8,69 (m, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 1,01 (s, 9H). LC-MS: m/z 405,3 (M+H) $^+$.

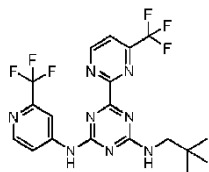
5 **Compuesto 522 - N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**

Usando el procedimiento estándar descrito anteriormente, cambiando el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se obtuvo el compuesto del título.



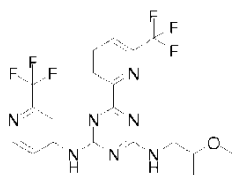
10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 10,63-10,81-10,95 (m, 1H), 9,36-9,39 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,08-8,56 (m, 3H), 7,84-7,85 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 1,20-1,24 (m, 6H). LC-MS: m/z 444,8 (M+H) $^+$. **Compuesto 523 - N2-neopentil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**

Usando el procedimiento estándar descrito anteriormente, cambiando el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se obtuvo el compuesto del título.



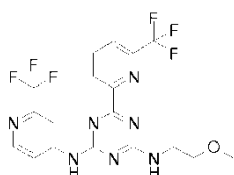
15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 10,70-10,95 (m, 1H), 9,23 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,36-8,76 (m, 3H), 7,64-7,66 (m, 1H), 3,29-3,35 (m, 2H), 0,90-1,0,95 (m, 9H). LC-MS: m/z 473,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 524 - N-(2-metoxi-propil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

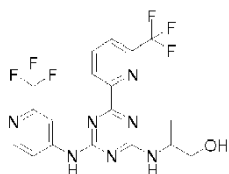


20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,75-8,77 (m, 1H), 8,66-8,67 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,36-8,38 (m, 1H), 8,1,7-8,18 (m, 1H), 7,91-7,92 (m., 1H), 3,52-3,80 (m, 3H), 3,45 (s., 3H), 1,27-1,255 (d., J = 6,0 Hz, 2H). LC-MS: m/z 474,2 (M+H) $^+$.

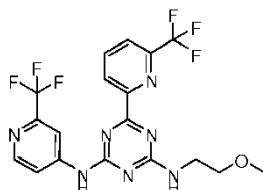
25 **Compuesto 526 - N-(2-metoxi-1-metil-etil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



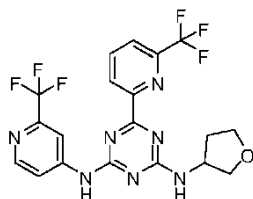
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,69-8,67 (m, 1H), 8,61-8,29 (m, 2H), 8,22-7,87 (m, 3H), 4,62-4,37 (m, 1H), 3,57-3,46 (m., 2H), 3,31 (s, 3H), 1,33-1,30 (m, 3H). LC-MS: m/z 473,9 (M+H) $^+$.

Compuesto 527 - 2-[4-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]propan-1-ol

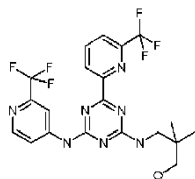
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,73-8,48 (m, 3H), 8,23-7,92 (m, 3H), 4,62-4,29 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 2H), 1,335-1,319 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 459,9 (M+H) $^+$.

Compuesto 528 - N-(3-metoxi-propil)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

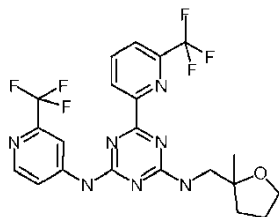
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67-8,69 (m, 1 H), 8,50-8,61 (m, 2 H), 8,19-8,23 (m, 1 H), 7,93-7,99 (m, 2 H), 3,61-3,69 (m, 2 H), 3,54-3,56 (m, 2 H), 3,30-3,37 (m, 1 H), 1,93-1,99 (m, 2 H). LC-MS: m/z 474,3 (M+H) $^+$.

Compuestos 529 - N-(tetrahidro-furan-3-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

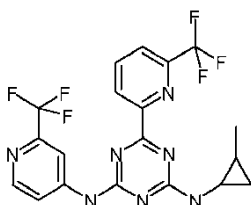
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,66-8,68 (m, 1H), 8,62-8,66 (m, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,99-4,05 (m, 2H), 3,79-3,82 (m, 2H), 2,04-2,39 (m, 2H). LC-MS: m/z 472,3 (M+H) $^+$.

Compuestos 530 - 2,2-Dimetil-3-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]propan-1-ol

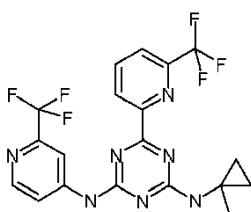
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,74-8,70 (m, 1H), 8,67-8,52 (m, 2H), 8,29-7,90 (m, 3H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,34-3,33 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 1,03-0,92 (m, 6 H). LC-MS: m/z 488,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 531 - N-(2-Metil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

25 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,24 (m, 3H), 8,23-7,84 (m, 3H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,78-3,58 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,31 (s, 3H). LC-MS: m/z 500,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 532 - N-(2-Metil-ciclopropil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

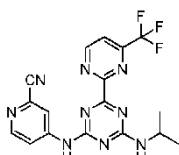
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70-8,19 (m, 3H), 8,06-7,98 (m, 3H), 2,67-2,64 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 3H), 1,21-0,98 (m., 1H), 0,88-0,80 (m, 1H), 0,62-0,51 (m, 1H). LC-MS: m/z 456,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 533 - N-(1-Metil-ciclopropil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

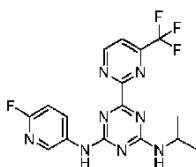
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,85-8,65 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,96-7,82 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 0,93-0,90 (m, 2H), 0,85-0,82 (m, 2 H). LC-MS: m/z 456,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 534 - 4-[4-Isopropilamino-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-carbonitrilo

Usando el procedimiento estándar descrito anteriormente, cambiando el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se obtuvo el compuesto del título.



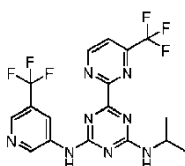
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,33-9,31 (m, 1H), 8,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 7,2 Hz, 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,96-7,95 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 1,32 (dd, J = 12 Hz, 6,0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 402,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 535 - N-(6-Fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,30 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 1,28 (dd, J = 10,8 Hz, 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 395,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 536 - N-Isopropil-N'-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

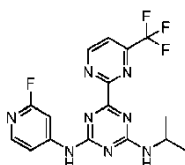
25 Usando el procedimiento estándar descrito anteriormente, cambiando el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se obtuvo el compuesto del título.



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,31-9,33 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 8,98-9,11 (m, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,06-8,07 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 4,26-4,63 (m, 2 H), 1,28-1,34 (m, 6 H). LC-MS: m/z 445,3 (M+H) $^+$.

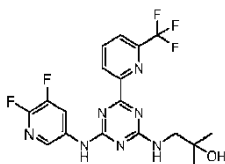
5 **Compuesto 537** - *N*-(2-Fluoro-piridin-4-il)-*N'*-isopropil-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Usando el procedimiento estándar descrito anteriormente, cambiando el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se obtuvo el compuesto del título.



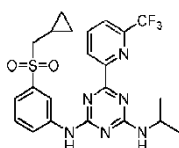
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 9,41-9,42 (m, 1 H), 8,14-8,20 (m, 2 H), 7,59-7,82 (m, 1 H), 4,35-4,38 (m, 2 H), 1,32-1,41 (m, 6 H). LC-MS: m/z 395,2 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 539** - 1-(4-(5,6-difluoropiridin-3-ilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



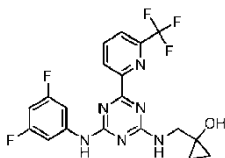
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,61-8,75 (m, 1H), 8,01-8,43 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 1,21 (s, 6H). LC-MS: m/z 442,2 (M+H) $^+$.

20 **Compuesto 540** - 1-[4-(6-Fluoro-5-metil-piridin-3-ilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol



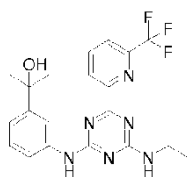
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,94 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,35 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65-7,86 (m, 3H), 4,41-4,48 (m, 1H), 3,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,98-1,06 (m, 1H), 0,53-0,57 (m, 2H), 0,17-0,21 (m, 2H). LC-MS: m/z 493,1 (M+H) $^+$.

25 **Compuesto 541** - 1-[[4-(3,5-Difluoro-fenilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-metil]-ciclopropanol



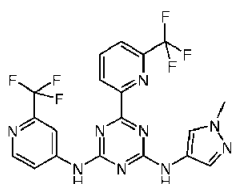
25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,628-8,543 (m, 1H), 8,336-8,281 (m, 1H), 8,107-8,088 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,788-7,767 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,842-6,797 (m, 1H), 5,503-5,428 (d, $J = 30$ Hz, 1H), 3,629-3,567 (m, 2H), 0,666-0,584 (m, 2H). LC-MS: m/z 439,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 542 - 2-{3-[4-Isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-fenil}-propan-2-ol



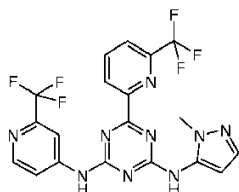
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,82-8,79 (m, 1H), 8,77-8,75 (m, 1H), 8,48-8,42 (m, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 3H), 4,43-4,26 (m, 1H), 1,656-1,573 (d, $J = 33,2$ Hz, 3H), 1,288-1,188 (d, $J=40$ Hz 3H). LC-MS: m/z 433,1 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 543** - *N*-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-*N'*-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



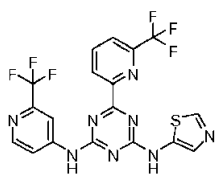
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,69 (m, 1H), 8,58-8,31 (m, 4H), 8,19-7,99 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 1H), 3,92 (s, 3H). LC-MS: m/z 481,37 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 544** - *N*-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-*N'*-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



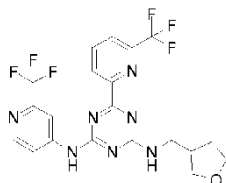
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,75-8,32 (m, 4H), 8,25-8,00 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,83 (s, 3 H). LC-MS: m/z 482,3 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 546** - *N*2-(tiazol-5-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



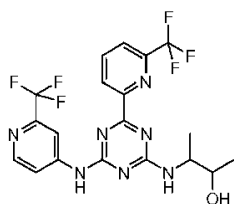
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,7-8,9 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,35-8,55 (m, 1H), 8,05-8,3 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 7,75 (m, 1H). LC-MS: m/z 485,2 (M+H) $^+$.

20 **Compuesto 547** - *N*-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-*N'*-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



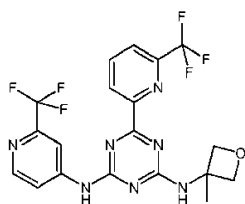
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,78-8,76 (d, $J = 8$ Hz 1H), 8,70-8,68 (d, $J = 5,6$ Hz 1H), 8,53-8,52 (m, 1H), 8,43-8,37 (m, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,92-7,91 (m, 1H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,86-3,85 (m, 1H), 3,78-3,77 (m, 3H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,77-1,75 (m, 1H). LC-MS: m/z 486,2 (M+H) $^+$.

25 **Compuesto 548** - 3-[4-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-butan-2-ol



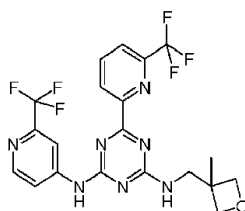
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,60-8,40 (m, 3H), 8,13-7,80 (m, 3H), 4,32-4,05 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 1,23-1,12 (m, 6H). LC-MS: m/z 474,3 (M+H) $^+$

5 **Compuesto 549** - *N*-(3-Metil-oxetan-3-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-*N'*-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



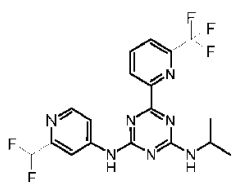
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,54 (m, 1H), 8,49-8,52 (m, 2H), 8,25-8,21 (m, 1H), 8,14-7,89 (m, 2H), 4,65-4,64 (m, 2H), 1,85 (s, 3 H). LC-MS: m/z 472,3 (M+H) $^+$

10 **Compuesto 550** - *N*-(3-Metil-oxetan-3-ilmetil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-*N'*-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



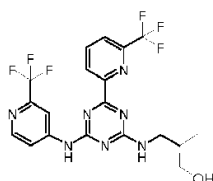
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,52 (m, 3H), 8,26-7,99 (m, 3H), 4,74-4,67 (m, 2H), 4,45-4,42 (m, 2H), 3,87-3,82 (m, 2H), 1,43 (s, 3 H). LC-MS: m/z 486,3 (M+H) $^+$

15 **Compuesto 551** - *N*-(2-Difluorometil-piridin-4-il)-*N'*-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,68 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,23-7,78 (m, 3H), 6,84-6,56 (m., 1H), 4,31 (m, 1H), 1,36-1,34 (d, J = 8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 426,2 (M+H) $^+$

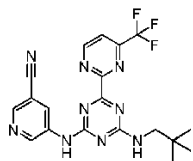
20 **Compuesto 552** - 2-Metil-3-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-propan-1-ol



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,69 (m, 1H), 8,56-8,49 (m, 2H), 8,28-7,96 (m, 3H), 4,64-3,29 (m, 4H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,04-0,998 (m, 3 H). LC-MS: m/z 474,2 (M+H) $^+$

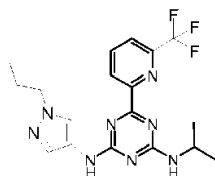
25 **Compuesto 554** - 5-[4-(2,2-Dimetil-propilamino)-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-nicotinonitrilo

Usando el procedimiento estándar descrito anteriormente, cambiando el t-BuONa por Cs₂CO₃, se obtuvo el compuesto del título.



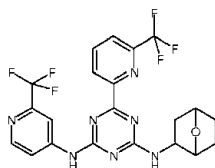
5 RMN de ¹H (MeOH-d₄) δ 9,42-9,46 (m, 1H), 8,73-9,25 (m, 3H), 8,21-8,26 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 2H), 1,00-1,07 (m, 9H). LC-MS: m/z 430,3 (M+H)⁺.

Compuesto 555 - *N*-Isopropil-*N'*-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



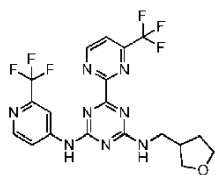
10 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,67-8,65 (m, 1H), 8,30-7,98 (m, 3H), 7,70-7,60 (m, 1H), 4,50-4,20 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 6H), 0,96-0,93 (t, 3H). LC-MS: m/z 407,3 (M+H)⁺

Compuesto 556 - *N*-(7-Oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-*N'*-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



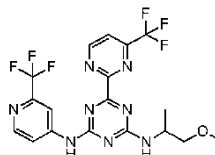
15 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,71-8,48 (m, 3H), 8,24-7,93 (m, 3H), 4,87-4,86 (m, 1H), 4,70-4,605 (m, 1H), 4,43-4,18 (m, 1H), 2,35-1,99 (m, 2 H), 1,78-1,23 (m, 4 H). LC-MS: m/z 498,2 (M+H)⁺

Compuesto 557-*N*²-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-*N*₄-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



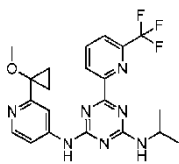
20 RMN de ¹H (MeOH-d₄) δ 9,36-9,42 (m, 1H), 8,50-8,69 (m, 2H), 8,20-8,21 (m, 1H), 7,93-8,13 (m, 1H), 3,64-3,98 (m, 6H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,12-2,27 (m, 1H), 1,73-1,81 (m, 1H). LC-MS: m/z 487,3 (M+H)⁺.

Compuesto 558 - *N*²-(1-metoxipropan-2-il)-*N*₄-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



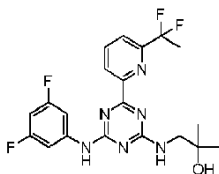
25 RMN de ¹H (MeOH-d₄) δ 9,31 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,30-8,66 (m, 2H), 7,87-8,21 (m, 2H), 4,36-4,67 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,28-1,34 (m, 3H). LC-MS: m/z 475,3 (M+H)⁺.

Compuesto 559 - *N*-Isopropil-*N'*-[2-(1-metoxi-ciclopropil)-piridin-4-il]-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



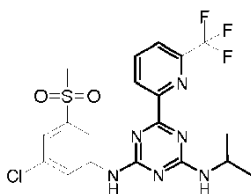
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,69-8,71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,18-8,31 (m, 3 H), 7,93-7,98 (m, 1,3 H), 7,58-7,59 (d, J = 3,6 Hz, 0,7 H), 4,34-4,62 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 1,33-1,34 (d, J = 6 Hz, 1 H), 1,23-1,28 (m, 4 H). LC-MS: m/z 446,2 (M+H) $^+$

5 **Compuesto 560** - 1-[4-[6-(1,1-Difluoro-etil)-piridin-2-il]-6-(3,5-difluoro-fenilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol



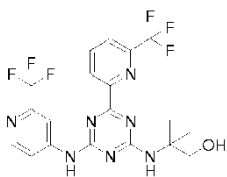
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,65-8,88 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,30-8,35 (d, J = 20 Hz, 1 H), 8,10-8,12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,50-7,58 (m, 2 H), 6,86-6,90 (m, 1 H), 3,58-3,64 (d, J = 24 Hz, 1 H), 2,13-2,25 (m, 3 H), 1,35-1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 437,1 (M+H) $^+$

15 **Compuesto 561** - N-(3-cloro-5-metanosulfonil-fenil)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



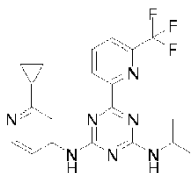
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70-8,67 (m, 2H), 8,24-8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,58-7,55 (s., 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,33-1,31 (d, J=6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 487,2 (M+H) $^+$

20 **Compuesto 562** - 2-Metil-2-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-propan-1-ol



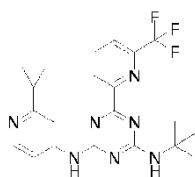
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70-8,68 (d, J = 8 Hz 1H), 8,64-7,88 (m, 5H), 8,53-8,52 (m, 1H), 3,83(s, 3H), 1,523-1,496 (d, J = 10,8 Hz 6H). LC-MS: m/z 474,3 (M+H) $^+$.

25 **Compuesto 563** - N-(2-ciclopropil piridin-4-il)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



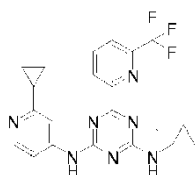
25 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,78-8,76 (m, 1H), 8,48-8,35 (m, 2H), 8,17-8,06 (m, 3H), 4,39-4,36 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 8H), 1,21-1,19 (m, 2H). LC-MS: m/z 416,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 564 - N-terc-Butil-N'-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



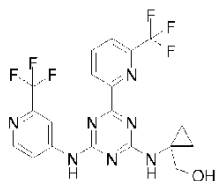
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,68-8,66 (m, 1H), 8,21-8,19 (m, 2H), 7,98-7,64(m, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,11-1,01 (m, 4H). LC-MS: m/z 430,1 (M+H) $^+$.

- 5 **Compuesto 565 - N-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-N'-(1-metil-ciclopropil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



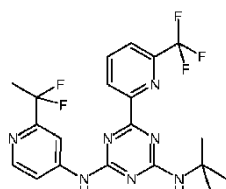
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,69-8,67 (m, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 8,01-7,86 (m, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,57-1,56 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,94-0,90 (m, 2H), 0,87-0,85 (m, 2H). LC-MS: m/z 428,1 (M+H) $^+$.

- 10 **Compuesto 566 - {1-[4-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-ciclopropil}-METANOL**



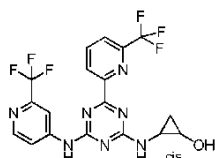
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,74-8,69 (m, 2H), 8,52-8,48 (m, 1H), 8,25-7,58 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 1,02-0,95 (m, 4H). LC-MS: m/z 494,2 (M+H) $^+$.

- 15 **Compuesto 567-N-terc-Butil-N'-[2-(1,1-difluoro-etil)-piridin-4-il]-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



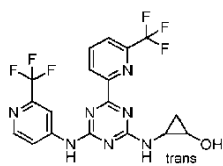
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,44 (m, 3H), 8,25-7,77 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 3H), 1,58 (s, 9 H). LC-MS: m/z 454,1 (M+H) $^+$.

- 20 **Compuesto 568 - 2-[4-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-ciclopropanol**



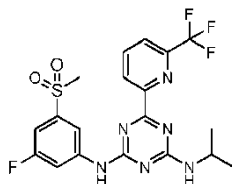
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,31-8,90 (m, 3H), 8,15-8,30 (m, 2H), 7,93-8,05 (m, 1H), 3,43-3,55 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 0,89-0,99 (m, 1H). LC-MS: m/z 458,2 (M+H) $^+$.

- 25 **Compuesto 569 - 2-[4-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-ciclopropanol**



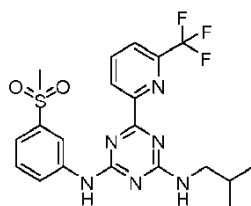
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,35-8,90 (m, 3H), 8,13-8,34 (m, 2H), 7,97-8,05 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 2,72-3,01 (m, 1H), 1,08-1,25 (m, 1H), 0,90-0,99 (m, 1H). LC-MS: m/z 458,2 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 570 - N2-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-N4-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



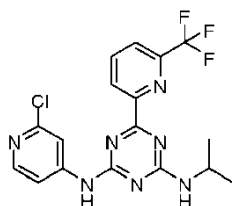
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70-8,62 (m, 2 H), 8,21-7,84 (m, 3 H), 7,35-7,33 (m, 1 H), 4,34-4,31 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 1,31 (dd, 6 H). LC-MS: m/z 470,0 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 571 - N2-isobutil-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



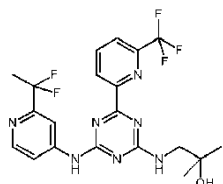
RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,7-8,9 (m, 2 H), 8,3-8,5 (m, 1 H), 8,0-8,2 (m, 1 H), 7,6-7,86 (m, 3 H), 3,5 (m, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 1,0-1,1 (d, J = 16 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 467,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 572 - N2-(2-cloropiridin-4-il)-N4-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



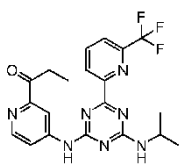
15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,2-10,5 (m, 1,0H), 8,85-8,65 (m, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 8,25-8,45 (m, 3 H), 8,1 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 4,1-4,4 (m, 1 H), 1,2 (d, J = 6,4 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 410,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 573 - 1-[4-[2-(1,1-Difluoro-etil)-piridin-4-ilamino]-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol



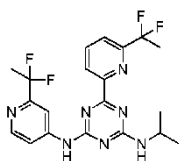
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,42 (m, 3H), 8,24-7,74 (m, 3H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 3H), 2,34-1,91 (m, 4H), 1,30-1,29 (m, 6 H). LC-MS: m/z 492,1 (M + Na) $^+$.

Compuesto 574-1-[4-[4-Isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il]-propan-1-ona



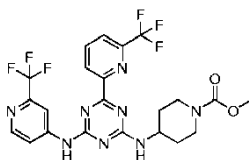
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,69 (s, 0,7 H), 8,63-8,64 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,38-8,40 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 9,2$ Hz, 1 H), 8,13-8,18 (q, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,78-8,03 (m, 2 H), 4,22-4,36 (m, 1 H), 3,12-3,16 (m, 2 H), 1,25-1,29 (m, 6 H), 1,11-1,14 (m, 3 H). LC-MS: m/z 375,1 (M+H) $^+$.

- 5 **Compuesto 576** - 6-[6-(1,1-Difluoro-etil)-piridin-2-il]-N-[2-(1,1-difluoro-etil)-piridin-4-il]-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



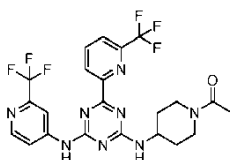
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,78-8,80 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8,69-8,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 8,26-8,53 (m, 1 H), 8,05-8,19 (m, 2 H), 4,39-4,60 (m, 1 H), 2,10-2,24 (m, 6 H), 1,40-1,46 (m, 6 H). LC-MS: m/z 436,3 (M+H) $^+$.

- 10 **Compuesto 577** - Éster metílico de ácido 4-[4-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidine-1-carboxílico



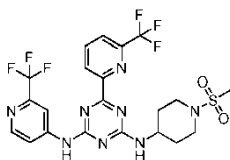
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,30-8,78 (m, 3H), 7,82-8,29 (m, 3H), 4,10-4,39 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,99-3,18 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 2H). LC-MS: m/z 543,3 (M+H) $^+$.

- 15 **Compuesto 578** - 1-[4-[4-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-etanona



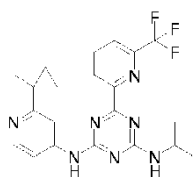
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,62-8,87 (m, 2H), 8,30-8,60 (m, 2H), 7,88-8,29 (m, 2H), 4,31-4,60 (m, 2H), 3,95-4,10 (m, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 2,90-3,19 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 5H), 1,58-1,83 (m, 2H). LC-MS: m/z 527,2 (M+H) $^+$.

- 20 **Compuesto 580** - N-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



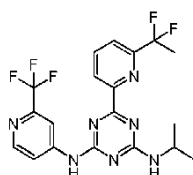
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67-8,93 (m, 2H), 8,38-8,59 (m, 2H), 7,92-8,31 (m, 2H), 4,19-4,52 (m, 1H), 3,70-3,88 (m, 2H), 3,08 (t, $J = 10,4$ Hz, 6H), 2,93 (s, 3H), 2,18-2,32 (m, 2H), 1,77-1,98 (m, 2H). LC-MS: m/z 563,3 (M+H) $^+$.

- 25 **Compuesto 581** - N-Isopropil-N'-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



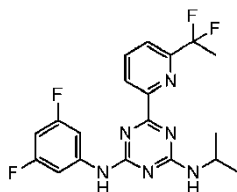
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,73-8,69 (d, $J = 17,6$ Hz 1H), 8,26-8,16 (m, 3H), 8,06-7,97 (m, 1H), 7,63-7,62 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 1,54-1,52 (s, 3H), 1,35-1,26 (m, 6H), 1,18-1,16 (m, 2H), 0,90-0,97 (m, 2H). LC-MS: m/z 430,1 (M+H) $^+$.

- 5 **Compuesto 582 - 6-[6-(1,1-Difluoro-etil)-piridin-2-il]-N-isopropil-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



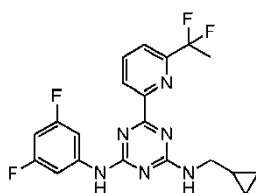
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,63-8,50 (m, 3H), 8,26-8,09 (m, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 4,50-4,29 (m, 1H), 2,14 (t, $J = 13,2$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 440,1(M+H) $^+$.

- 10 **Compuesto 583 - 6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



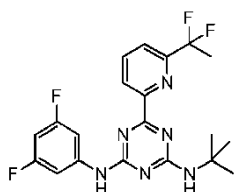
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,53 (t, 1 H), 8,09 (t, 1 H), 7,86-7,84 (m, 1 H), 7,58-7,56 (m, 1 H), 6,60-6,56 (m, 1 H), 4,28-4,25 (m, 1 H), 2,17-2,04 (m, 3 H), 1,33-1,29 (m, 6 H). LC-MS: m/z 407,2 (M+H) $^+$.

- 15 **Compuesto 584 - N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



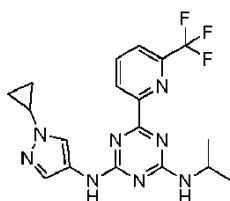
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,51 (t, 1 H), 8,01 (t, 1 H), 7,84 (t, 1 H), 7,56-7,54 (m, 1 H), 6,56 (t, 1 H), 3,42-3,36 (1 H), 2,10 (t, 3 H), 1,18-1,16 (m, 1 H), 0,57-0,51 (m, 2 H), 0,33-0,29 (m, 2 H). LC-MS: m/z 419,2 (M+H) $^+$.

- 20 **Compuesto 585 - N2-(terc-butil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



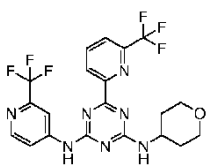
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,85-8,49 (m, 1 H), 8,09-8,06 (m, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,52-7,48 (m, 2 H), 6,61-6,56 (m, 1 H), 2,10 (t, 3 H), 1,53 (s, 9 H). LC-MS: m/z 421,1 (M+H) $^+$.

- 25 **Compuesto 586 - 1-(4-((4-(ciclopropilmetil)amino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanecarbonitrilo**



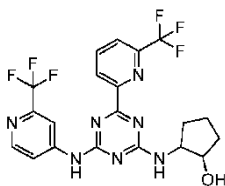
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,62 (d, 1 H), 8,16-7,56 (m, 4 H), 4,47-4,23 (m, 1 H), 3,62-3,61 (m, 1 H), 1,34-1,04 (m, 10 H). LC-MS: m/z 405,2 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 587 - N2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,7-8,25 (m, 3 H), 8,25-7,7 (m, 3 H), 4,4-4,1 (m, 1 H), 4,0 (m, 2 H), 3,65-3,5 (m, 2 H), 2,1-2,0 (m, 2 H), 1,8-1,6 (m, 2 H). LC-MS: m/z 486,3 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 588 - 2-((4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)ciclopentanol**

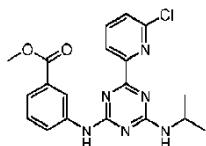


RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,85-8,6 (m, 2,0 H), 8,5-8,0 (m, 4 H), 4,4-4,15 (m, 2 H), 2,4-1,6 (m, 6 H). LC-MS: m/z 486,0 (M+H) $^+$.

Preparación de 3-(4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-isopropilamino-(1,3,5)triazin-2-ilamino)-N-ciclopropil-benzamida

15 **Etapas 1: Preparación de metil 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il-amino) benzoate**

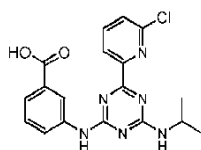
A una disolución de 4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina (134 mg, 0,47 mmol) en tolueno (4 mL) se añadió metil 3-aminobenzoato (85,6 mg, 0,57 mmol), Cs_2CO_3 (306,9 mg, 0,94 mmol), BINAP (29,33 mg, 0,047 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43,13 mg, 0,047 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y se agitó a 110°C durante 40 minutos con irradiación de microondas. La TLC (PE: EA = 1:1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla se repartió entre H_2O (150 mL) y EA (50 mL). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante un sistema combi flash para dar lugar a metil 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il amino)benzoato como un sólido amarillo.



Etapas 2: Preparación de ácido 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)benzoico

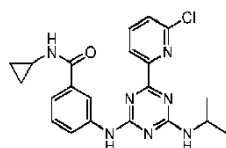
25 A una disolución de metil 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il amino)benzoato (112 mg, 0,28 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió NaOH (0,28 mL, 3 N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La TLC (PE: EA = 1:1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 6 y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL * 3). Los extractos combinados se concentraron para dar lugar a ácido 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino) benzoico como un sólido amarillo.

30



Etapa 3: 3-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-N-ciclopropil-benzamida

5 A una disolución de ácido 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino) benzoico (104 mg, 0,27 mmol) en DMF (4 mL) se añadió HATU (205 mg, 0,54 mmol), NMM (81,93 mg, 0,81 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en salmuera (150 mL) y se extrajo con EA (50 mL * 2). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante un método estándar para dar lugar al compuesto del título.

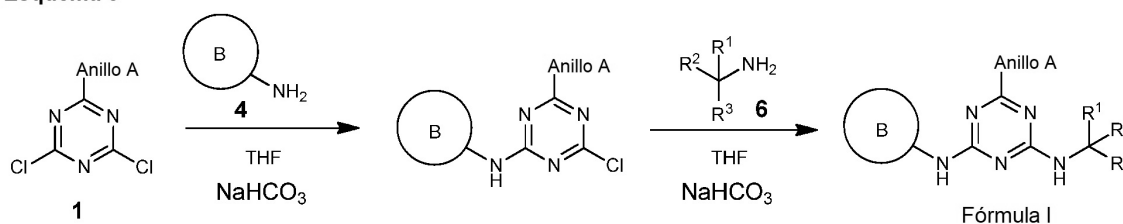


10 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,57-8,40 (m, 2H), 8,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 2,89-2,87 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,87-0,82 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H). LC-MS: m/z 424,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 8, Preparación de compuestos de Fórmula I en los que el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido.

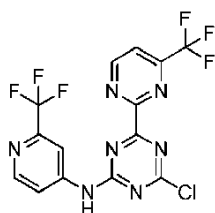
15 Los compuestos de este Ejemplo se prepararon mediante el método general del Esquema 8, presentado a continuación.

Esquema 8



Preparación de 2-Metil-1-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]propan-2-ol

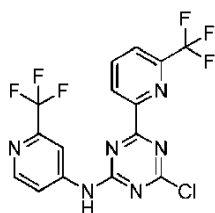
20 **Ejemplo 8, etapa 1: Preparación de 4-cloro-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il)-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-amina.** A una disolución de 2,4-dicloro-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina (1) (981 mg, 3,31 mmol) en THF (80 mL) se añadió 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (4) (590 mg, 3,64 mmol) y NaHCO₃ (556 mg, 6,6 mmol). La mezcla se agitó en reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró y se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar lugar a un residuo, que se purificó mediante cromatografía de SiO₂ para dar lugar a 4-cloro-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il)-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-amina (0,45 g, 32%) como un sólido amarillo.



LC-MS: m/z 422,2 (M+H)⁺

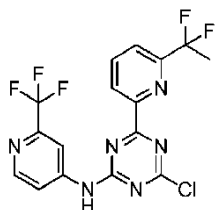
De forma similar se preparó el siguiente intermedio, según el Ejemplo 8, etapa 1:

4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina



LC-MS: m/z 421,2 (M+H)⁺

4-cloro-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina

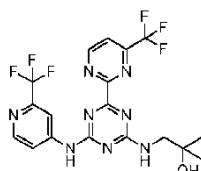


5 LC-MS: m/z 416,3 (M+H)⁺

Ejemplo 8, etapa 2: 2-Metil-1-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]propan-2-ol

10 A una disolución de [4-cloro-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il)-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-amina (90 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (2 mL) se añadió 1-amino-2-metil-propan-2-ol (28,5 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hora. Tras concentración, el residuo se purificó mediante un método estándar para dar lugar a 2-metil-1-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]propan-2-ol.

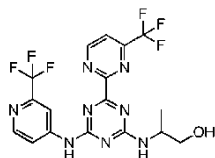
Compuesto 589 - 2-metil-1-((4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)propan-2-ol



15 RMN de ¹H (MeOH-d₄) δ 9,41-9,48 (m, 1H), 8,49-8,72 (m, 2H), 7,92-8,27 (m, 2H), 3,65-3,69 (m, 2H), 1,37 (s, 6H).
LC-MS: m/z 475,3 (M+H)⁺.

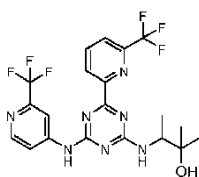
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar a la secuencia sintética del Esquema 8, Etapas 1 y 2, usando los reactivos e intermedios sintéticos apropiados:

20 **Compuesto 590 - 2-((4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)propan-1-ol**



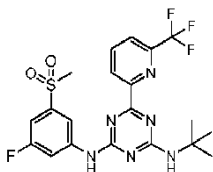
RMN de ¹H (MeOH-d₄) δ 9,35-9,41 (m, 1H), 8,39-8,64 (m, 2H), 8,18-8,21 (m, 1H), 7,93-8,13 (m, 1H), 4,34-4,46 (m, 1H), 3,67-3,80 (m, 2H), 1,31-1,39 (m, 3H). LC-MS: m/z 461,3 (M+H)⁺.

25 **Compuesto 591 - 2-Metil-3-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-butan-2-ol**



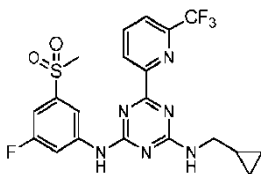
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,66 (m, 2H), 8,25-8,61 (m, 1H), 8,24-7,84 (m, 3H), 4,24-4,22 (m, 1H), 1,31-1,28 (s, 3 H). LC-MS: m/z 488,0 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 592 - N-terc-Butil-N'-(3-fluoro-5-metanosulfonil-fenil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



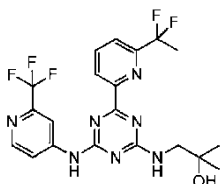
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,75-8,73 (m, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,57(s, 9H). LC-MS: m/z 485,1 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 593 - N-ciclopropilmetil-N'-(3-fluoro-5-metanosulfonil-fenil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



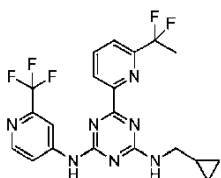
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,60 (m, 2H), 8,22-7,95 (m, 3H), 7,34-7,33 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,23 (m, 1H), 0,36-0,10 (m, 2H). LC-MS: m/z 483,1 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 594 - 1-((4-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol**



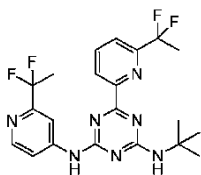
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,61-8,21 (m, 3 H), 8,15-7,85 (m, 3 H), 3,59 (d, 2 H), 2,11 (t, 3 H), 1,27 (d, 6 H). LC-MS: m/z 470,2 (M+H) $^+$.

20 **Compuesto 595 - N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



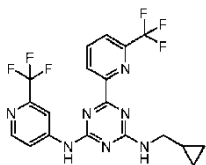
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,66-8,28 (m, 3 H), 8,22-7,85 (m, 3 H), 3,42 (dd, 2 H), 2,11 (t, 3 H), 1,21 (br, 1 H), 0,59-0,55 (m, 2 H), 0,36-0,31 (m, 2 H). LC-MS: m/z 452,2 (M+H) $^+$.

25 **Compuesto 596 - N2-(terc-butil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



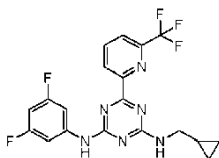
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,55-8,41 (m, 3 H), 8,11-8,07 (m, 1 H), 7,86-7,76 (m, 2 H), 2,14-1,93 (m, 6 H), 1,56 (s, 9 H). LC-MS: m/z 450,2 (M+H) $^+$.

- 5 **Compuesto 597 - N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



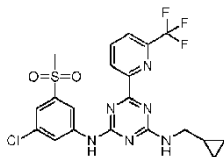
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,75-8,73 (d, 2 H), 8,55-8,38 (m, 1 H), 8,28-8,22 (m, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,88 (br, 1 H), 3,53-3,41 (dd, 2 H), 1,21 (br, 1 H), 0,64-0,58 (m, 2 H), 0,46-0,33 (m, 2 H). LC-MS: m/z 456,2 (M+H) $^+$.

- 10 **Compuesto 598 - N2-(ciclopropilmetil)-N4-(3,5-difluorofenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



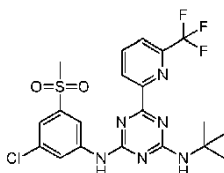
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,68-8,65 (m, 1H), 8,22-8,18 (m, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 6,61-6,56 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 2H), 1,20-1,18 (m, 1H), 0,57-0,55 (m, 2H), 0,34-0,33 (m, 2H). LC-MS: m/z 423,2 (M+H) $^+$.

- 15 **Compuesto 599 - N2-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-N4-(ciclopropilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



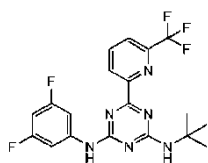
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,73-8,71 (m, 2H), 8,24-8,20 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99-7,97 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 1,23-1,19 (m, 1H), 0,58-0,55 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 2H). LC-MS: m/z 499,2 (M+H) $^+$.

- 20 **Compuesto 600 - N2-(terc-butil)-N4-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



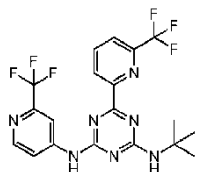
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,68-8,66 (m, 2H), 8,43-8,28 (m, 1H), 8,18-8,14 (m, 2H), 7,94-7,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). LC-MS: m/z 501,2 (M+H) $^+$.

- 25 **Compuesto 601 - N2-(terc-butil)-N4-(3,5-difluorofenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



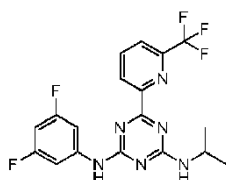
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,64-8,62 (m, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 6,60-6,53 (m, 1H), 1,53 (s, 9H). LC-MS: m/z 425,5 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 602 - N2-(terc-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



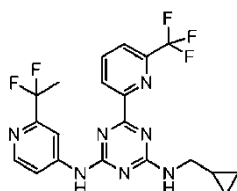
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67-8,64 (m, 1H), 8,49-8,48 (m, 1H), 8,21-8,17 (m., 2H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,81 (br.s., 1H), 1,55 (s, 9H). LC-MS: m/z 458,2 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 603 - N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



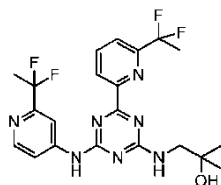
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,35-8,16 (d, 1H), 7,79-7,65 (m, 1H), 7,58-7,56 (s, 2H), 7,30-7,20(d, 1H), 6,10-6,0(s, 1H), 4,50-4,27 (m, 1H), 1,33-1,31 (d, 6H). LC-MS: m/z 411,1 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 604 - N2-(ciclopropilmetil)-N4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



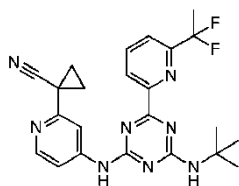
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,68 (d, 1 H), 8,50-8,18 (m, 3 H), 8,02-7,73 (m, 2 H), 3,42 (dd, 2 H), 2,01 (t, 2 H), 1,24-1,16 (m, 1 H), 0,58-0,55 (m, 2 H), 0,35-0,33 (m, 2H). LC-MS: m/z 452,1 (M+H) $^+$.

20 **Compuesto 605 - 1-((4-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-6-((2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol**



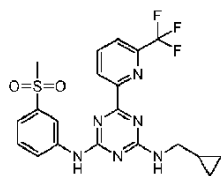
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,58-8,13 (m 3 H), 8,11-7,76 (m, 3 H), 3,60 (d, 2 H), 2,17-1,93 (m, 6 H), 1,28 (d, 6 H). LC-MS: m/z 466,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 606 - 1-(4-((4-(terc-butilamino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanecarbonitrilo



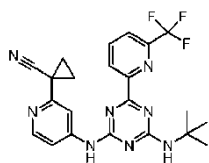
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,5 (m, 1H), 8,4-8,2 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 2,15-2,06 (t, J = 18 Hz, 3H), 1,78-1,74 (d, J = 16 Hz, 4H), 1,55 (s, 9H). LC-MS: m/z 450,2 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 607 - N2-(ciclopropilmetil)-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



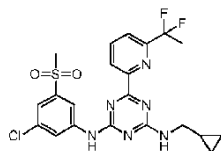
RMN de ^1H (DMSO, T=273+80K) δ 10,03 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,59-7,84 (m, 3H), 3,35 (br.s., 2H), 3,17 (s, 3H), 1,15-1,14 (m, 1H), 0,48-0,46 (m, 2H), 0,32-0,31 (m, 2H). LC-MS: m/z 465,2 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 608 - 1-(4-((4-(terc-butilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo**



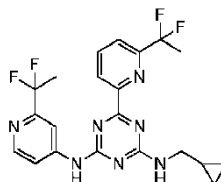
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,87-8,85 (m, 1H), 8,7-8,11 (m, 2H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,585-7,583 (m, 1H), 1,8-1,70 (d, 4H), 1,59-1,54 (m, 6H). LC-MS: m/z 455,1 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 609 - N2-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-N4-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



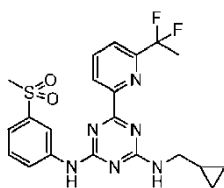
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,65 (s, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 8,06-8,04 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,84-7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,13-20,3 (t, J = 19,2 Hz, 1H), 1,18-1,13 (m, 1H), 0,54-0,50 (m, 2H), 0,32-0,31 (m, 2H). LC-MS: m/z 501,2 (M+H) $^+$.

20 **Compuesto 610 - N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



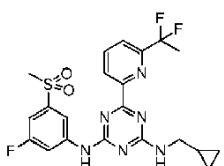
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,56-8,13 (m, 3H), 8,11-7,77 (m, 3H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,15-1,94 (m, 6H), 1,22-1,18 (m, 1H), 0,58-1,19 (m, 1H), 0,59-0,54 (m, 2H), 0,36-0,31 (m, 2H). LC-MS: m/z 448,2 (M+H) $^+$.

25 **Compuesto 611 - N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



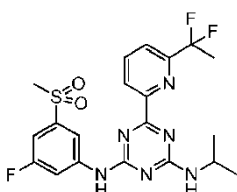
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,96 (s, 1 H), 8,58-8,55 (m, 1 H), 8,10-7,78 (m, 3 H), 7,62-7,55 (m, 2 H), 3,44-3,41 (m, 2 H), 3,14 (d, 3 H), 2,11 (t, 3 H), 1,20-1,17 (m, 1 H), 0,57-0,52 (m, 2 H), 0,36-0,33 (m, 2 H). LC-MS: m/z 461,2 (M+H) $^+$.

- 5 **Compuesto 612** - *N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina*



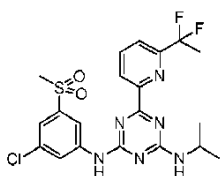
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,58-8,13 (m, 2 H), 8,12-7,86 (m, 2 H), 7,36-7,32 (m, 1 H), 3,46-3,41 (m, 2 H), 3,19 (d, 3 H), 2,13 (t, 3 H), 1,24-1,18 (m, 1 H), 0,59-0,56 (m, 2 H), 0,37-0,35 (m, 2 H). LC-MS: m/z 479,2 (M+H) $^+$.

- 10 **Compuesto 613** - *6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N2-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina*



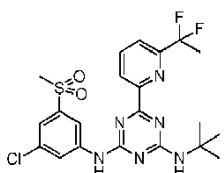
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,57 (d, 2 H), 8,13-7,86 (m, 3 H), 7,37-7,32 (m, 1 H), 4,37-4,34 (m, 1 H), 3,19 (d, 3 H), 2,18-2,06 (m, 3 H), 1,35-1,32 (m, 6 H). LC-MS: m/z 467,2 (M+H) $^+$.

- 15 **Compuesto 614** - *N2-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina*



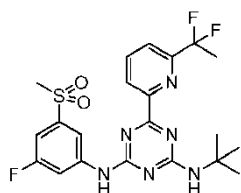
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,73-8,33 (m, 2 H), 8,11 (t, 2 H), 7,87 (d, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 4,48-4,28 (m, 1 H), 3,20 (d, 3 H), 2,13 (t, 3 H), 1,34 (t, 6 H). LC-MS: m/z 488,2 (M+H) $^+$.

- 20 **Compuesto 615** - *N2-(terc-butil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina*



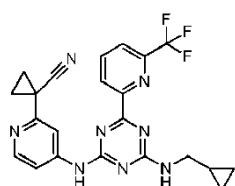
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,57-8,56 (m, 1 H), 8,43-8,25 (m, 2 H), 8,12-8,06 (m, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 2,11 (t, 3 H), 1,56 (s, 9 H). LC-MS: m/z 497,2 (M+H) $^+$.

- 25 **Compuesto 616** - *N2-(terc-butil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina*



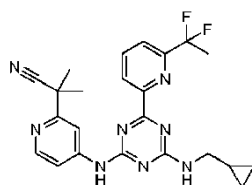
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,59-8,42, 8,13-8,05 (m, 2 H), 7,87 (d, 1 H), 7,39-7,34 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,18-2,06 (m, 3 H), 1,57 (s, 9 H). LC-MS: m/z 481,2 (M+H) $^+$.

- 5 **Compuesto 617** - **1-(4-((4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanecarbonitrilo**



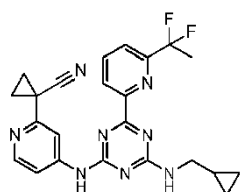
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,87-8,85 (m, 1H), 8,7-8,11 (m, 2H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,585-7,583(m,1H) ,3,35 (br.s., 2H), 1,15-1,14 (m, 1H), 0,48-0,46 (m, 2H), 0,32-0,31 (m, 2H). LC-MS: m/z 453,1 (M+H) $^+$.

- 10 **Compuesto 618** - **(4-((4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpropanenitrilo**



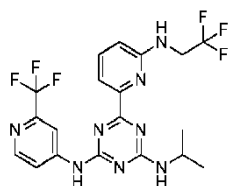
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,60-8,56 (m, 1H), 8,44-8,37 (m, 2H), 8,11-8,03 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 3,45-3,43 (d, 2H), 2,15-2,06 (t, 3H), 1,78 (s, 6H), 1,21-1,16 (m, 1H), 0,57-0,54 (m, 2H), 0,36-0,33 (m, 2H). LC-MS: m/z 451,2 (M+H) $^+$.

- 15 **Compuesto 619** - **1-(4-((4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanecarbonitrilo**



- 20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,64-8,57 (t, 1H), 8,54-8,53 (d, 1H), 8,26-8,25 (d, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 3,46-3,44 (d, 2H), 2,16-2,06 (q, 3H), 1,80-1,71 (m, 4H), 1,19-1,12 (m, 1H), 0,56-0,53 (m, 2H), 0,37-0,34 (m, 2H). LC-MS: m/z 449,3 (M+H) $^+$.

N2-isopropil-6-(6-(2,2,2-trifluoroetilamino)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



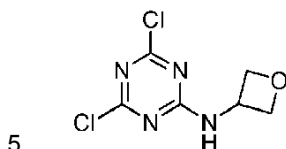
- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 10,6-10,2 (m, 1 H), 8,7-8,4 (m, 2 H), 8,4-7,8 (m, 2 H), 7,8-7,5 (m, 2 H), 7,4-7,2 (m, 1 H), 6,8 (m, 1 H), 4,5-4,0 (m, 3 H), 1,2 (d, J = 4,8 Hz, 1 H). LC-MS: m/z 473,2 (M+H) $^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento general mostrado en el Esquema 4:

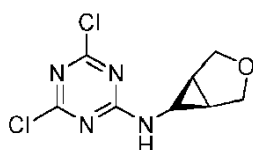
Los siguientes intermedios se prepararon según el Ejemplo 4, etapa 1, usando los reactivos apropiados:

Preparación de (4,6-Dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)-oxetan-3-il-amina

Usando el procedimiento estándar descrito anteriormente se obtuvo el compuesto del título, que fue usado directamente en la siguiente etapa.



Preparación de **(4,6-Dicloro-(1,3,5)triazin-2-il)-(3-oxa-biciclo(3.1.0)hex-6-il)-amina** Se usó el procedimiento estándar descrito anteriormente, salvo que se añadió DIPEA (1 eq.) para dar lugar a **(4,6-Dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-amina** como un sólido blanco.

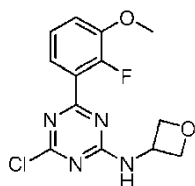


10 **LC-MS:** m/z 247,1 (M+H)⁺.

Los siguientes intermedios se prepararon según el Ejemplo 4, etapa 2:

Preparación de 4-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina

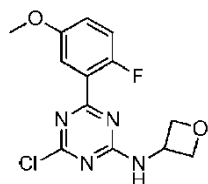
El uso del procedimiento estándar descrito anteriormente dio lugar al compuesto del título.



15 **LC-MS:** m/z 311,0 (M+H)⁺.

Etapa 2-9: Preparación de 4-cloro-6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina

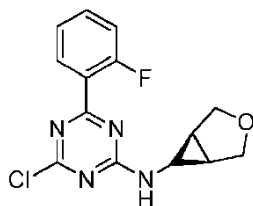
El uso del procedimiento estándar descrito anteriormente dio lugar al compuesto del título.



LC-MS: m/z 311,1 (M+H)⁺.

Preparación de N-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-cloro-6-(2-fluoro fenil)-1,3,5-triazin-2-amina

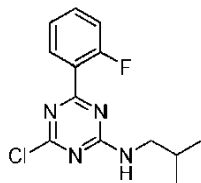
El uso del procedimiento estándar descrito anteriormente dio lugar al compuesto del título.



LC-MS: m/z 306,9 (M+H)⁺.

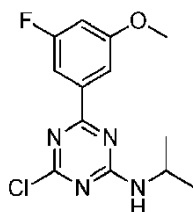
Preparación de 4-cloro-6-(2-fluorofenil)-N-isobutil-1,3,5-triazin-2-amina

El uso del procedimiento estándar descrito dio lugar al compuesto del título.



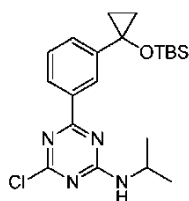
LC-MS: m/z 281,1 (M+H)⁺.

- 5 Preparación de **4-cloro-6-(6-fluoro-5-metoxifenil)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina**. El uso del procedimiento estándar descrito anteriormente dio lugar al compuesto del título como un sólido blanco.



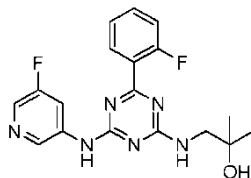
LC-MS: m/z 297,1 (M+H)⁺.

Preparación de **4-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)fenil)-6-cloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina**. El uso del procedimiento estándar descrito anteriormente dio lugar al compuesto del título como un sólido incoloro.



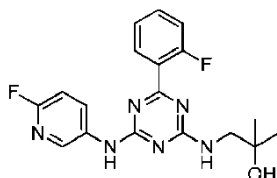
- 10 Los siguientes compuestos fueron sintetizados usando el Ejemplo 4, etapa 3 (Procedimiento C), utilizando los intermedios y reactivos apropiados:

Compuesto 621 - 1-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



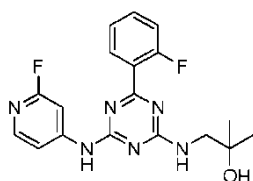
- 15 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,68-9,01 (m, 1H), 8,44-8,51 (m, 2H), 8,20-8,23 (m, 1H), 8,76-8,77 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 2H), 7,76-7,81 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 6H). LC-MS: m/z 373,3 (M+H)⁺.

Compuesto 622 - 1-(4-(2-fluorofenil)-6-(6-fluoropiridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



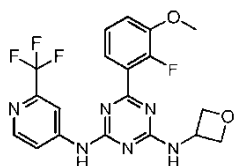
- 20 RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,08-8,15 (m, 1H), 7,96-7,97 (m, 2H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 2H), 3,53-3,55 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 1,25-1,27 (m, 6H). LC-MS: m/z 373,2 (M+H)⁺.

Compuesto 623 - 1-(4-(2-fluorofenil)-6-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



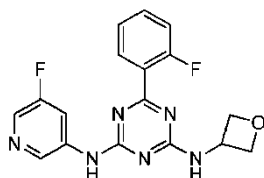
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,27-8,55 (m, 1H), 8,25-8,27 (m, 2H), 7,77-7,78 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,16-7,19 (m, 1H), 3,51-3,53 (m, 2H), 1,28 (m, 6H). LC-MS: m/z 373,2 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 624 - 6-(2-Fluoro-3-metoxi-fenil)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



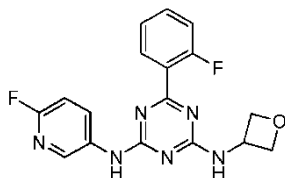
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,53-10,43 (m, 1H), 8,89-7,92 (m, 4H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,25 (t, J = 8,25 Hz, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 2H), 4,61 (t, J = 6,18 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H). LC-MS: m/z 437,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 625 - 6-(2-Fluoro-fenil)-N-(5-fluoro-piridin-3-il)-N'-oxetan-3-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



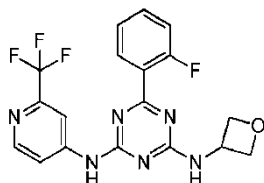
10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,17-10,12 (m, 1H), 8,77-7,98 (m, 5H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,37-7,34 (m., 2H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,81-4,80 (m, 2H), 4,62-4,61 (m, 2H). LC-MS: m/z 357,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 626 - 6-(2-Fluoro-fenil)-N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-oxetan-3-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



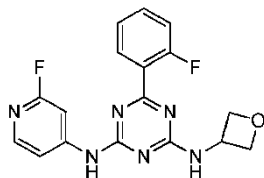
15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,06-9,59 (m, 1H), 8,71-8,29 (m, 3H), 8,07-7,95 (m, 1H), 7,61-7,56 (m., 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,16-7,15 (m, 1H), 5,06-4,95 (m, 1H), 4,77-4,76 (m, 2H), 4,59-4,56 (m, 2H). LC-MS: m/z 357,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 627 - 6-(2-Fluoro-fenil)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



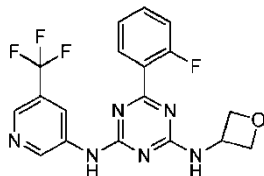
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,56-8,47 (m, 2H), 8,17-7,89 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,31-7,21 (m., 2H), 5,34-5,24 (m, 1H), 5,01-4,99 (m, 2H), 4,80-4,73 (m, 2H). LC-MS: m/z 407,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 628 - 6-(2-Fluoro-fenil)-N-(2-fluoro-piridin-4-il)-N'-oxetan-3-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



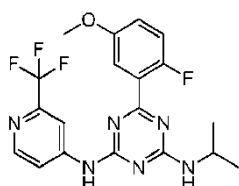
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,45-10,39 (m, 1H), 8,86-8,68 (m, 1H), 8,08-7,69 (m, 5H), 7,37-7,33 (m., 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,85-4,80 (m, 2H), 4,64-4,59 (m, 2H). LC-MS: m/z 357,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 629 - 6-(2-Fluoro-fenil)-N-oxetan-3-il-N'-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



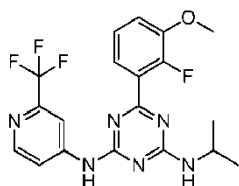
5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,34-10,20 (m, 1H), 9,25-8,50 (m, 3H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,77-7,72 (m., 1H), 7,39-7,25 (m, 2H), 5,10-4,99 (m, 1H), 4,79-4,56 (m, 2H), 4,59-4,52 (m, 2H). LC-MS: m/z 407,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 630 - 6-(2-Fluoro-5-metoxi-fenil)-N-isopropil-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



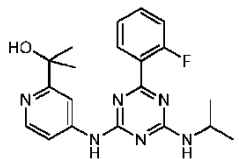
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70-7,82 (m, 3H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 4,30-4,25 (m., 1H), 3,84 (s, 3H), 4,26-4,23 (m, 1H), 1,317-1,279 (d, J = 15,2 MHz, 3H). LC-MS: m/z 422,9 (M+H) $^+$.

Compuesto 631 - 6-(2-Fluoro-3-metoxi-fenil)-N-isopropil-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



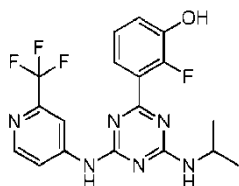
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,65-7,83 (m, 3H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,28-4,25 (m., 1H), 3,92 (s, 3H), 1,315-1,272 (d, J = 17,2 MHz, 3H). LC-MS: m/z 423,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 632 - 2-(4-((4-(2-fluorofenil)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)propan-2-ol



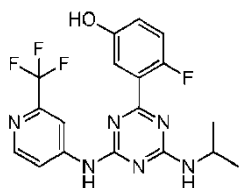
20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,30-8,08 (m, 3 H), 7,70-7,51 (m, 2 H), 7,29 (t, 1 H), 7,24-7,19 (dd, 1 H), 4,36-4,34 (m, 1 H), 1,57 (s, 6 H), 1,32-1,28 (m, 6 H). LC-MS: m/z 383,3(M+H) $^+$.

Compuesto 633 - 2-Fluoro-3-[4-isopropilamino-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenol



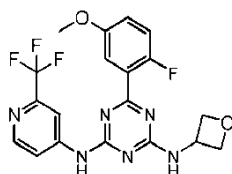
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70-8,68 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,56-8,49 (m, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,59-7,57 (m., 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 1,407-1,391 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 409,3 (M+H) $^+$.

25 **Compuesto 634 - 4-Fluoro-3-[4-isopropilamino-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenol**



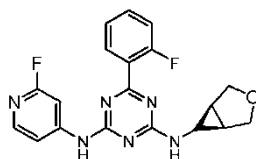
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70-8,68 (d, $J = 5,6$ MHz, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,58-7,55 (m., 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 4,40-4,35 (m, 1H), 1,40-1,39 (d, $J = 6,4$ MHz, 3H). LC-MS: m/z 409,1 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 635 - 6-(2-Fluoro-5-metoxi-fenil)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



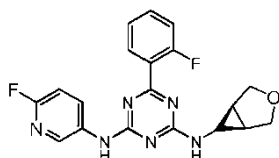
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,73-10,63 (m, 1H), 9,11-8,11 (m, 4H), 7,82-7,69 (m, 1H), 7,47 (t, $J = 9,62$ Hz, 1H), 7,35 (brs., 1H), 5,34-5,20 (m, 1H), 5,04-5,00 (m, 2H), 4,83-4,80 (m, 2H), 3,80 (s, 3H). LC-MS: m/z 437,3(M+H) $^+$.

10 **Compuesto 636 - 6-(2-Fluoro-fenil)-N-(2-fluoro-piridin-4-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



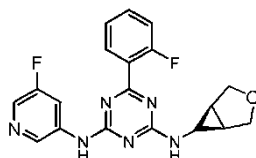
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,50-10,21 (m, 1H), 8,35-7,85 (m, 4H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 2H), 3,96-3,88 (m., 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 2,66-2,49 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 2H). LC-MS: m/z 383,1 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 637 - 6-(2-Fluoro-fenil)-N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



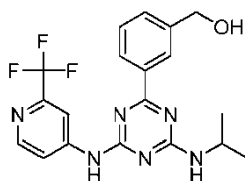
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,57 (m, 1H), 8,30 (brs. 1H), 8,18 (brs. 1H), 7,81 (brs. 1H), 7,50-7,43 (m., 2H), 7,21 (brs. 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 2H). LC-MS: m/z 383,2 (M+H) $^+$.

20 **Compuesto 638 - 6-(2-Fluoro-fenil)-N-(5-fluoro-piridin-3-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



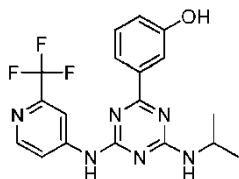
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67 (brs., 2H), 8,20-8,07 (m, 2H), 7,56 (brs., 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 4,14-4,05 (m., 2H), 3,83-3,78 (m, 2H), 2,71-2,68 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H). LC-MS: m/z 383,1 (M+H) $^+$.

25 **Compuesto 639 - {3-[4-Isopropilamino-6-(2-trifluorometil-piridin-4-il-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-METANOL**



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,37-8,41 (m, 3H), 8,31-8,28 (m, 2H), 7,53-7,53 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,46-7,45 (m, 1H), 4,685 (s, 2H), 4,52-4,18 (m, 1H), 1,31-1,30 (d, J=6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 405,1 (M+H) $^+$.

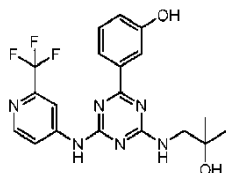
Compuesto 640 - 3-[4-Isopropilamino-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenol



5

RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,679-8,245 (m, 2H), 7,95-7,83 (m, 2H), 7,32-7,282 (m, 1H), 7,00-6,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 1,34-1,25 (m, 6H). LC-MS: m/z 391,2 (M+H) $^+$.

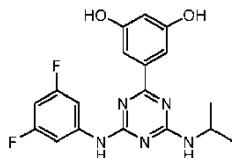
Compuesto 641 - 3-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenol



10

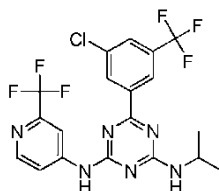
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,70 (m, 1 H), 8,68-8,38 (m, 1 H), 8,28-7,96 (m, 1 H), 7,79-7,70 (m, 2 H), 7,51-7,44 (m, 1 H), 7,23-7,17 (m, 1 H), 3,65 (d, 2 H), 1,36 (d, 6 H). LC-MS: m/z 421,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 642 - 5-(4-((3,5-difluorofenil)amino)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)benceno-1,3-diol



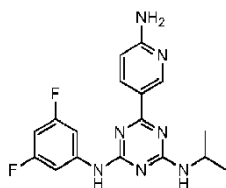
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 7,51-7,48 (m, 2 H), 7,30 (d, 2 H), 6,52-6,41 (m, 2 H), 4,23-4,21 (m, 1 H), 1,35-1,27 (m, 6 H). LC-MS: m/z 374,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 644 - 6-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-N-isopropil-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



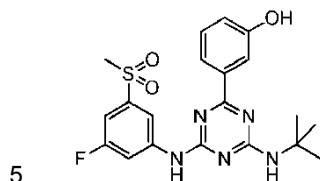
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,79-8,50 (m, 3H), 8,49-7,86 (m, 2H), 7,77-7,76 (m, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 1,32-1,30 (d, 6H). LC-MS: m/z 477,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 645 - 6-(6-aminopiridin-3-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



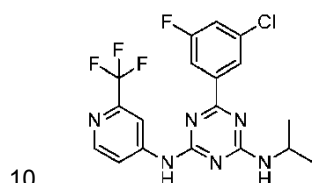
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,80 (d, 1 H), 8,87 (d, 1H), 8,52-7,29 (m, 5 H), 6,78-6,50 (m, 3 H), 4,29-4,11 (m, 1 H), 1,20 (d, 6 H). LC-MS: m/z 358,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 646 - 3-(4-(terc-butilamino)-6-((3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenol



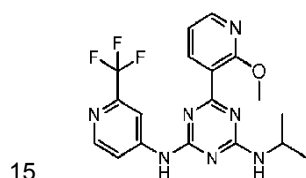
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,37-7,74 (m, 4 H), 7,25 (br, 2 H), 6,92 (br, 1 H), 3,13 (s, 3 H), 1,51 (s, 6 H). LC-MS: m/z 432,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 647 - 6-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,39-10,56 (m, 1H), 8,16-8,70 (m, 4H), 7,71-8,00 (m, 3H), 4,16-4,35 (m, 1H), 1,25 (dd, J = 6,4, 6H). LC-MS: m/z 427,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 648 - N2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-3-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

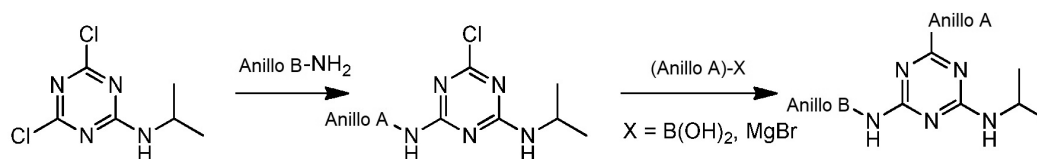


RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,61-8,27 (m, 3 H), 8,23-7,88 (m, 2 H), 7,09-7,06 (m, 1 H), 4,28-4,25 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 1,31-1,28 (m, 6 H). LC-MS: m/z 406,1 (M+H) $^+$.

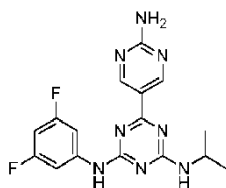
Ejemplo 9, Preparación de compuestos de Fórmula I en los que el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido.
Los compuestos de este Ejemplo se prepararon mediante el método general del Esquema 9, presentado a continuación.

20

Esquema 9



Compuesto 649 - 6-(2-aminopirimidin-5-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

**Ejemplo 9, etapa 1:****Preparación de 6-cloro-N²-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**

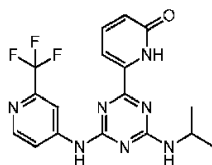
- 5 A una disolución de 4,6-dicloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina (1 g, 4,83 mmol) en THF (10 mL) se añadió 3,5-difluoro anilina (0,62 g, 4,83 mmol), *t*BuONa (0,93 g, 9,66 mol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,35g, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a 80°C en atmósfera de N₂ durante 2 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó para dar lugar a 6-cloro-N²-(3,5-difluorofenil)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina como un sólido blanco.

Ejemplo 9, etapa 2:

- 10 A una mezcla de 5-cloro-N¹-(3,5-difluorofenil)-N³-isopropilbenceno-1,3-diamina (50 mg, 0,17 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (37 mg, 0,17 mmol) y Cs₂CO₃ (108 mg, 0,34 mmol) en dioxano/agua (0,8 mL/0,16 mL) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0,017 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante un método estándar para dar lugar a 6-(2-aminopirimidin-5-il)-N²-(3,5-difluoro-fenil)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina.
- 15 RMN de ¹H (METANOL-d₄): δ 9,11-9,17 (m, 2H), 7,49-7,50 (m, 2H), 6,51-6,55 (m, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 359,2 (M+H)⁺.

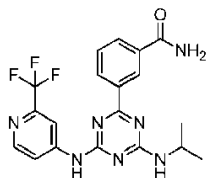
Los siguientes compuestos se prepararon según el Ejemplo 8, método B, usando los intermedios y reactivos apropiados.

- 20 **Compuesto 650 - 6-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2(1H)-ona**



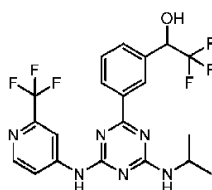
RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,70-8,25 (m, 2H), 8,15-8,06 (m, 1H), 7,81-7,50 (m, 1H), 6,89 (br, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 6H). LC-MS: m/z 392,1 (M+H)⁺.

- 25 **Compuesto 651 - 6-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)picolinamida Referencia**



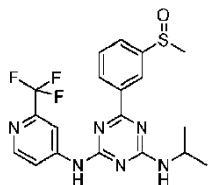
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,56 (br, 1 H), 8,87-8,85 (m, 1H), 8,68-8,04 (m, 6H), 7,92-7,96 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 1,25 (d, 6H). LC-MS: m/z 418,2 (M+H)⁺.

- 30 **Compuesto 652 - 2,2,2-trifluoro-1-(3-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)etanol Referencia**



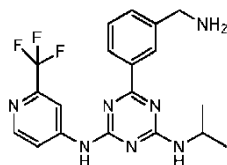
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,76-8,40 (m, 4H), 8,32-7,52 (m, 3H), 5,16-5,11 (m, 1H), 4,51-4,28 (m, 1H), 1,34 (d, 6H). LC-MS: m/z 473,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 653 - *N-Isopropil-6-(3-metanosulfinil-fenil)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina Referencia*



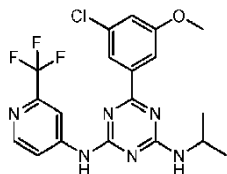
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,81-8,28 (m, 4H), 7,91-7,71 (m, 3H), 4,51-4,28 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,36-1,33 (m, 6 H). LC-MS: m/z 437,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 654 - *6-(3-(aminometil)fenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina Referencia*



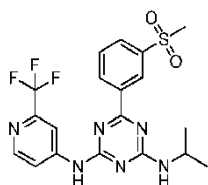
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,66-8,40 (m, 4H), 7,96 (br, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H), 4,52-4,31 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 1,34 (d, 6H). LC-MS: m/z 404,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 655 - *6-(3-cloro-5-metoxifenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina Referencia*



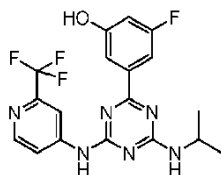
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,44 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 8,30-8,08 (m, 1H), 7,92-7,79 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,35-4,13 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,24 (d, 6H). LC-MS: m/z 439,2(M+H) $^+$.

Compuesto 657 - *N-Isopropil-6-(3-metanosulfonil-fenil)-N-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina Referencia*

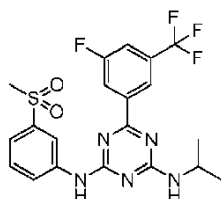


RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,95 (s, 1H), 8,76-7,98 (m, 5H), 7,80-7,76 (m, 1H), 4,49-4,22 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,34-1,27 (m, 6 H). LC-MS: m/z 453,2 (M+H) $^+$.

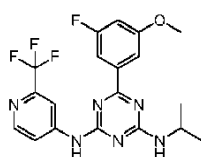
Compuesto 658 - *3-Fluoro-5-[4-isopropilamino-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenol Referencia*



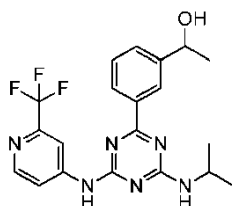
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,63-8,63 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 6,80-6,78 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 1,36-1,34 (d, J= 6 Hz, 6H). LC-MS: m/z 409,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 660 - 6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina Referencia

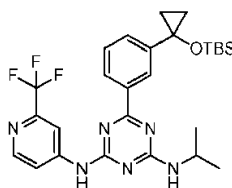
5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,99-7,75 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,15 (d, 3H), 1,30 (d, 6H). LC-MS: m/z 470,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 662 - 6-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina Referencia

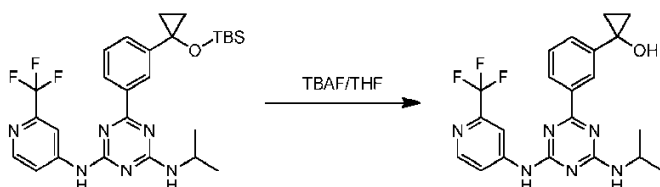
10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,30 (d, 1H), 8,67-8,04 (m, 3H), 8,04-7,58 (m, 3H), 7,08-7,03 (m, 1H), 4,35-4,10 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,21 (d, 3H). LC-MS: m/z 423,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 663 - 1-(3-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)etanol Referencia

15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,74-8,29 (m, 4H), 8,28-7,80 (m, 1H), 7,57-7,43 (m, 2H), 4,48-4,26 (m, 1H), 1,49 (d, 3H), 1,31 (d, 6H). LC-MS: m/z 419,2 (M+H) $^+$.

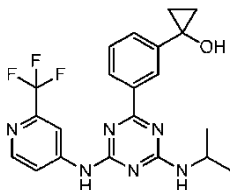
6-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)fenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina Referencia

LC-MS: m/z 545,3 (M+H) $^+$.

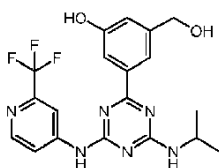


20 A una disolución de 6-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil) fenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (510 mg, 0,936 mmol) en THF anhidro (15 mL) se añadió TBAF (490 mg, 1,872 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y a continuación se concentró. El residuo sin purificar se purificó mediante un método estándar para dar lugar a 1-(3-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ciclopropanol.

25

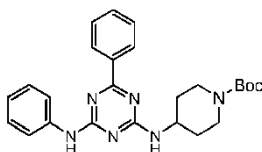
Compuesto 664 - 1-(3-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ciclopropanol Referencia

5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67-8,46 (m, 2H), 8,31-8,21 (m, 2H), 7,84-7,83 (m, 1H), 7,52-7,39 (m, 2H), 4,45-4,23 (m, 1H), 1,32-1,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H), 1,23-1,22 (m, 2H), 1,09-1,06 (m, 2H). LC-MS: m/z 431,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 665 - 3-(hidroximetil)-5-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenol Referencia

10 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ 10,40-10,24 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,68-8,26 (m, 2H), 7,93-7,59 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,50-4,49 (d, $J=5,6,2\text{H}$), 4,20-4,12 (m, 1H) 1,26-1,23 (m, 6H). LC-MS: m/z 421,2 (M+H) $^+$.

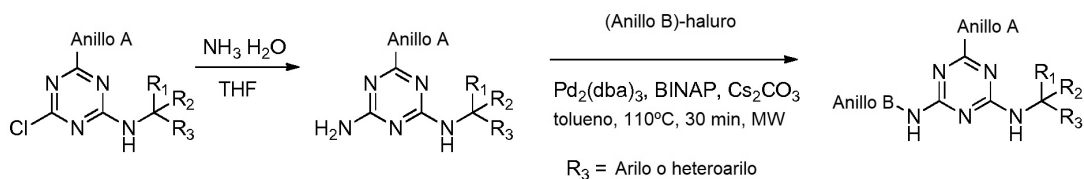
Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 5 usando los intermedios y reactivos apropiados.

Compuesto 667 - éster terc-butílico de ácido 4-(4-fenil-6-fenilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)piperidina-1-carboxílico Referencia

15 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 8,23-8,82 (m, 2H), 8,53-7,66 (m., 2H), 7,33-7,48 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 2H), 6,98-7,09 (m., 2H), 5,05-5,29 (m, 1H), 3,95-4,20 (m, 3H), 2,85-2,97 (m, 2H), 2,03 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 1,37-1,42 (m, 11H). LC-MS: m/z 447,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 10: Preparación de compuestos de Fórmula 1 mediante N-arilación de acoplamiento cruzado de triazina-amina.

Esquema 10



20

Ejemplo 10, etapa 1: Preparación de N2-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A la disolución de 4-cloro-N-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina (300 mg, 0,94 mmol) en THF (5mL) se añadió NH $_3$ /H $_2$ O (8 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La TLC (PE: EA = 1:1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla se lavó con H $_2$ O y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na $_2$ SO $_4$, se filtró, se concentró para dar lugar a N2-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina como un sólido amarillo, que fue usado sin ninguna purificación adicional. LC-MS: m/z 299,8 (M+H) $^+$.

25

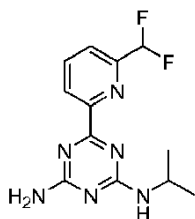
Se prepararon los siguientes intermedios usando el procedimiento del Ejemplo 10, etapa 1:

6-[6-(1,1-Difluoro-etil)-piridin-2-il]-N-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



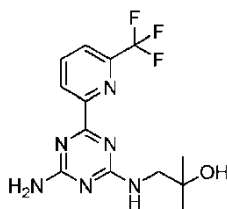
LC-MS: m/z 295,2 (M+H)⁺.

6-(6-Difluorometil-piridin-2-il)-N-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



5 LC-MS: m/z 281,1 (M+H)⁺.

1-(4-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol

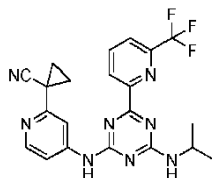


LC-MS: m/z 329,0 (M+H)⁺.

10 **Etapla 2: Preparación de 1-(4-(4-(isopropilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo.** A una disolución de **N2-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina** (120 mg, 0,4 mmol) en tolueno anhidro (5 mL) se añadió **1-(4-cloro-piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo** (89 mg, 0,48 mmol), Cs₂CO₃ (262 mg, 0,8 mmol), BINAP (24,9 mg, 0,04 mmol), y Pd₂(dba)₃ (36,6 mg, 0,04 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 110°C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó mediante un método estándar para dar lugar a **1-(4-(4-(isopropilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo**.

Usando el procedimiento del Ejemplo 10, etapa 2, se prepararon los siguientes compuestos a partir de los intermedios apropiados:

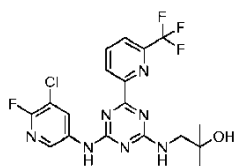
20 **Compuesto 669 - 1-{4-[4-Isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il}-ciclopropanocarbonitrilo**



RMN de ¹H (METANOL-d₄) δ 8,79-8,78 (m, 2H), 8,27(d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 3,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 4H), 1,31 (d, J = 4,0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 441,2 (M+H)⁺.

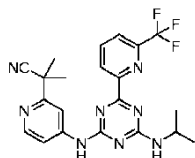
25 **Compuesto 670 -1-[4-(5-cloro-6-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol**

Se usó el procedimiento estándar descrito, pero reemplazando BINAP con X-Phos, y Cs₂CO₃ con t-BuONa para dar lugar a **670**,



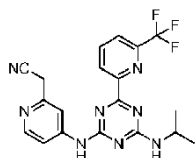
RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,82-8,63 (m, 2H), 8,39-8,38 (m, 1H), 8,22 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 1,30 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 458,2 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 671 - 2-[4-[4-Isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il]-2-metil-propionitrilo**



RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,77-8,73 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,23 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 3,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 1,74 (s, 6H), 1,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 443,2 (M+H) $^+$.

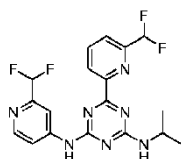
10 **Compuesto 672 - {4-[4-Isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il}-acetonitrilo**



15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 10,41 (s, 1H), 8,62 (dd, $J = 9,6$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,9 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,97-7,67 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 415,3 (M+H) $^+$.

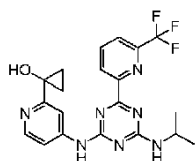
Compuesto 673 - 6-(6-Difluorometil-piridin-2-il)-N-(2-difluorometil-piridin-4-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Se usó el procedimiento estándar descrito en el Ejemplo 10 Etapa 2, pero reemplazando Cs_2CO_3 por t-BuONa, para dar lugar a **673**,



20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,64-7,77 (m, 6H), 6,98-6,58 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 408,2 (M+H) $^+$.

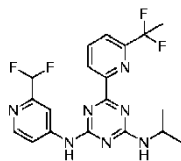
Compuesto 674 - 1-[4-[4-Isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il]-ciclopropanol



25 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,61-8,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,09-8,16 (m, 2 H), 7,86-7,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,44-7,62 (m, 1 H), 4,26-4,30 (m, 1 H), 1,76-1,23 (m, 8 H), 1,10-1,12 (q, $J = 4$ Hz, 2 H). LC-MS: m/z 432,2 (M+H) $^+$.

30 **Compuesto 675 - 6-[6-(1,1-Difluoro-etil)-piridin-2-il]-N-(2-difluorometil-piridin-4-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**

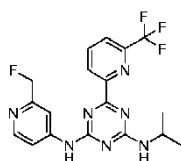
Se usó el procedimiento estándar descrito en el Ejemplo 10 Etapa 2, pero reemplazando Cs_2CO_3 por t-BuONa , para dar lugar a **675**,



5 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,58-8,46 (m, 2H), 8,18-8,11 (m, 2H), 7,90-7,88 (m, 2H), 6,86-6,58 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 3H), 1,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 422,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

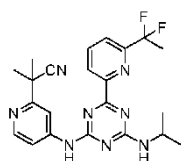
Compuesto 676 - *N*-(2-Fluorometil-piridin-4-il)-*N'*-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Se usó el procedimiento estándar descrito en el Ejemplo 10 Etapa 2, pero reemplazando Cs_2CO_3 por t-BuONa , para dar lugar a **676**,



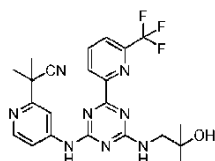
10 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,70 (m, 1H), 8,40-7,98 (m, 5H), 5,55 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,52-4,33 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 408,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 677 - 2-(4-{4-[6-(1,1-Difluoro-etil)-piridin-2-il]-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-metil-propionitrilo



15 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 2,12 (t, $J = 19,2$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 439,2($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

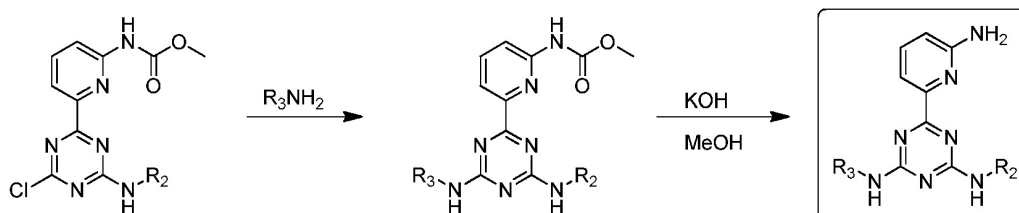
Compuesto 678 - 2-{4-[4-(2-Hidroxi-2-metil-propilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il}-2-metil-propionitrilo



20 RMN de ^1H (METANOL- d_4) δ 8,80-8,78 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 3,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 473,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 11: Preparación de compuestos de Fórmula I en los que el anillo A es 6-aminopiridilo.

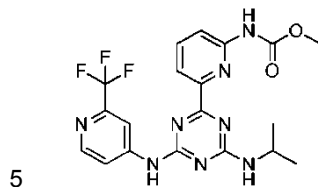
Esquema 11



25

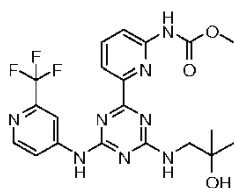
Ejemplo 11, etapa 1: Las preparaciones de los siguientes intermedios son análogas al procedimiento del Esquema 3, Etapa 4, usando los materiales de partida y los intermedios apropiados.

Compuesto 679 - Metil 6-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)carbamato



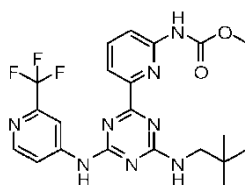
LC-MS: m/z 449,3 (M+H)⁺.

Compuesto 680 - Metil 6-(4-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il-carbamato



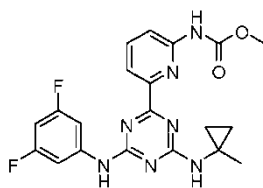
LC-MS: m/z 479,3 (M+H)⁺.

Compuesto 681 - Metil 6-(4-(neopentilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato



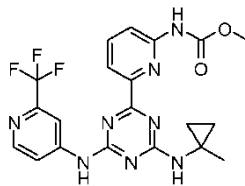
LC-MS: m/z 477,3 (M+H)⁺.

Compuesto 682 - Metil 6-(4-(3,5-difluorofenilamino)-6-(1-metilciclopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato



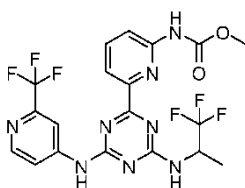
LC-MS: m/z 428,2 (M+H)⁺.

Metil 6-(4-(1-metilciclopropilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato



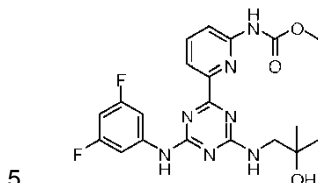
LC-MS: m/z 461,3 (M+H)⁺.

Compuesto 683 - Metil 6-(4-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-6-(1,1,1-trifluoro-propan-2-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato



LC-MS: m/z 503,2 (M+H)⁺.

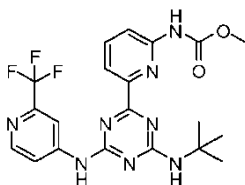
Compuesto 684 - Metil 6-(4-(3,5-difluorofenilamino)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil-amino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato



LC-MS: m/z 446,1 (M+H)⁺.

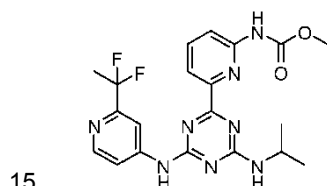
Preparación de metil 6-(4-(terc-butilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato

10 Se usó el procedimiento estándar descrito anteriormente para dar lugar al **Compuesto 685 - metil 6-(4-(terc-butilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato**



LC-MS: m/z 463,3 (M+H)⁺.

Compuesto 686 - Metil 6-(4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-ilamino)-6-(isopropil-amino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato



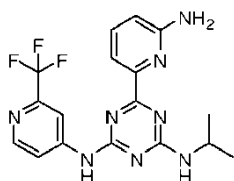
LC-MS: m/z 445,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 11, etapa 2: Preparación de 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

20 A una disolución de **6-(6-cloro piridin-2-il)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina** (170 mg, 0,38 mmol) en METANOL (6mL) se añadieron 5 partículas de KOH. Se calentó la mezcla a 80°C durante 12 horas. La TLC (acetato de etilo) demostró que la reacción se había completado. La mezcla se ajustó a pH 7 y se filtró, el filtrado se concentró y se purificó mediante un método estándar para dar lugar a **6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.**

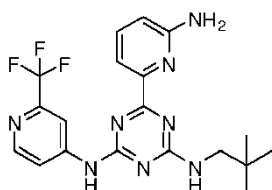
25 Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento establecido en el Ejemplo 11, Etapa 2, usando los materiales de partida y los reactivos apropiados:

Compuesto 687- 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



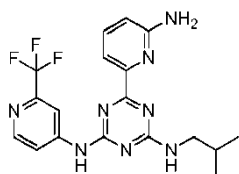
RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,5-8,65 (m, 1,5 H), 7,8-8,3 (m, 3,5 H), 7,2 (m, 1 H), 4,2-4,6 (m, 1 H), 1,25-1,4 (m, 6 H). LC-MS: m/z 391,3 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 689 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-neopentil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**

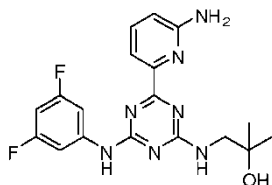


RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,75 (m, 1 H), 8,1-8,6 (m, 2 H), 7,6-7,8 (m, 2 H), 6,85 (m, 1 H), 3,4-3,5 (m, 2 H), 1,0 (s, 9 H). LC-MS: m/z 419,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 690 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-isobutil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

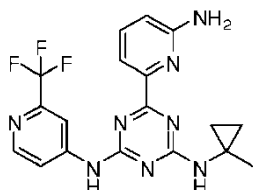


10 **Compuesto 691 - 1-(4-(6-aminopiridin-2-il)-6-(3,5-difluorofenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol**



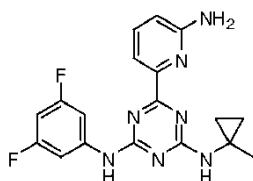
15 RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,6-7,6 (m, 3 H), 7,55-6,5 (m, 3 H), 3,5-3,7 (m, 2 H), 1,1-1,4 (m, 6 H). LC-MS: m/z 338,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 692 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(1-metilciclopropil)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



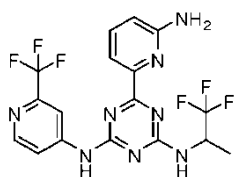
20 RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,88 (m, 1 H), 8,5 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 1,52 (s, 3 H), 0,75-0,95 (m, 4 H). LC-MS: m/z 403,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 693 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-(1-metilciclopropil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



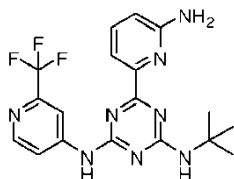
RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 7,5-7,58 (m, 4 H), 6,5-6,8 (m, 2 H), 1,5 (s, 3 H), 0,75-0,95 (m, 4 H). LC-MS: m/z 370,2 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 694** - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-N4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



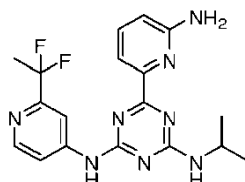
RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 78,63-7,75 (m, 4 H), 7,6 (m, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 5,5-5,0 (m, 1 H), 1,48 (m, 3 H). LC-MS: m/z 445,2 (M+H) $^+$.

10 **Compuesto 695** - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-terc-butil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



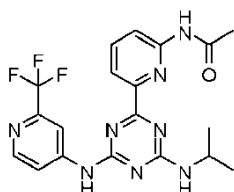
RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,55-8,65 (m, 2 H), 7,9-8,25 (m, 2 H), 7,8-7,9 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 1,55 (m, 9 H). LC-MS: m/z 405,2 (M+H) $^+$.

15 **Compuesto 696** - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



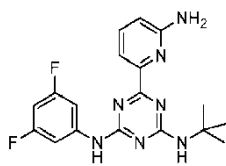
RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,55-8,2 (m, 2 H), 8,0-7,55 (m, 3 H), 6,75 (m, 1 H), 4,55-4,2 (m, 1 H), 2,0 (t, 3 H), 1,3 (d, J = 6,4 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 387,3 (M+H) $^+$.

20 **Compuesto 697** - N-(6-(4-(isopropilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)acetamida



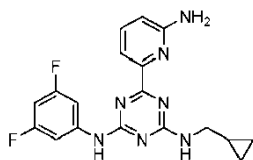
RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 8,7-8,5 (m, 2 H), 8,3-7,8 (m, 4 H), 4,5-4,2 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,25-1,35 (m, 6 H). LC-MS: m/z 433,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 698 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(terc-butil)-N4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 7,68-7,48 (m, 4 H), 6,73-6,55 (m, 2 H), 1,58 (s, 9 H). LC-MS: m/z 372,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 699 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(ciclopropilmetil)-N4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



5 RMN de ^1H (METANOL- d_4): δ 7,71-7,50 (m, 4 H), 6,74-6,72 (m, 1 H), 6,56-6,54 (m, 1 H), 3,43-3,36 (m, 2 H), 1,18-1,72 (m, 1 H), 0,56-0,54 (m, 2 H), 0,32-0,31 (m, 2 H). LC-MS: m/z 370,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 12 Ensayos enzimáticos y celulares.

10 *Ensayo enzimático.* Los compuestos son evaluados en términos de actividad inhibidora de IDH2 R172K mediante un ensayo de agotamiento de cofactor. Los compuestos son preincubados con enzima, a continuación se inicia la reacción mediante la adición de NADPH y α -KG, y se deja evolucionar durante 60 minutos en condiciones que previamente se ha demostrado que son lineales con respecto al tiempo para el consumo tanto de cofactor como de sustrato. La reacción es finalizada con la adición de una segunda enzima, diaforasa, y un sustrato correspondiente, resazurina. La diaforasa reduce la resazurina para dar la altamente fluorescente resorufina con la oxidación simultánea de NADPH a NADP, deteniendo la reacción de IDH2 a través del agotamiento de la reserva de cofactor disponible y facilitando la cuantificación de la cantidad de cofactor remanente tras un periodo de tiempo específico a través de la producción cuantitativa de un fluoróforo fácilmente detectado.

15 Específicamente, en cada uno de 12 pocillos de una placa de 384 pocillos, se dispone 1 μL de una serie de dilución de compuesto 100x, seguido de la adición de 40 μL de tampón (fosfato potásico 50 mM (K_2HPO_4), pH 7,5; NaCl 150 mM; MgCl_2 10 mM, 10% de glicerol, 0,05% de albúmina de suero bovino, beta-mercaptoetanol 2 mM) que contenía 1,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de IDH2 R172K. El compuesto de ensayo es incubado entonces durante una hora a temperatura ambiente con la enzima; antes de comenzar la reacción de IDH2 mediante la adición de 10 μL de mezcla de sustrato que contiene NADPH 50 μM y α -KG 6,3 mM en el tampón descrito anteriormente. Después de una hora adicional de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detiene y se mide el NADPH remanente a través de la conversión de resazurina a resorufina mediante la adición de 25 μL de Mezcla de Parada (36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de enzima diaforasa y resazurina 60 μM ; en tampón). Después de un minuto de incubación se lee la placa en un lector de placas a Ex544/Em590.

20 Para la determinación de la potencia inhibidora de los compuestos frente a IDH2 R140Q en un formato de ensayo similar al anterior, se llevó a cabo un procedimiento similar, excepto que la concentración final de ensayo es de 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de proteína IDH2 R140Q, NADPH 4 μM y α -KG 1,6 mM.

30 Para la determinación de la potencia inhibidora de los compuestos frente a IDH2 R140Q en un formato de cribado de alto rendimiento, se llevó a cabo un procedimiento similar, excepto que se utilizó 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de proteína IDH2 R140Q en la etapa de pre-incubación, y la reacción se inició con la adición de NADPH 4 μM y α -KG 8 μM .

35 *Ensayo basado en células 87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo.* Se crecieron células U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo en matraces T125 en DMEM que contenía un 10% de FBS, 1x penicilina/estreptomina y 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de G418. Se recolectaron mediante tripsina y se sembraron en placas de fondo blanco de 96 pocillos con una densidad de 5000 células/pocillo a 100 $\mu\text{L}/\text{pocillo}$ en DMEM con un 10% de FBS. No se colocaron células en las columnas 1 y 12. Las células se incuban durante una noche a 37°C con un 5% de CO_2 . Al siguiente día los compuestos se preparan en una concentración 2x y se añaden 100 μL a cada pocillo. La concentración final de DMSO es del 0,2% y los pocillos de control de DMSO se colocan en la fila G. Las placas son llevadas entonces al incubador durante 48 horas. A las 48 horas, se retiran 100 μL de medio de cada pocillo y se analiza mediante LCMS para determinar las concentraciones de 2-HG. La placa celular se devuelve al incubador durante otras 24 horas. A las 72 horas de la adición del compuesto, se derriten y mezclan 10 mL/placa de reactivo Promega Cell Titer Glo. La placa celular es retirada del incubador y se deja equilibrar a temperatura ambiente. A continuación se añaden 100 μL de medio a cada pocillo. La placa celular es colocada entonces en un agitador orbital durante 10 minutos y después se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Entonces la placa es leída para determinar la luminiscencia con un tiempo de integración de 500 ms para determinar los efectos del compuesto sobre la inhibición del crecimiento.

45 Los datos correspondientes a varios compuestos de un aspecto de la invención en el ensayo enzimático de R140Q, en el ensayo de R140Q basado en célula y en el ensayo enzimático de R172K tal como se ha descrito anteriormente

o similares se presentan a continuación en la Tabla 2. Para cada ensayo, los valores indicados como "A" representan una IC50 inferior a 100 nM; los valores indicados como "B" representan una IC50 entre 100 nM y 1 µM; los valores indicados como "C" representan una IC50 superior a 1 µM y hasta 10 µM; los valores indicados como "D" representan una IC50 superior a 10 µM; los valores indicados como "sin ajuste" son inactivos y valores de blanco que representan que el compuesto era inactivo o que no se había evaluado en ese ensayo en particular.

Tabla 2. Actividad enzimática y celular de los compuestos.

Comp. n°	Enz. R140Q	Celular R140Q	Enz. R172K	Comp. n°	Enz. R140Q	Celular R140Q	Enz. R172K
100	A	A	A	155	B	Sin ajuste	D
103	B	C	C	156	B	B	C
108	B			158	A	B	B
109	B	C	C	159	B	B	C
110	A	A	B	160	A	B	B
111	A	A	A	162	B	C	C
112	A	B	B	165	B		C
113	A	A	B	167	A	A	B
114	B	C	C	168	A	A	B
115	A	B	B	169	A	B	B
116	B		C	170	B	C	B
117	B		C	172	A	B	B
118	A	B	B	173	A	A	A
119	B	C	D	174	A	A	B
120	A	A	B	175	A	A	B
121	A	A	A	176	A	B	B
122	B	C	C	177	A	A	B
123	A	B	B	178	A	A	A
126	A	A	B	179	A	A	A
128	B	C	C	181	A	A	B
129	A	B	C	182	B		
130	A	A	B	183	A	A	B
132	A	A	B	184	A	B	C
133	B		D	185	A	B	B
135	B	C	D	186	A	A	B
137	B		C	187	A	A	B
139	A	B	C	188	A	A	B
140	A	B	C	189	A	B	C
141	A	B	B	190	A	A	B
143	A	B	B	191	A	A	B
145	B	C	D	193	A	A	B
146	A	A	B	194	A	A	A
147	B	B	C	195	A	A	B
148	B	B	C	196	A	A	B
149	A	A	A	197	A	A	B
150	B	B	C	198	A	A	B
151	B	B	B	199	A	A	A
154	A	B	C	200	A	A	B

ES 2 675 760 T3

Comp. n°	Enz. R140Q	Celular R140Q	Enz. R172K	Comp. n°	Enz. R140Q	Celular R140Q	Enz. R172K
201	A	B	C	244	B	C	B
202	A	A	A	245	A	B	B
203	A	B	C	246	B	A	B
204	A	B	C	247	A	A	A
205	A	A	B	248	A	B	C
206	A	B	B	249	A	B	B
207	B			250	A	B	B
208	A	B	B	251	B		
209	A	B	B	252	B		C
210	A	A	B	253	A	A	B
211	A	B	B	254	A	B	B
212	A	A	B	255	A	A	B
213	A	A	B	256	C		
214	A	B	B	257	A	B	B
215	A	B	C	258	C		
216	A	B	B	259	B	B	D
217	A		C	260	A	A	A
218	A	B	C	261	A	A	B
219	A	A	B	262	B	B	C
220	A	A	B	263	A	B	C
221	B	B	C	264	C		
222	B			265	B	C	
223	A	A	A	266	A	B	C
224	A	B	B	267	A	B	C
225	A	B	C	268	A	B	B
226	A	B	B	269	A	A	B
227	A	A	B	270	A	B	B
228	A	B	B	271	Sin ajuste		
229	A	A	A	272	B	B	
230	B	B	B	273	D		
231	B			274	D		
232	A	B	B	275	B	B	
233	A	A	B	276	B		
234	Sin ajuste			277	A	B	
235	B	B	C	278	Sin ajuste		
236	B	B	C	279	D		
237	B	B	C	280	D		
238	B	B	C	281	A	B	
239	A	A	B	282	Sin ajuste		
240	A	B	C	283	Sin ajuste		
241	A	B	C	284	B	B	
242	B	B	C	285	C		
243	B		C	286	D		

ES 2 675 760 T3

Comp. n°	Enz. R140Q	Celular R140Q	Enz. R172K	Comp. n°	Enz. R140Q	Celular R140Q	Enz. R172K
287	B			331	B	A	
288	A	A		332	D	Sin ajuste	
289	A	B		334	B	A	A
290	B	A		335	B	A	A
291	Sin ajuste	Sin ajuste		336	B	A	B
292	Sin ajuste	Sin ajuste		337	B	B	C
293	A	A		340	A	A	A
294	Sin ajuste	Sin ajuste		341	A	A	B
295	A	A		342	B	C	C
296	B	A		343	B	B	
297	A	A		344	B	A	A
298	A	A		345	B	B	B
299	A	B		346	A	B	
300	B	B		347	B		
301	B	A		348	D		
302	A	B		350	B	B	C
303	C	Sin ajuste		351	A	B	
304	C	Sin ajuste		352	A	A	
305	D	Sin ajuste		353	B	A	
306	B	A		354	B	A	
308	A	B		355	B	A	
309	A	A		356	B	A	
310	B	A		358	B	A	B
311	B	B		359	B	B	
312	B	C		360	B	B	
313	A	A		361	B	B	
314	C	Sin ajuste		362	B	B	
315	A	A		363	B	A	
316	B	B		364	C	B	
317	A	A		365	C		
318	A	A		366	B	A	
319	B	A		367	B	A	
320	A	A		368	C	A	
321	A	A		369	A	A	
322	B	A		370	A	A	
323	B	A		371	A	A	
324	B	C		372	A	A	A
325	A	A		374	A	A	A
326	B	A		376	B	A	
327	B	B		377	B	A	
328	A	A		378	B	A	
329	A	A		379	B	A	
330	B	A		380	B	B	

ES 2 675 760 T3

Comp. n°	Enz. R140Q	Celular R140Q	Enz. R172K	Comp. n°	Enz. R140Q	Celular R140Q	Enz. R172K
381	B	A		459	A	A	A
382	B	A		460	A	A	A
383	B	A		461	A	A	A
384	B	A		462	B	B	B
385	C	B		463	B	A	A
386	B	A	A	464	B	A	A
387	A	A		465	B	A	A
388	C	B		466	B	A	B
389	C	A		467	B	B	B
390	C	B		468	B	A	A
391	B	A		469	A	A	A
392	B	A		470	B	A	B
393	B	A		471	B	A	B
394	A	A		472	A	A	B
395	B	A		473	A	A	A
396	B	A		474	B	A	A
397	B	B		475	A	A	A
398	A	A		476	A	A	B
399	B	A		477	B	A	A
400	B	A		478	B	A	A
401	B	A		479	B	A	B
402	B	A		480	B	A	B
403	B	A		481	B	A	A
404	B	A		482	B	A	A
405	C	B		483	B	B	C
406	B	A		484	B	A	B
407	B	B		485	B	A	B
408	B	A		486		B	B
409	B	A	B	491	B	A	A
410	D	B		492	B	A	A
411	C	A		493		A	A
412	C			495	B	A	A
413	D			496	B	A	A
414	B	B		497	B	A	B
415	D			498	B	B	C
416	A	A	B	499	B	A	A
450	B	A		500	B	A	A
451	B	A		501	B	B	C
452	B	C	D	502	B	B	C
454	B	B	C	503	C	A	A
455	B	A	A	504	B	A	A
456	B	A	B	505	B	A	B
458	B	A	B	508	B	A	B

ES 2 675 760 T3

Comp. n°	Enz. R140Q	Celular R140Q	Enz. R172K	Comp. n°	Enz. R140Q	Celular R140Q	Enz. R172K
509	B	A	B	559	B	A	A
510	B	A	A	560	B	A	A
511	B	A	B	561	B	A	A
512	B	A	B	562	B	A	A
513	C	A	B	563	B	A	A
514	B	A	A	564	B	A	A
516	B	A	A	565	B	A	A
517	B	A	A	567	B	A	A
518	B	A	A	568	B	A	B
519	B	A	B	569	B	B	B
521	B	A	A	570	B	A	A
522	B	A	B	571	B	A	B
523	B	A	A	572	B	A	B
524	B	A	A	574	B	A	A
526	B	A	A	576	B	A	B
527	B	A	A	577	C	A	B
528	B	A	B	581	B	A	A
529	B	A	A	582	B	A	A
530	B	A	B	583	B	A	A
531	B	A	A	584	B	A	A
532	B	A	A	585	B	A	A
533	B	A	A	587	B	A	A
534	B	A	A	588	B	A	B
535	B	A	B	592	B	A	B
536	C	A	B	593	B	A	A
537	B	A	A	594	B	A	B
538	C	A	B	595	B	A	A
540	B	A	B	596	B	A	A
541	B	A	B	597	B	A	A
542	B	A	A	598	B	A	A
543	B	A	B	599	B	A	A
544	B	A	B	600	B	A	A
545	B	A	B	601	B	A	A
546	B	A	B	602	B	A	A
547	B	A	A	603	B	A	A
548	B	A	B	604	B	A	A
549	B	A	A	605	B	A	B
550	B	A	A	606	B	A	A
551	B	A	A	607	B	A	B
552	B	A	B	608	B	A	A
554	B	A	B	609	B	A	A
555	B	A	C	610	B	A	A
556	B	A	A	611	B	A	B

ES 2 675 760 T3

Comp. n°	Enz. R140Q	Celular R140Q	Enz. R172K	Comp. n°	Enz. R140Q	Celular R140Q	Enz. R172K
612	B	A	A	650	B	B	C
613	B	A	A	651	B	A	B
614	B	A	A	652	B	B	B
615	B	A	B	653	B	A	B
616	B	A	A	654	B	A	D
617	B	A	A	655	B	B	B
618	B	A	A	657	B	A	B
619	B	A	A	658	B	A	A
621	B	B	C	660	B	C	
622	B	B	B	662		B	C
623	B	B	C	663		A	A
624	B	A	B	665		A	A
625	A	A	B	667	B	B	B
626	B	B	C	669	B	A	A
627	A	A	A	670	B	A	B
628	A	A	B	671	B	A	A
629	A	A	A	672	B	A	B
630	A	A	A	673	B	A	A
631	A	A	A	674	B	A	B
632	B	A	B	675	B	A	A
633	B	A	A	676	B	A	A
634	B	A	A	677	B	A	A
635	B	B	B	678	C	A	B
636	A	A	B	679	B	B	D
637	B	A	B	687	B	A	A
638	B	A	B	689	B	A	A
639	B	A	A	690	B	A	A
640	A	A	A	691	B	A	B
641	B	A	A	692	B	A	A
642	B	A	A	693	B	A	A
644	B		C	694	B	A	A
645	B	A	B	695	B	A	A
646	B	A	A	696	B	A	B
647	B	A	B	697	B	B	C
648	B	A	B	698	B	A	A
649	A	B	B	699	B	A	A

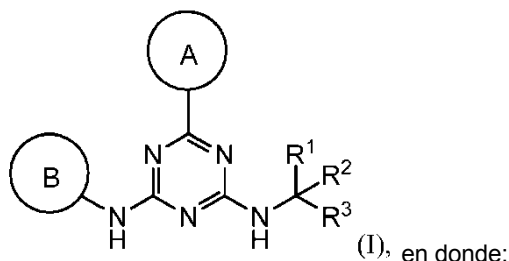
En algunas realizaciones, un aspecto de la invención proporciona un compuesto seleccionado entre uno cualquiera de los compuestos n° 100, 110, 111, 112, 113, 115, 118, 120, 121, 123, 126, 129, 130, 132, 139, 140, 141, 143, 146, 149, 154, 158, 160, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 232, 233, 239, 240, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 253, 254, 255, 257, 260, 261, 263, 266, 267, 268, 269, 270, 277, 281, 288, 289, 290, 293, 295, 296, 297, 298, 299, 301, 302, 306, 308, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 334, 335, 336, 340, 341, 344, 346, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 386, 387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409, 416, 450, 455, 456, 458, 459, 460, 461, 463, 464, 465, 466, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 484, 485, 491, 492, 493, 495, 496, 497, 499, 500, 504, 505, 508, 509, 510, 511, 512, 514, 516, 517, 518, 519, 521, 522, 523, 524, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 537, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 554, 555, 556, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 567, 568, 570, 571, 572, 574, 576, 581, 582, 583, 584, 585, 587, 588, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604,

605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 624, 625, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 645, 646, 647, 648, 649, 651, 653, 654, 657, 658, 663, 665, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 687, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 698 y 699. En un aspecto más específico de dicha realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre uno cualquiera de los compuestos nº 100, 110, 111, 113, 120, 121, 126, 130, 132, 146, 149, 167, 168, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 183, 186, 187, 188, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 205, 210, 212, 213, 219, 220, 223, 227, 229, 233, 239, 246, 247, 253, 255, 260, 261, 269, 288, 290, 293, 295, 297, 298, 301, 306, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 336, 340, 341, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409, 416, 450, 451, 456, 458, 459, 460, 461, 466, 469, 470, 471, 472, 473, 475, 476, 479, 480, 484, 485, 493, 497, 505, 508, 509, 511, 512, 519, 522, 528, 530, 535, 540, 541, 543, 544, 545, 546, 548, 552, 554, 555, 568, 571, 572, 576, 588, 592, 594, 605, 607, 611, 615, 624, 625, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 636, 637, 638, 640, 645, 647, 648, 651, 653, 654, 657, 663, 665, 670, 672, 674, 691 y 696.

En algunas realizaciones, un aspecto de la invención proporciona un compuesto seleccionado entre uno cualquiera de los compuestos nº 100, 110, 111, 112, 113, 115, 118, 120, 121, 123, 126, 129, 130, 132, 139, 140, 141, 143, 146, 149, 154, 158, 160, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 232, 233, 239, 240, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 253, 254, 255, 257, 260, 261, 263, 266, 267, 268, 269, 270, 277, 281, 288, 289, 290, 293, 295, 296, 297, 298, 299, 301, 302, 306, 308, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 334, 335, 336, 340, 341, 344, 346, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 386, 387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409 y 416. En un aspecto más específico de esta realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre uno cualquiera de los compuestos nº 100, 110, 111, 113, 120, 121, 126, 130, 132, 146, 149, 167, 168, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 183, 186, 187, 188, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 205, 210, 212, 213, 219, 220, 223, 227, 229, 233, 239, 247, 253, 255, 260, 261, 269, 288, 293, 295, 297, 298, 309, 313, 315, 317, 318, 320, 321, 325, 328, 329, 340, 341, 352, 369, 370, 371, 372, 374, 387, 394, 398 y 416.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que presenta la Fórmula I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 el anillo A es un heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, en donde el anillo A está sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo -C₁-C₄, haloalquilo -C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -CN, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, y ciclopropilo sustituido opcionalmente con OH;

10 el anillo B es un arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente;

R¹ y R³ se seleccionan cada uno de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄ y CN, en donde cualquier porción alquilo de R¹ está sustituida opcionalmente con -OH, NH₂, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquilo C₁-C₄)₂;

15 R² se selecciona entre: -(alquilo C₁-C₆), -(alquenoilo o alquinilo C₂-C₆), -(alquileno C₁-C₆)-N(R⁶)-(alquileno C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquileno C₁-C₆)-N(R⁶)-(alquileno C₀-C₆)-Q, -(alquileno C₁-C₆)-N(R⁶)(R⁶), -(alquileno C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)_{1,2}-(alquilo C₁-C₆), -(alquileno C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)_{1,2}-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alquileno C₁-C₆)-S(O)_{1,2}-N(R⁶)(R⁶), -(alquileno C₁-C₄)-S(O)_{1,2}-N(R⁶)-(alquileno C₁-C₆)-Q, -C(O)N(R⁶)-(alquileno C₁-C₆)-C(O)-(alquileno C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(R⁶)-(alquileno C₁-C₆)-C(O)-(alquileno C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(R⁶)-(alquileno C₁-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alquileno C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileno C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alquileno C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquileno C₁-C₆)-O-(alquileno C₁-C₆)-Q, -(alquileno C₀-C₆)-C(O)-(alquileno C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquileno C₀-C₆)-C(O)-(alquileno C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆)-Q, -(alquileno C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileno C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alquileno C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileno C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileno C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileno C₁-C₆)-N(R⁶)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileno C₁-C₆)-N(R⁶)-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alquileno C₀-C₆)-S(O)_{0,2}-(alquilo C₁-C₆), -(alquileno C₀-C₆)-S(O)_{0,2}-(alquilo C₀-C₆)-Q, -(alquileno C₁-C₆)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileno C₀-C₆)-Q, -(alquileno C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileno C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R² está sustituido opcionalmente con uno o más de -OH, -O(alquilo C₁-C₄) o halógeno;

30 cualquier resto metilo terminal presente en R² es reemplazado opcionalmente por -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN o CO₂H;

cada R⁶ es seleccionado de forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆; e

Q es seleccionado entre arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente; o

35 R¹ y R³ opcionalmente se consideran junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar C(=O), o

R¹ y R² opcionalmente se consideran juntos para formar un carbociclilo sustituido, o un heterociclilo sustituido opcionalmente;

40 a. cuando el anillo A es piridilo sustituido opcionalmente y el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente; entonces la porción del compuesto representado por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es -NH(CH₂)-arilo;

45 b. cuando el anillo A es piridin-3-ilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo o CF₃, y el anillo B es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo, CF₃; metoxi, o CH=C(fenil)CN; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R¹)(R²)(R³) es diferente a -

NH(alquileo C₁-C₈)-N(R^a)(R^a), -NH-1-(aminometil)ciclopentilmetilo, -NH-4-(aminometil)ciclohexilmetilo, en donde cada R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o dos R^as se consideran conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos en común para formar morfolin-4-ilo o piperidin-1-ilo;

5 c. el compuesto es diferente a:

4-((4-((furan-2-ilmetil)amino)-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenol,

y

2-cloro-4-(metilsulfonil)-N-[4-(fenilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida.

10 **2.** El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona de forma independiente entre hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, CN o R¹ y R³ se consideran juntos para formar =O, o en donde R¹ y R² se consideran juntos para formar un carbociclo o heterociclo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -CN, =O, -OH y -C(O)alquilo C₁-C₄.

15 **3.** El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² se selecciona entre: -(alquilo C₁-C₄) sustituido opcionalmente con fluoro u -OH; -(alquileo C₀-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquileo C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquileo C₀-C₂)-Q, y -O-(alquileo C₀-C₂)-Q, en donde Q está sustituido opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, =O, -C(O)-alquilo C₁-C₄, -CN y halógeno.

20 **4.** El compuesto de la reivindicación 3, en donde Q se selecciona entre tetrahidrofuranilo, ciclobutilo, ciclopropilo, fenilo, pirazolilo, morfolinilo y oxetanilo, en donde Q está sustituido opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, =O, fluoro, cloro y bromo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ y R² se consideran juntos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, azetidino, fenilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -OH, -C(O)CH₃, fluoro y cloro, o

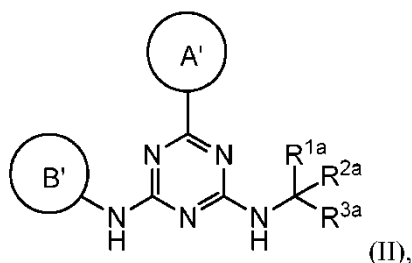
25 en donde el anillo A está sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes

seleccionados de forma independiente entre halógeno, -alquilo C₁-C₄, -haloalquilo C₁-C₄, -hidroxialquilo C₁-C₄, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -CN, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -OH y -NH₂, o

30 en donde el anillo B se selecciona entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en donde el anillo B está sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de forma independiente entre halógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquinilo C₂-C₄, -haloalquilo C₁-C₄,

-hidroxialquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₀-C₂)-O-alquilo C₁-C₄, -O-(alquileo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₆, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH-(cicloalquilo C₃-C₆), -S(O)₂-(heterociclo saturado), -CN, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OH, C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), heterociclo saturado, y -NH₂.

6. El compuesto de la reivindicación 1 que presenta la Fórmula Estructural II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

40 El anillo A' es piridin-2-ilo, en donde está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, fluoro, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂;

El anillo B' se selecciona entre piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y pirimidin-5-ilo, donde el anillo B' está sustituido opcionalmente con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno; -CN; -

OH; alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con halógeno, CN u -OH;

-S(O)₂-alquilo C₁-C₄; -S(O)-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-N(alquilo C₁-C₄)₂; -S(O)₂-azetidín-1-ilo; -O-alquilo C₁-C₄; -CH₂-O-CH₃, morfolin-4-ilo, ciclopropilo, -S(O)₂-NH-ciclopropilo; -C(O)-O-CH₃; y

5 -C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona entre alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno u -OH; - (alquileno C₀-C₁)-cicloalquilo, en donde el alquileno está sustituido opcionalmente con metilo y el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, -OCH₃ o metilo; heterociclilo saturado sustituido opcionalmente con halógeno o metilo;

-C(O)-O-alquilo C₁-C₆; -C(O)-(alquileno C₀-C₁)-ciclopropilo; y C(O)-bencilo.

10 7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde el anillo A' se selecciona entre 6-aminopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo y 6-trifluorometilpiridin-2-ilo.

15 8. El compuesto de la reivindicación 6, en donde el anillo B' se selecciona entre 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, 2-dimetilaminopiridin-4-ilo, 3-(2-metoxietil)fenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-ciclopropilaminosulfonilfenilo, 3-dimetilaminosulfonilfenilo, 3-etilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-fluorofenilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-4-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-4-ilo, 6-cianopiridin-4-ilo, 6-ciclopropilpiridin-4-ilo, 6-etoxipiridin-4-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 6-fluoropiridin-4-ilo, 6-metilpiridin-4-ilo, 6-trifluorometilpiridin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, fenilo y piridin-4-ilo, y

20 en donde el resto representado por C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona entre 2-hidrox ciclopentilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH₂OCH₃, -C(O)-C(CH₃)₃, -C(O)-CH(CH₃)₂, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)-OCH₂CH₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂-CH₂OH, CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, isopropilo, oxetan-3-ilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, tetrahidropiran-4-ilo, y tetrahidropiran-3-ilo.

25 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que además comprende un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento del cáncer.

30 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica de las reivindicaciones 9 ó 10, para uso en el tratamiento del cáncer, que **se caracteriza por** la presencia de una mutación de isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2), en donde la mutación de IDH2 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α-cetoglutarato a R(-)-2-hidroxisulfolactato en un paciente.

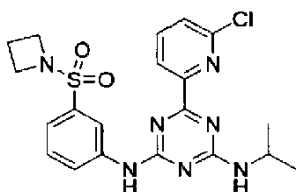
12. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 11, en donde la mutación de IDH2 es una mutación IDH2 R140Q o R172K; o

35 donde la mutación de IDH2 es una mutación IDH2 R140Q.

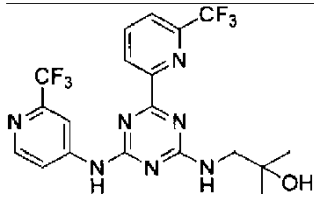
13. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 11, en donde el cáncer se selecciona entre glioblastoma (o glioma), síndrome mielodisplásico (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), leucemia mielógena aguda (AML), sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de célula no pequeña, condrosarcoma, colangiocarcinomas y linfoma no de Hodgkin (NHL) angioinmunoblástico.

40 14. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 11, que además comprende un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento del cáncer.

15. El compuesto de la reivindicación 1, que es



16. El compuesto de la reivindicación 1, que es



17. El compuesto de la reivindicación 1, que es

