



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT



10-54262

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: INHIBIDORES DE Seh Y SU USO

SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE LLC

DIRECCIÓN: One Franklin, Plaza, 200 North 16th Street Philadelphia,
Pennsylvania 19102, Estados Unidos

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 6 de Mayo de 2010

P2010/000046

*T. L. L. Solicitante
11-05-2010
[Signature]*

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOUPTO & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 10-054262- -00000-0000

Fecha: 2010-05-06 16:33:43

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 202 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 202

PETITORIO - FORMUL

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000046

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GLAXOSMITHKLINE LLC

Dirección: One Franklin Plaza, 200 North 16th
Street Philadelphia, Pennsylvania 19102

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta

TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Yun DING, 2) Reema K. THALJI 3) Joseph Paul Jr. MARINO

Dirección: 1) 830 Winter Street, Waltham, MA 02541 E.U.A. 2) 1250 South
Collegeville Roa, Collegeville, PA 19426 E.U.A., 3) 709 Swedeland Road, King of
Prussia, PA 19406 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: 1) Suiza, 2y3) Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/079517

Fecha

Octubre 10, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/049157

Fecha

Abril 16, 2009

6

Título (54) NUEVOS INHIBIDORES DE sEH Y SU USO

(Foto 200)

Clasificación Internacional (51) A01N 43/66, A61K 31/53

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 11, 2007

(31) Número de Solicitud

60/979,154

9

Comprobante de pago No. 10- 35,516

Fecha Mayo 5, 2010



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 09-149.391



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Pequeña
4.17.17 PCT.
Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



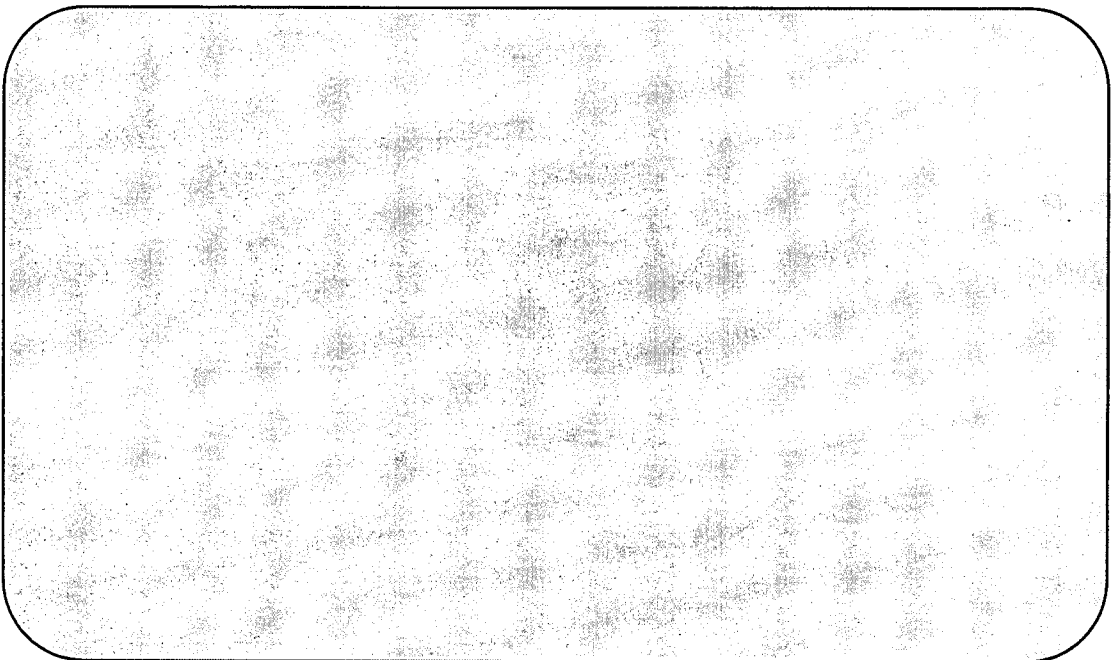
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. Formulario PCT/IB/306



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

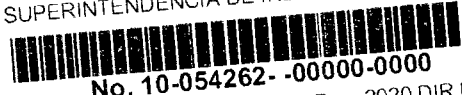
FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054262-00000-0000

Fecha: 2010-05-06 16:33:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 202

3

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 35,516
FECHA : MAYO 5 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6238665	05/05/2010	4,158,000.00
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174696676	05/05/2010	706,000.00
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174686680	05/05/2010	1,412,000.00
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174695205	05/05/2010	706,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Apostilla adjunta:

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Ha sido firmado por: Deborah A. Becker
3. Actuando en calidad de: Notario Público
Deborah A. Becker, Notario Público del
4. Lleva el sello/estampilla de: Condado de Montgomery, Mancomunidad de Pensilvania.
- Certificado
5. En: Harrisburg, Pensilvania.
6. El: Día 9 de febrero de 2010
7. Por: Pedro A. Cortés, Secretario de la Mancomunidad de Pensilvania.
8. Bajo el No.: 201003472
9. Sello / estampilla: Gran sello del Secretario de la Mancomunidad de Pensilvania.
10. Firma: Por: (Firmado) Pedro A. Cortés

FIN DE LA TRADUCCIÓN

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Apostilla"

Fecha: 25 de febrero de 2010.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: twosier1@yahoo.com

Traducción # 14-618

Traductor
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

5

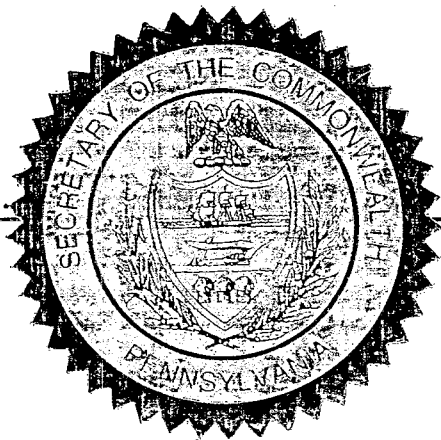
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States of America
2. This public document has been signed by **DEBORAH A BECKER**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **DEBORAH A BECKER , NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**
5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 9th day of February, 2010
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No: 201003472
9. Seal/Stamp
10. Signature

Certified

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



6
Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Power of Attorney

The undersigned,

GLAXOSMITHKLINE LLC

domiciled in

One Franklin Plaza, 200 North 16th Street Philadelphia, Pennsylvania 19102

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

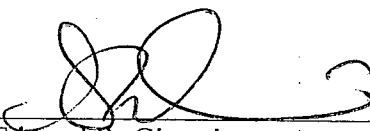
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Alexander Agudelo
Catalina Barbastefano
Ángela Correa
Erika Rico
Carlos A. Parra
Andrés Alvarado
Gina Arias
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Grace García
Mariana Franco

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro

Signature/Firma:


Edward R. Gimmi

Date/Fecha: 18 January 2010

City/Country/Ciudad,País: King of Prussia, Pennsylvania, USA

9

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
18 January 2010

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania, USA

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Authorized Attorney and Signatory of GlaxoSmithKline LLC

3. That GlaxoSmithKline LLC, having its principal place of business located in Philadelphia, Pennsylvania, USA is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Edward R. Gimmi

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

3. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

Deborah A. Becker

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Notarial Seal
Deborah A. Becker, Notary Public
Upper Merion Twp., Montgomery County
My Commission Expires April 6, 2012
Member, Pennsylvania Association of Notaries

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to International Application No. PCT/2008/079517

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

DING, Yun of 830 Walnut Street, Philadelphia, Pennsylvania, USA, to SmithKline Beecham Corporation dated 28 October 2008

THALJI, Reema K. of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania, USA to SmithKline Beecham Corporation dated 22 October 2008

MARINO, Joseph P., Jr. of 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania, USA to SmithKline Beecham Corporation dated 17 October 2008

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 April 2009 (16.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/049157 A1

(51) International Patent Classification:

A01N 43/66 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/079517

(22) International Filing Date: 10 October 2008 (10.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/979,154 11 October 2007 (11.10.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US):

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadelphia, PA 19101 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DING, Yun [CH/US]; 830 Winter Street, Waltham, MA 02541 (US). THALJI, Reema, K. [US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). MARINO, Joseph, Paul, Jr. [US/US]; 709 Swedeland Road, King Of Prussia, PA 19406 (US).

(74) Agents: HALL, Linda, E. et al.; Glaxosmithkline, Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King Of Prussia, PA 19406-0939 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

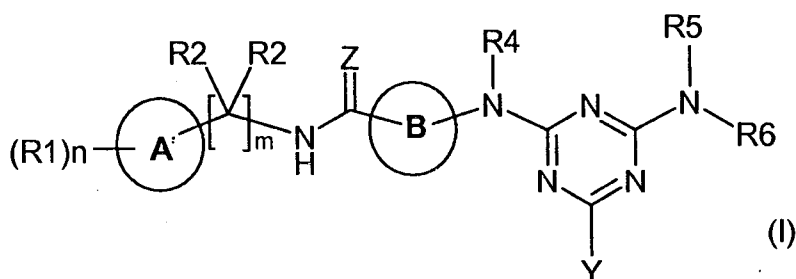
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

(54) Title: NOVEL SEH INHIBITORS AND THEIR USE



(57) Abstract: The invention is directed to novel sEH inhibitors and their use in the treatment of diseases mediated by the sEH enzyme. Specifically, the invention is directed to compounds according to Formula I: wherein R1, R2, R4, R5, R6, A, B, Y, Z, n, and m are defined below, and to pharmaceutically-acceptable salts thereof. The compounds of the invention are sEH inhibitors and can be used in the treatment of diseases mediated by the sEH enzyme, such as hypertension. Accordingly, the invention is further directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention. The invention is still further directed to methods of inhibiting sEH and treatment of conditions associated therewith using a compound of the invention or a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention.

NOVEL sEH INHIBITORS AND THEIR USE

FIELD OF THE INVENTION

The invention is directed to novel sEH inhibitors and their use in the treatment of diseases mediated by the sEH enzyme.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Epoxide functional groups may be found in drugs, xenobiotic materials, and endogenous biomolecules. Epoxide hydrolases, found in both plants and animals, are enzymes that convert epoxides to diols by hydrolysis. In mammals, soluble epoxide hydrolase ("sEH") is primarily responsible for the metabolism of arachidonic acid derivatives known as epoxyeicosatrienoic acids ("EETs"). sEH converts EETs into dihydroxyeicosatrienoic acids ("DHETs"). Several publications have described the beneficial vasodilatory, anti-inflammatory, and anti-thrombotic effects of EETs. See E.g. Spector et al., *Prog. Lipid Res.*, **43**, 55-90, 2004; Imig, *Cardiovasc. Drug Rev.*, **24**, 169-188, 2006. DHETs are generally inactive and thus do not exhibit the beneficial effects of EETs.

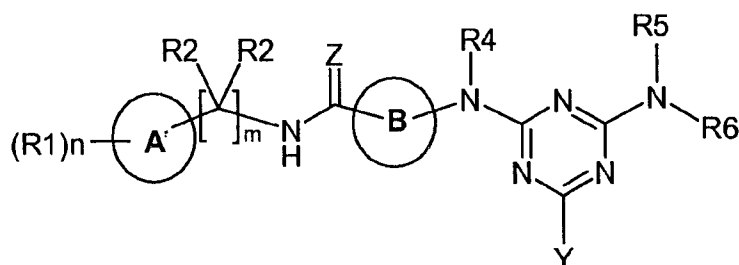
Conversely, microsomal epoxide hydrolase ("mEH") catalyzes the hydrolysis of a broad range of epoxide substrates including carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons and reactive epoxides, thus it provides an important detoxification pathway. Polymorphisms in mEH may lead to differences in bioactivation of pro-carcinogens and several human epidemiological studies suggest that mEH genotype is associated with altered cancer risk. Fretland & Omiecinski, *Chemico-Biol. Int.*, **129**, 41-59, 2000.

Pharmacological, knockout mouse phenotype and genetic polymorphism studies suggest that elevated EET levels are protective in numerous cardiovascular disorders including hypertension [Sinal et al., *J. Biol. Chem.*, **275**, 40504-40510, 2000; Imig et al., *Hypertension*, **39**, 690-694, 2002; Jung et al., *Hypertension*, **45**, 759-765, 2005; Loch et al., *Cell Biochem Biophys.*, **47**, 87-98, 2007], heart failure [Xu et al., *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, **103**, 18733-18738, 2006], renal dysfunction / end organ damage [Zhao et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **15**, 1244-1253, 2004; Imig et al., *Hypertension*, **46**, 975-981, 2005], stroke [Dorrance et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **46**, 842-848, 2005; Fornage et al., *Hum. Mol. Genet.*, **14**, 2829-2837, 2005; Koerner et al., *J. Neurosci.*, **27**, 4642-4649, 2007], atherosclerosis and thrombosis [Sato et al., *J. Hum. Genet.*, **49**, 29-34, 2004; Lee et al., *Hum Mol Genet.*, **15**, 1640-1649, 2006; Wei et al., *Atherosclerosis*, **190**, 26-34, 2007; Krotz et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **24**, 595-600, 2004] and inflammation [Inceoglu et al., *Life Sci.*, **79**, 2311-2319, 2006].

One approach to the treatment of such conditions designed to take advantage of the beneficial effect of EETs has been to inhibit the action of sEH thereby preventing EET degradation. In light of the role sEH plays in the degradation of EETs, it is desirable to prepare compounds that inhibit its activity. Thus, there is a need to identify compounds that inhibit sEH, which can be used in the treatment of a variety of conditions mediated by the sEH enzyme.

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention is directed to novel sEH inhibitors and their use in the treatment of diseases mediated by the sEH enzyme. Specifically, the invention is directed to compounds according to Formula I:



Formula I

wherein R1, R2, R4, R5, R6, A, B, Y, n, and m are defined below, and to pharmaceutically-acceptable salts thereof.

The compounds of the invention are sEH inhibitors and can be used in the treatment of diseases mediated by the sEH enzyme, such as hypertension. Accordingly, the invention is further directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention. The invention is still further directed to methods of inhibiting sEH and treatment of conditions associated therewith using a compound of the invention or a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In describing the invention, chemical elements are identified in accordance with the Periodic Table of the Elements. Abbreviations and symbols utilized herein are in accordance with the common usage of such abbreviations and symbols by those skilled in the chemical and biological arts. For example, the following abbreviations are used herein:

"aq" is an abbreviation for aqueous

12

- "BOP" is an abbreviation for (Benzotriazol-1-yloxy)tris
(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
- "°C" is an abbreviation for degrees Celsius
- "DIEA" is an abbreviation for di-isopropylethylamine
- 5 "DMAP" is an abbreviation for dimethylaminopyridine
- "DMF" is an abbreviation for dimethylformamide
- "DMSO" is an abbreviation for Dimethylsulfoxide
- "EDCI" is an abbreviation for N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide
hydrochloride
- 10 "equiv" is an abbreviation for equivalent
- "HPLC" is an abbreviation for High Pressure Liquid Chromatography
- "g" is an abbreviation for gram or grams
- "L" is an abbreviation for liter or liters
- "LC-MS" is an abbreviation for Liquid chromatography-Mass spectrometry
- 15 "mL" is an abbreviation for milliliter or milliliters
- "min" is an abbreviation for minute or minutes
- "mmol" is an abbreviation for millimole or millimolar
- "N" is an abbreviation for Normal and refers to the number of equivalents of
reagent per liter of solution
- 20 "Ph" is an abbreviation for phenyl
- "sat" is an abbreviation for saturated
- "TFA" is an abbreviation for trifluoroacetic acid
- "THF" is an abbreviation for tetrahydrofuran

25 Terms and Definitions

"Alkyl" refers to a monovalent saturated hydrocarbon chain having the specified number of member atoms. For example, C1-C8 alkyl refers to an alkyl group having from 1 to 8 member atoms. Alkyl groups may be optionally substituted with one or more substituents as defined herein. Alkyl groups may be straight or branched. Representative

30 branched alkyl groups have one, two, or three branches. Alkyl includes methyl, ethyl, propyl (n-propyl and isopropyl), butyl (n-butyl, isobutyl, and t-butyl), pentyl (n-pentyl, isopentyl, and neopentyl), and hexyl.

"Cycloalkyl" refers to a monovalent saturated or unsaturated hydrocarbon ring having the specified number of member atoms. For example, C3-C6 cycloalkyl refers to a

35 cycloalkyl group having from 3 to 6 member atoms. Unsaturated Cycloalkyl groups have

one or more carbon-carbon double bonds within the ring. Cycloalkyl groups are not aromatic. Cycloalkyl groups having from 3 to 7 member atoms or less are monocyclic ring systems. Cycloalkyl groups having at least 7 member atoms may be monocyclic, bridged or fused bicyclic ring systems. Cycloalkyl groups may be optionally substituted with one or more substituents as defined herein. Cycloalkyl includes cyclopropyl, cyclopropenyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptanyl, and cycloheptenyl.

"Enantiomerically enriched" refers to products whose enantiomeric excess is greater than zero. For example, enantiomerically enriched refers to products whose enantiomeric excess is greater than 50% ee, greater than 75% ee, and greater than 90% ee.

"Enantiomeric excess" or "ee" is the excess of one enantiomer over the other expressed as a percentage. As a result, since both enantiomers are present in equal amounts in a racemic mixture, the enantiomeric excess is zero (0% ee). However, if one enantiomer was enriched such that it constitutes 95% of the product, then the enantiomeric excess would be 90% ee (the amount of the enriched enantiomer, 95%, minus the amount of the other enantiomer, 5%).

"Enantiomerically pure" refers to products whose enantiomeric excess is 99% ee or greater.

"Half-life" refers to the time required for half of a quantity of a substance to be converted to another chemically distinct specie *in vitro* or *in vivo*.

"Halo" refers to the halogen radical fluoro, chloro, bromo, or iodo.

"Haloalkyl" refers to an alkyl group that is substituted with one or more halo substituents. Haloalkyl includes trifluoromethyl.

"Heteroaryl" refers to a monovalent aromatic ring containing from 1 to 4 heteroatoms as member atoms in the ring. Heteroaryl groups containing more than one heteroatom may contain different heteroatoms. Heteroaryl groups may be optionally substituted with one or more substituents as defined herein. Unless otherwise specified, heteroaryl groups are monocyclic ring systems or are fused, spiro, or bridged bicyclic ring systems. Monocyclic heteroaryl rings have 5 or 6 member atoms. Bicyclic heteroaryl rings have from 7 to 11 member atoms. Bicyclic heteroaryl rings include those rings wherein phenyl and a monocyclic heterocycloalkyl ring are attached forming a fused, spiro, or bridged bicyclic ring system, and those rings wherein a monocyclic heteroaryl ring and a monocyclic cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl ring are attached forming a fused, spiro, or bridged bicyclic ring system. Heteroaryl includes pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl,

thiadiazolyl, furanyl, furazanyl, thienyl, triazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, tetrazinyl, tetrazolyl, indolyl, isoindolyl, indolizinyl, indazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxaliny, quinazolinyl, pteridinyl, cinnolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzothienyl, furopyridinyl, and naphthyridinyl.

"Heteroatom" refers to a nitrogen, sulphur, or oxygen atom.

"Heterocycloalkyl" refers to a saturated or unsaturated ring containing from 1 to 4 heteroatoms as member atoms in the ring. However, heterocycloalkyl rings are not aromatic. Heterocycloalkyl groups containing more than one heteroatom may contain different heteroatoms. Heterocycloalkyl groups may be optionally substituted with one or more substituent as defined herein. Unless otherwise specified, heterocycloalkyl groups are monocyclic, bridged, or fused ring systems. Monocyclic heterocycloalkyl rings have from 4 to 7 member atoms. Bridged or bicyclic heterocycloalkyl rings have from 7 to 11 member atoms. In certain embodiments, heterocycloalkyl is saturated. In other embodiments, heterocycloalkyl is unsaturated but not aromatic. Heterocycloalkyl includes pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, azepinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-oxathiolanyl, 1,3-oxathianyl, 1,3-dithianyl, azetidiny, azabicyclo[3.2.1]octyl, azabicyclo[3.3.1]nonyl, azabicyclo[4.3.0]nonyl, oxabicyclo[2.2.1]heptyl, and pthalimidyl.

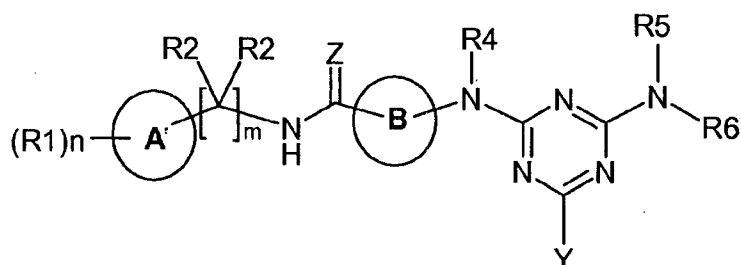
"Member atoms" refers to the atom or atoms that form a chain or ring. Where more than one member atom is present in a chain and within a ring, each member atom is covalently bound to an adjacent member atom in the chain or ring. Atoms that make up a substituent group on a chain or ring are not member atoms in the chain or ring.

"Optionally substituted" indicates that a group, such as alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl, may be unsubstituted or substituted with one or more substituents as defined herein. "Substituted" in reference to a group indicates that a hydrogen atom attached to a member atom within a group is replaced. It should be understood that the term "substituted" includes the implicit provision that such substitution be in accordance with the permitted valence of the substituted atom and the substituent and that the substitution results in a stable compound (i.e. one that does not spontaneously undergo transformation such as by rearrangement, cyclization, or elimination). In certain embodiments, a single atom may be substituted with more than one substituent as long as such substitution is in accordance with the permitted valence of the atom. Suitable substituents are defined herein for each substituted or optionally substituted group.

"Pharmaceutically acceptable" refers to those compounds, materials, compositions, and dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

Compounds

The invention is directed to compounds according to Formula I:



Formula I

wherein:

A is phenyl, or monocyclic heteroaryl;

R1 is independently selected from the group consisting of: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, and S(O₂)NRcRc;

n is an integer from 0 to 5;

R2 is H or C1-C3 alkyl;

m is 1 or 2;

Z is O or S;

B is C3-C10 cycloalkyl;

R4 is H, or C1-C6 alkyl;

Y is R7, R8, R9, R10, R11, or R12;

R5 is H, R51, R52, R53, R54, R55, -C(O)Rb, -C(O)NRcRc, -S(O₂)Ra, or -S(O₂)NRcRc;

each R51 is C1-C6 alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRk, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, Rg, Rh, Ri, Rj;

each R52 is C3-C6 cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, C1-C3 alkyl, and C1-C3 haloalkyl;

5 R53 is monocyclic heterocycloalkyl optionally substituted with one or more C1-C3 alkyl;

R54 is phenyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, and S(O₂)NReRe;

10 R55 is monocyclic heteroaryl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, -CN, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, ORd, and NReRe;

R6 is H, R51, or R52; or

15 R5 and R6 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated monocyclic ring having from 5 to 7 member atoms wherein said ring optionally contains one additional heteroatom as a member atom and wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: C1-C3 alkyl, ORd, and NRfRf;

R7 is C1-C8 alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRd, NReRe, C3-C6 cycloalkyl, Ri, and Rj;

20 R8 is C3-C6 cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRd, NReRe, C1-C3 alkyl, and C1-C3 haloalkyl;

R9 monocyclic heterocycloalkyl optionally substituted with one or more C1-C3 alkyl;

25 R10 is phenyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, and S(O₂)NRcRc

30 R11 is heteroaryl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, and S(O₂)NRcRc;

R12 is -OR8, -OR9, -OR10, -OR11, -SR7, -SR8, -SR9, -SR10, or SR11;

each Ra is independently C1-C6 alkyl or C1-C6 haloalkyl;

each Rb is independently H, C1-C6 alkyl or C1-C6 haloalkyl;

each Rc is independently H or C1-C6 alkyl;

35 where there are two Rc groups attached to a nitrogen;

- both Rc groups, independently in each instance, taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated monocyclic ring having from 5 to 7 member atoms wherein said ring optionally contains one additional heteroatom as a member atom and wherein said ring is optionally substituted with one or more
- 5 substituents selected from the group consisting of: C1-C3 alkyl, ORd, and NRfRf;
each Rd is independently H, C1-C3 alkyl or C1-C3 haloalkyl;
each Re is independently H, C1-C3 alkyl, CH₂-CF₃; or
both Re groups, independently in each instance, taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated monocyclic ring having from 5 to 7
- 10 member atoms wherein said ring optionally contains one additional heteroatom as a member atom and wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: C1-C3 alkyl, ORd, and NRfRf;
each Rf is independently H or C1-C3 alkyl.
each Rg is C3-C6 cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents
- 15 selected from the group consisting of: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, and C1-C3 alkyl;
each Rh is monocyclic heterocycloalkyl optionally substituted with one or more C1-C3 alkyl;
each Ri is phenyl optionally substituted with one or more substituents selected
- 20 from the group consisting of: halo, -CN, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, ORd, and NReRe;
each Rj is monocyclic heteroaryl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, -CN, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, ORd, and NReRe; and
each Rk is independently H, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, or benzyl optionally
- 25 substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, -CN, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, ORd, and NReRe;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 The meaning of any functional group or substituent thereon at any one occurrence in Formula I, or any subformula thereof, is independent of its meaning, or any other functional group's or substituent's meaning, at any other occurrence, unless stated otherwise.

35 The compounds according to Formula I may contain one or more asymmetric centers (also referred to as a chiral center) and may, therefore, exist as individual enantiomers, diastereomers, or other stereoisomeric forms, or as mixtures thereof. Chiral

18

centers, such as chiral carbon atoms, may also be present in a substituent such as an alkyl group. Where the stereochemistry of a chiral center present in Formula I, or in any chemical structure illustrated herein, is not specified the structure is intended to encompass any stereoisomer and all mixtures thereof. Thus, compounds according to

5 Formula I containing one or more chiral center may be used as racemic mixtures, enantiomerically enriched mixtures, or as enantiomerically pure individual stereoisomers.

Individual stereoisomers of a compound according to Formula I which contain one or more asymmetric center may be resolved by methods known to those skilled in the art. For example, such resolution may be carried out (1) by formation of diastereoisomeric

10 salts, complexes or other derivatives; (2) by selective reaction with a stereoisomer-specific reagent, for example by enzymatic oxidation or reduction; or (3) by gas-liquid or liquid chromatography in a chiral environment, for example, on a chiral support such as silica with a bound chiral ligand or in the presence of a chiral solvent. The skilled artisan will appreciate that where the desired stereoisomer is converted into another chemical

15 entity by one of the separation procedures described above, a further step is required to liberate the desired form. Alternatively, specific stereoisomers may be synthesized by asymmetric synthesis using optically active reagents, substrates, catalysts or solvents, or by converting one enantiomer to the other by asymmetric transformation.

The compounds according to Formula I may also contain double bonds or other

20 centers of geometric asymmetry. Where the stereochemistry of a center of geometric asymmetry present in Formula I, or in any chemical structure illustrated herein, is not specified, the structure is intended to encompass the trans (E) geometric isomer, the cis (Z) geometric isomer, and all mixtures thereof. Likewise, all tautomeric forms are also included in Formula I whether such tautomers exist in equilibrium or predominately in one

25 form.

In certain embodiments, compounds according to Formula I may contain an acidic functional group and are therefore capable of forming pharmaceutically-acceptable base addition salts by treatment with a suitable base. In certain other embodiments, compounds according to Formula I may contain a basic functional group and are therefore

30 capable of forming pharmaceutically-acceptable acid addition salts by treatment with a suitable acid. Thus, the skilled artisan will appreciate that pharmaceutically-acceptable salts of the compounds according to Formula I may be prepared. Indeed, in certain embodiments of the invention, pharmaceutically-acceptable salts of the compounds according to Formula I may be preferred over the respective free base or free acid

35 because such salts impart greater stability or solubility to the molecule thereby facilitating

formulation into a dosage form. Accordingly, the invention is further directed to pharmaceutically-acceptable salts of the compounds according to Formula.

As used herein, the term "pharmaceutically-acceptable salts" refers to salts that retain the desired biological activity of the subject compound and exhibit minimal undesired toxicological effects. These pharmaceutically-acceptable salts may be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compound, or by separately reacting the purified compound in its free acid or free base form with a suitable base or acid, respectively.

Because of their potential use in medicine, the salts of the compounds of formula (I) are preferably pharmaceutically acceptable. Suitable pharmaceutically acceptable salts can include acid or base addition salts.

A pharmaceutically acceptable acid addition salt can be formed by reaction of a compound of formula (I) with a suitable inorganic or organic acid (such as hydrobromic, hydrochloric, sulfuric, nitric, phosphoric, succinic, maleic, formic, acetic, propionic, fumaric, citric, tartaric, lactic, benzoic, salicylic, glutamic, aspartic, p-toluenesulfonic, benzenesulfonic, methanesulfonic, ethanesulfonic, naphthalenesulfonic such as 2-naphthalenesulfonic, or hexanoic acid), optionally in a suitable solvent such as an organic solvent, to give the salt which is usually isolated for example by crystallisation and filtration. A pharmaceutically acceptable acid addition salt of a compound of formula (I) can comprise or be for example a hydrobromide, hydrochloride, sulfate, nitrate, phosphate, succinate, maleate, formate, acetate, propionate, fumarate, citrate, tartrate, lactate, benzoate, salicylate, glutamate, aspartate, p-toluenesulfonate, benzenesulfonate, methanesulfonate, ethanesulfonate, naphthalenesulfonate (e.g. 2-naphthalenesulfonate) or hexanoate salt.

A pharmaceutically acceptable base addition salt can be formed by reaction of a compound of formula (I) with a suitable inorganic or organic base (e.g. triethylamine, ethanolamine, triethanolamine, choline, arginine, lysine or histidine), optionally in a suitable solvent such as an organic solvent, to give the base addition salt which is usually isolated for example by crystallisation and filtration.

Other suitable pharmaceutically acceptable salts include pharmaceutically acceptable metal salts, for example pharmaceutically acceptable alkali-metal or alkaline-earth-metal salts such as sodium, potassium, calcium or magnesium salts; in particular pharmaceutically acceptable metal salts of one or more carboxylic acid moieties that may be present in the the compound of formula (I).

Other non-pharmaceutically acceptable salts, eg. oxalates, may be used, for example in the isolation of compounds of the invention, and are included within the scope of this invention.

5 The invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms of the salts of the compounds of formula (I).

As used herein, the term "compounds of the invention" means both the compounds according to Formula I and the pharmaceutically-acceptable salts thereof. The term "a compound of the invention" also appears herein and refers to both a
10 compound according to Formula I and its pharmaceutically-acceptable salts.

In the solid state, compounds of the invention can exist in crystalline, semi-crystalline and amorphous forms, as well as mixtures thereof. The skilled artisan will appreciate that pharmaceutically-acceptable solvates of a compound of the invention may be formed wherein solvent molecules are incorporated into the solid-state structure during
15 crystallization. Solvates may involve water or nonaqueous solvents, or mixtures thereof. In addition, the solvent content of such solvates can vary in response to environment and upon storage. For example, water may displace another solvent over time depending on relative humidity and temperature.

Solvates wherein water is the solvent that is incorporated into the solid-state structure are typically referred to as "hydrates." Solvates wherein more than one solvent is incorporated into the solid-state structure are typically referred to as "mixed solvates". Solvates include "stoichiometric solvates" as well as compositions containing variable amounts of solvent (referred to as "non-stoichiometric solvates"). Stoichiometric solvates wherein water is the solvent that is incorporated into the solid-state structure are typically
20 referred to as "stoichiometric hydrates", and non-stoichiometric solvates wherein water is the solvent that is incorporated into the solid-state structure are typically referred to as "non-stoichiometric hydrates". The invention includes both stoichiometric and non-stoichiometric solvates.

In addition, crystalline forms of a compound of the invention, including solvates
30 thereof, may contain solvent molecules, which are not incorporated into the solid-state structure. For example, solvent molecules may become trapped in the crystals upon isolation. In addition, solvent molecules may be retained on the surface of the crystals. The invention includes such forms.

The skilled artisan will further appreciate that compounds of the invention,
35 including solvates thereof, may exhibit polymorphism (i.e. the capacity to occur in different crystalline packing arrangements). These different crystalline forms are typically known

as "polymorphs." The invention includes all such polymorphs. Polymorphs have the same chemical composition but differ in packing, geometrical arrangement, and other descriptive properties of the crystalline solid state. Polymorphs, therefore, may have different physical properties such as shape, density, hardness, deformability, stability, and dissolution properties. Polymorphs typically exhibit different IR spectra and X-ray powder diffraction patterns, which may be used for identification. Polymorphs may also exhibit different melting points, which may be used for identification. The skilled artisan will appreciate that different polymorphs may be produced, for example, by changing or adjusting the reaction conditions or reagents, used in making the compound. For example, changes in temperature, pressure, or solvent may result in the production of different polymorphs. In addition, one polymorph may spontaneously convert to another polymorph under certain conditions.

Representative Embodiments

In one embodiment:

- 15 A is phenyl, thiophenyl, or pyridyl;
R1 is CF₃, halo, OCF₃, CN, OC₁-C₆ alkyl, morpholino, CO₂H, or N(CH₃)₂;
n is 1, 2, or 3;
B is cyclohexyl;
R4 is hydrogen;
20 Z is O;
Y is C1- C3 alkyl, phenyl, thiophenyl, or pyridyl; wherein the phenyl, thiophenyl or pyridyl may be substituted by -CO₂H, SO₂Me, CF₃, halo, or CN;
R5 is hydrogen or C1 - C6 alkyl; and
R6 is hydrogen or C1 - C6 alkyl.

25

In another embodiment:

- A is phenyl;
R1 is CF₃, halo, OCF₃, CN, OC₁-C₆ alkyl, or morpholino;
n is 1, or 2;
30 B is cyclohexyl;
R4 is hydrogen;
Z is O;
Y is methyl;
R5 is hydrogen; and
35 R6 is methyl.

Specific examples of compounds of the present invention include the following:

- cis*-4-[[4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- 5 *cis*-4-[[4-(methylamino)-6-(3-thienyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-[[4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- 10 *cis*-4-[[4-(2-fluorophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-[[4-(4-cyanophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-[[4-(methylamino)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- 15 *cis*-4-[[4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-[[4-(methylamino)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- 20 3-[4-(methylamino)-6-[[*cis*-4-[[2-(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl]amino]carbonyl]cyclohexyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]benzoic acid;
- 3-[4-(methylamino)-6-[[*cis*-4-[[4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]carbonyl]cyclohexyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]benzoic acid;
- 25 *cis*-4-[[4-(methylamino)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-[[4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- 30 *cis*-4-[[4-(methylamino)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- 3-[4-(methylamino)-6-[[*cis*-4-[[4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl]amino]carbonyl]cyclohexyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]benzoic acid;
- cis*-4-[[4-(methylamino)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- 35

- cis*-4-[[4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-[[4-(methylamino)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- 5 3-[4-[[*cis*-4-[[[2-chloro-4-cyanophenyl]methyl]amino]carbonyl]cyclohexyl]amino]-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]benzoic acid;
- cis*-*N*-[(2-chloro-4-cyanophenyl)methyl]-4-[[4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-[[4-[(2-hydroxyethyl)amino]-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- 10 *cis*-4-[[4-methyl-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-[[4-methyl-6-[(phenylmethyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- 15 *cis*-4-[[4-methyl-6-[[2-(methyloxy)ethyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-[[4-(dimethylamino)-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-[[4-methyl-6-(1-piperidinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- 20 *cis*-4-[[4-amino-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- N*-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;
- 25 *cis*-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-*N*-[[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;
- 30 (*cis*)-*N*-[(2-chloro-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;
- (*cis*)-*N*-[[2-chloro-4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;
- 35 (*cis*)-*N*-[(2-chloro-4-cyanophenyl)methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;

- (*cis*)-*N*-{[2-chloro-4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]methyl}-3-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;
- (*cis*)-3-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[3-(trifluoromethyl)-4-pyridinyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- 5 (*cis*)-3-{[4-(2-fluorophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- (*cis*)-3-{[4-(4-fluorophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- (*cis*)-3-{[4-(4-cyanophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-
- 10 (trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- (*cis*)-4-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- 15 *cis*-*N*-{[2,4-dichlorophenyl]methyl}-4-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide
- cis*-*N*-{[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-4-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-
- 20 [(trifluoromethyl)thio]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- trans*-4-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- trans*-4-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- 25 *cis*-4-{methyl[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-{methyl[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- cis*-*N*-{[2,4-dichlorophenyl]methyl}-4-{methyl[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-
- 30 yl]amino}cyclohexanecarboxamide;
- cis*-*N*-{[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-4-{methyl[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;
- trans*-4-{[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- 35 *trans*-4-{[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide

75

- trans*-*N*-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;
- trans*-*N*-[[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;
- 5 *cis*-4-{methyl[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- cis*-4-{methyl[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- cis*-*N*-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-4-{methyl[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;
- 10 *cis*-*N*-[[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-4-{methyl[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;
- 3-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- 15 3-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- N*-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-3-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;
- N*-[[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;
- 20 *cis*-*N*-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide ;
- 4-[[{*cis*-4-[(4-(methylthio)-6-[(2*R*)-2-phenylpropyl]amino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexyl}carbonyl]amino]methyl}benzoic acid;
- 25 *cis*-*N*-{[4-bromo-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;
- cis*-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{4-(4-morpholinyl)-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- cis*-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{4-(1-piperidinyl)-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- 30 *cis*-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{4-(1-pyrrolidinyl)-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
- cis*-*N*-[[2-chloro-4-(1-piperidinyl)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;
- 35 (cis)-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;

76

(cis)-N-[[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide; and
(cis)-N-[[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide.

5

Compound Preparation

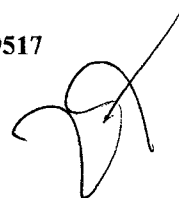
The compounds according to Formula I are prepared using conventional organic syntheses. Suitable synthetic routes are depicted below in the following general reaction schemes. All functional groups are as defined in Formula I unless otherwise defined.

10 Starting materials and reagents depicted below in the general reaction schemes are commercially available or can be made from commercially available starting materials using methods known by those skilled in the art.

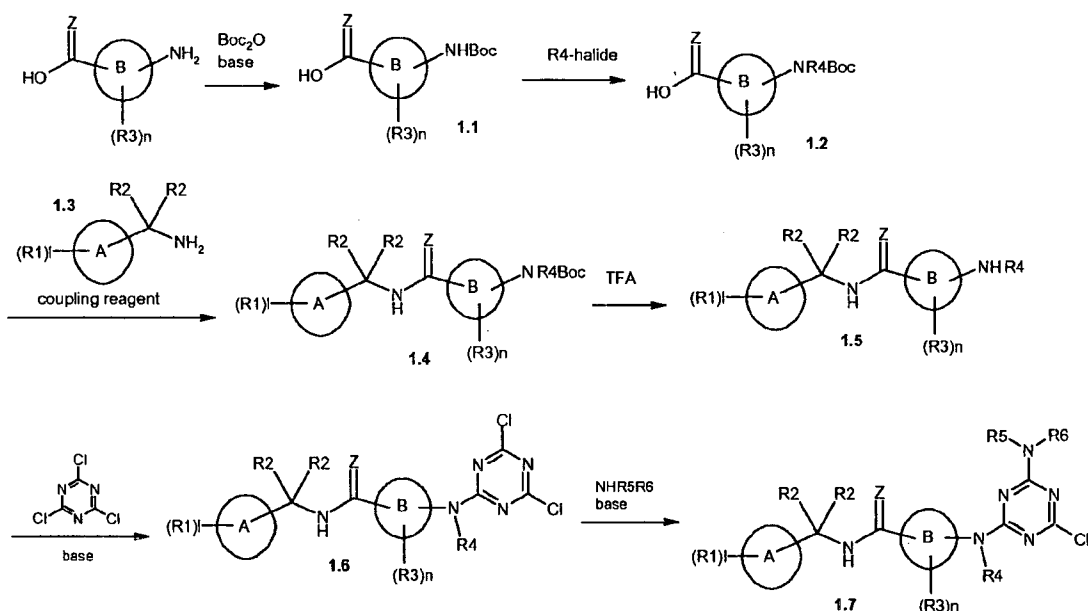
The skilled artisan will appreciate that if a substituent described herein is not compatible with the synthetic methods described herein, the substituent may be protected
15 with a suitable protecting group that is stable to the reaction conditions. The protecting group may be removed at a suitable point in the reaction sequence to provide a desired intermediate or target compound. Suitable protecting groups and methods for protecting and de-protecting different substituents using such suitable protecting groups are well known to those skilled in the art; examples of which may be found in T. Greene and P.
20 Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). In some instances, a substituent may be specifically selected to be reactive under the reaction conditions used. Under these circumstances, the reaction conditions convert the selected substituent into another substituent that is either useful as an intermediate compound or is a desired substituent in a target compound.

25

30

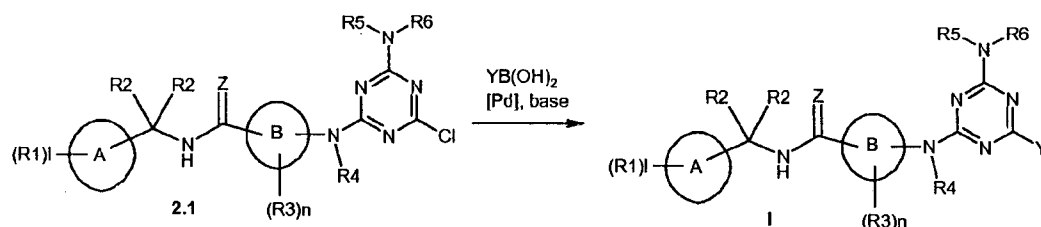


Scheme 1



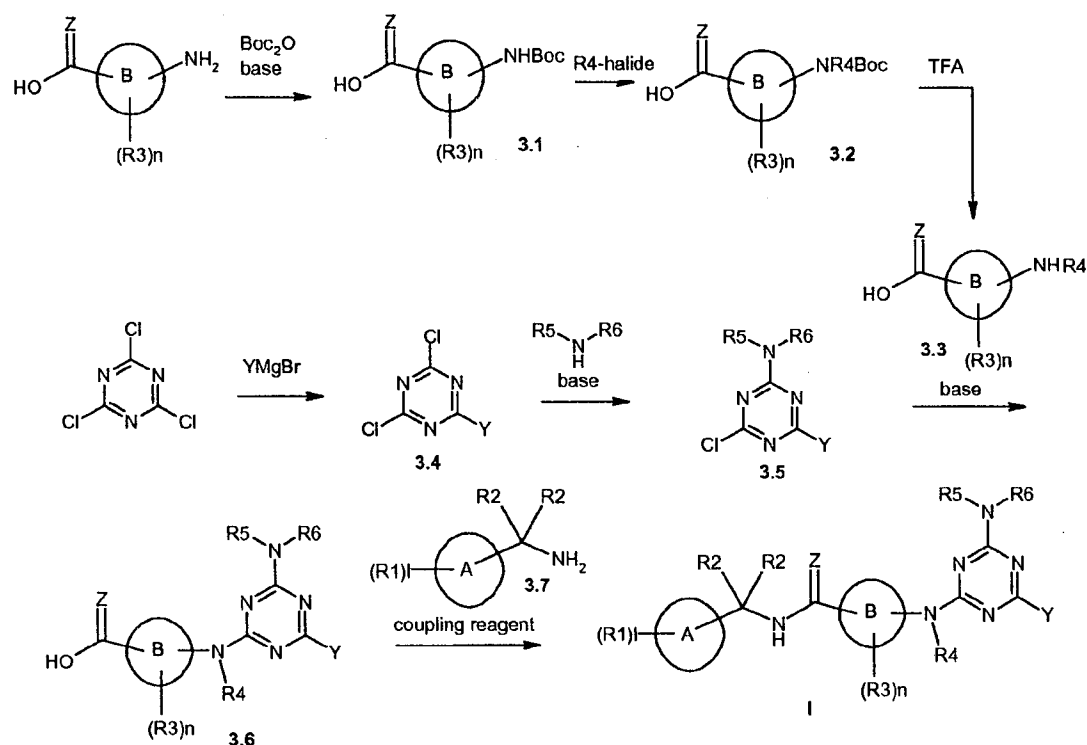
- Scheme 1 represents a general reaction scheme for preparing intermediate **1.7**. Boc-protected amino acid **1.1** can be obtained by treatment of the corresponding amino acid (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) with Boc_2O and a base (such as NaOH) in a solvent (such as 1,4-dioxane and water) at temperatures between 0 and 50°C . When R_4 is to be R_{41} or R_{42} , alkylation of the boc-protected amino acid **1.1** using R_4 -halide (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) and a base (such as NaH) in a solvent (such as DMF) at temperatures between 0 and 50°C provides boc-protected amino acid **1.2**. Amide intermediate **1.4** can be prepared by treatment of intermediates **1.1** or **1.2** with amine **1.3** (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) and an amide coupling reagent (such as EDCI or BOP) in a solvent (such as DMF) at room temperature. Hydrolysis of the boc-protecting group of intermediate **1.4** can be achieved using TFA to provide intermediate **1.5**. Di-chlorotriazine intermediate **1.6** can be synthesized by the treatment of cyanuric chloride (commercially available) with 1 equivalent of intermediate **1.5** and a base (such as NaOH or Hünig's base) in a solvent (such as MeCN and water) at 0°C . Subsequent addition of 1 equivalent of HNR_5R_6 (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) and a base (such as NaOH or Hünig's base) in a solvent (such as MeCN and water) at temperatures between 25 and 50°C provides mono-chlorotriazine **1.7**.

Scheme 2



Scheme 2 represents a general reaction scheme for preparing certain compounds according to Formula I. Mono-chlorotriazine **2.1** (depicted above as intermediate **1.7**) can be treated with YB(OH)₂ (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art), a palladium source (such as PdCl₂(dppf)₂), and a base (such as K₂CO₃) in a solvent (such as THF) at temperatures between 80 and 170°C (thermal or microwave heat) to provide compounds according to Formula I wherein Y is R7, R8, R9, R10, or R11.

Scheme 3



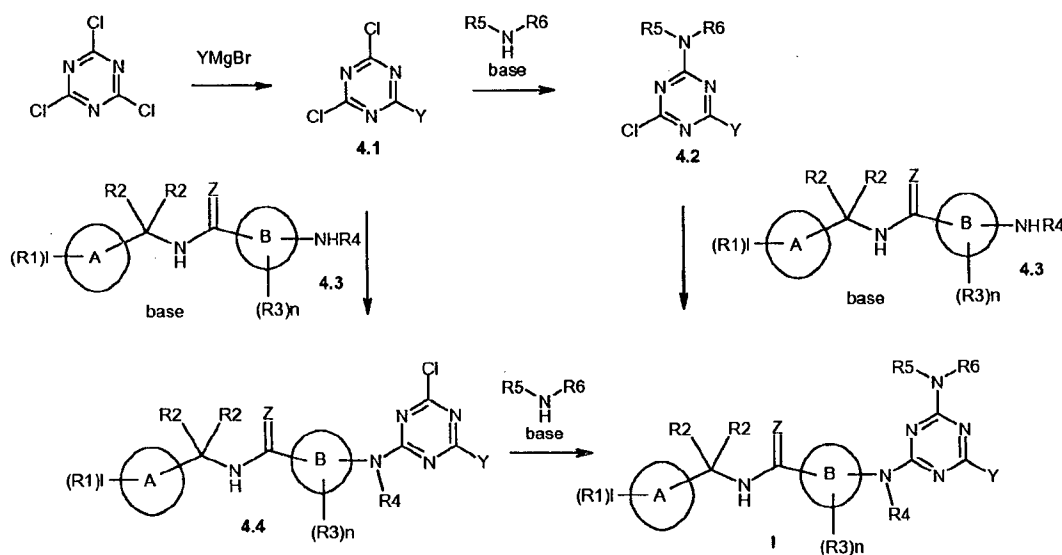
Scheme 3 represents a general reaction scheme for preparing certain compounds according to Formula I. Boc-protected amino acid **3.1** can be obtained by treatment of the corresponding amino acid (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) with Boc₂O and a base

(such as NaOH) in a solvent (such as 1,4-dioxane and water) at temperatures between 0 and 50°C. When R4 is to be R41 or R42, alkylation of boc-protected amino acid **3.1** using R4-halide (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) and a base (such as NaH) in a solvent

5 (such as DMF) at temperatures between 0 and 50°C provides boc-protected amino acid **3.2**. Subsequent hydrolysis of the boc-protecting group of intermediate **3.2** can be achieved using TFA providing amino acid **3.3**. 2,4-Dichlorotriazine **3.4** can be synthesized by addition of 1 equivalent of the appropriate Grignard reagent (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) to cyanuric chloride (commercially available) in a solvent (such as THF) at 0°C. Intermediate **3.4** can be treated with 1 equivalent of HNR5R6 (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) and a base (such as NaOH or Hünig's base) in a solvent (such as MeCN and water) at temperatures between 25 and 50°C. Resulting intermediate **3.5** can be reacted with excess amino acid **3.3** at elevated temperature (60 to 90°C) in a solvent (such as MeCN and water) to afford carboxylic acid **3.6**. Intermediate **3.6** can be treated with amine **3.7** (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) and a coupling reagent (such as EDCI or BOP) in a solvent (such as DMF) at room temperature to yield compounds

20 according to Formula I wherein Y is R7, R8, R9, R10, or R11.

Scheme 4

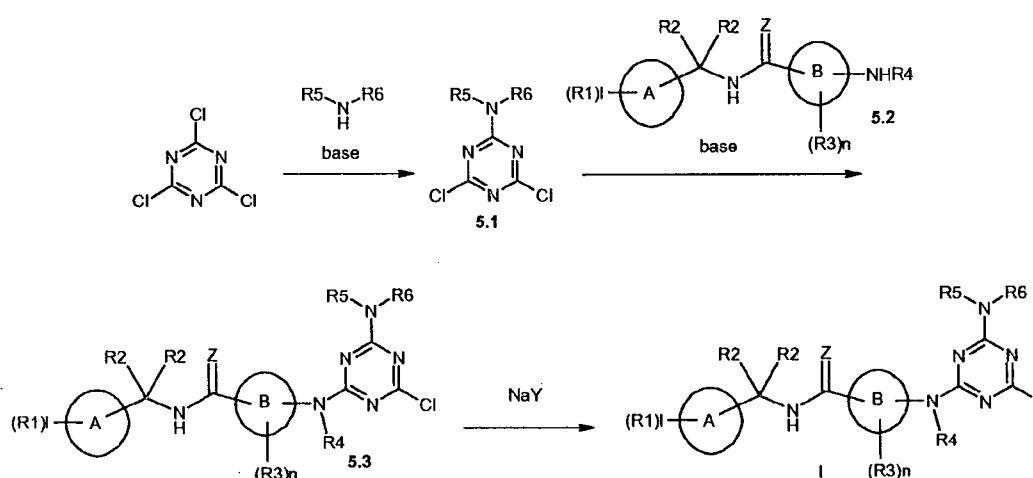


Scheme 4 represents a general reaction scheme for preparing certain compounds according to Formula I. 2,4-Dichlorotriazine **4.1** can be synthesized by addition of 1 equivalent of the appropriate Grignard reagent (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) to cyanuric chloride (commercially available) at 0°C in a solvent (such as THF).

Intermediates **4.1** can be treated with 1 equivalent of amide **4.3** (depicted above as intermediate **1.5**) and a base (such as NaOH or Hünig's base) in a solvent (such as MeCN and water) at temperatures between 25 and 50°C to afford mono-chlorotriazine **4.4**. Intermediate **4.4** can be treated with excess HNR₅R₆ (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) and a base (such as NaOH or Hünig's base) in a solvent (such as MeCN and water) at elevated temperature (60 to 80°C) to provide compounds according to Formula I wherein Y is R₇, R₈, R₉, R₁₀, or R₁₁.

Alternatively, intermediate **4.1** can be treated with 1 equivalent of HNR₅R₆ (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) and a base (such as NaOH or Hünig's base) in a solvent (such as MeCN and water) at temperatures between 25 and 50°C to afford mono-chlorotriazine **4.2**. Intermediate **4.2** can be treated with excess amide **4.3** and a base (such as NaOH or Hünig's base) in a solvent (such as MeCN and water) at elevated temperature (60 to 80°C) to provide compounds according to Formula I wherein Y is R₇, R₈, R₉, R₁₀, or R₁₁.

Scheme 5



Scheme 5 represents a general reaction scheme for preparing certain compounds according to Formula I. Dichlorotriazine **5.1** can be synthesized by treatment of cyanuric

31

chloride (commercially available) with 1 equivalent of HNR5R6 (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) and a base (such as NaOH or Hünig's base) in a solvent (such as MeCN and water) at 0°C. Subsequent addition of 1 equivalent of amide **5.2** (depicted above as intermediate **1.5**) and a base (such as NaOH or Hünig's base) in a solvent (such as MeCN and water) at temperatures between 25 and 50°C affords mono-chlorotriazine **5.3**. Intermediate **5.3** may then be treated with excess NaY (commercially available or made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art) to provide compounds according to Formula I wherein Y is R12.

10

Examples

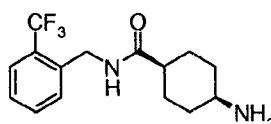
The following examples illustrate the invention. These examples are not intended to limit the scope of the present invention, but rather to provide guidance to the skilled artisan to prepare and use the compounds, compositions, and methods of the present invention. While particular embodiments of the present invention are described, the skilled artisan will appreciate that various changes and modifications can be made without departing from the spirit and scope of the invention.

15

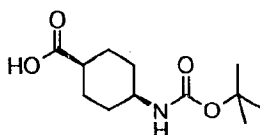
Intermediate 1

cis-4-amino-N-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide

20



Step 1: cis-4-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid



25

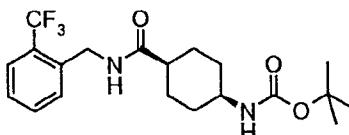
To a flask charged with *cis*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid (4.3 g, 30 mmol, 1.0 equiv), 1,4-dioxane (36 mL) was added. The suspension was cooled to 0 °C, and 1.0 N sodium hydroxide (72 mL, 72 mmol, 2.4 equiv) was added over 5 min. The solution was stirred for 20 min at 0 °C. A solution of bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate (7.87g , 36.0 mmol, 1.1 equiv) in 1,4-dioxane (36 ml) was added over 5 min. The reaction was

30

32
allowed to warm to room temperature and stirring was continued overnight. The reaction was cooled to 0 °C and acidified (to ~ pH 4) with 1.5 M potassium hydrogen sulfate. The desired product was extracted with ethyl acetate (3 x), dried with sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 6.55 g (90%) of the title compound.

5 MS (ES+): m/e 265.9 [M + Na]⁺.

Step 2: 1,1-dimethylethyl {cis-4-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino}carbonyl cyclohexyl}carbamate

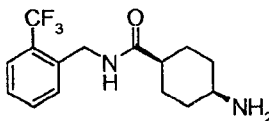


10

To a solution of *cis*-4-([[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]amino)cyclohexanecarboxylic acid (3.0 g, 12 mmol, 1.0 equiv) and 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl] methanamine (1.9 mL, 14 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (82 mL) at room temperature, DMAP (301 mg, 2.47 mmol, 0.2 equiv) was added. EDC (2.95 g, 15.4 mmol, 1.25 equiv), and diisopropylethylamine (DIEA, 2.7 mL, 15 mmol, 1.25 equiv) were added. Stirring was continued overnight at room temperature. The solution was diluted with CH₂Cl₂ (100 mL), washed with saturated sodium bicarbonate (200 mL), water (200 mL), and brine (200 mL). The CH₂Cl₂ extracts were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield the title compound. MS (ES+): m/e 400.8 [M + Na]⁺.

15
20

Step 3: *cis*-4-amino-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide



25

To a solution of 1,1-dimethylethyl {*cis*-4-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino}carbonyl cyclohexyl}carbamate in CH₂Cl₂ (40 mL) at 0 °C, a premixed solution of CH₂Cl₂ (10 mL) and TFA (10 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min. The reaction was warmed to room temperature and stirring was continued for 2

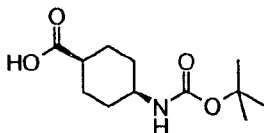
30

33

h. The solvent was next removed under reduced pressure to yield 2.83 g (69% over 2 steps) of the title compound. MS ES+): m/e 301.1 [M + H]⁺.

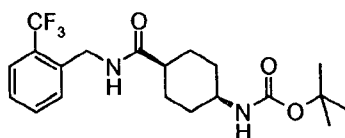
Alternatively, Intermediate 1 can be synthesized using the following procedure:

5 Step 1: *cis*-4-(((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid



A 250 mL round-bottom flask charged with argon was equipped with a magnetic stir bar. *cis*-4-Aminocyclohexanecarboxylic acid (9.27g, 64.7 mmol), isopropanol (83 mL) and 1 N NaOH (70.6 mL, 70.6 mmol) were added to the flask at room temperature. After all of the solid was dissolved, bis(tert-butyl) dicarbonate (15.54 g, 71.2 mmol) was added, the mixture was maintained at room temperature for 21 h. The crude mixture was washed with hexanes (3 x 100 mL). Afterwards, 100 mL of 1 N HCl was added to the aqueous layer and the mixture was extracted with ethyl acetate (300 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give 12.85 g of *cis*-4-(((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl)amino)cyclohexane carboxylic acid (82 %) as an off-white solid.

Step 2: 1,1-dimethylethyl{*cis*-4-(((2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)amino)carbonyl}cyclohexyl}carbamate:

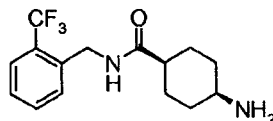


To a 250 mL round-bottom flask charged with argon was added *cis*-4-(((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid (15.54 g, 63.9 mmol), 2-(trifluoromethyl)benzylamine (8.95 mL, 63.9 mmol) and 100 mL of DMF. Triethylamine (26.7 mL, 192 mmol) was added, and the solution was allowed to stir for several minutes. Next, a separate solution of 1H-1,2,3-benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (BOP reagent, 28.3 g, 63.9 mmol) dissolved in 60 mL of DMF was added to the mixture at room temperature. The reaction mixture stirred for 2 h and then poured into a vigorously stirring mixture of saturated sodium bicarbonate and

34

water (1:1, 1.6 L). This resulted in the precipitation of the desired product as an off-white solid. The solid was recovered by vacuum filtration and was dried for 24 h under vacuum to give 24.88 g of 1,1-dimethylethyl{*cis*-4-[[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino)carbonyl]cyclohexyl}carbamate (62.1 mmol, 97%). MS (ES) m/e 401 [M+H]⁺.

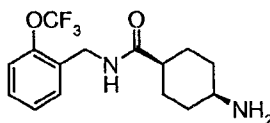
Step 3: *cis*-4-amino-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide:



A 500 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was charged with 1,1-dimethylethyl{*cis*-4-[[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino)carbonyl]cyclohexyl}carbamate (24.88 g, 62.1 mmol) and dichloromethane (100 mL). Trifluoroacetic acid (100 mL) was added slowly, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The volatile components were removed by rotary evaporation, and the crude oil was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate solution (3 x 200 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give 18.3 g of the title compound (98 %) as an off-white solid. MS (ES) m/e 301 [M+H]⁺.

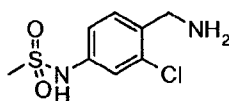
Intermediate 2

cis-4-amino-*N*-{[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide

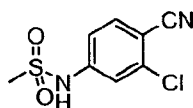


Intermediate 2 was prepared using the general procedure described above in the synthesis of Intermediate 1 substituting 2-[(trifluoromethyl)oxy]benzylamine for 2-(trifluoromethyl)benzylamine. MS (ES⁺): [M + H]⁺.

25

Intermediate 3*N*-[4-(aminomethyl)-3-chlorophenyl]methanesulfonamide

5

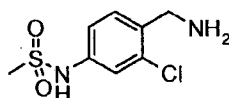
Step 1: *N*-(3-chloro-4-cyanophenyl)methanesulfonamide

10 To a solution of 4-amino-2-chlorobenzonitrile (5 g, 32.8 mmol) and pyridine (3.18 mL, 39.3 mmol) in Dichloromethane (DCM) (75 mL) was added methanesulfonyl chloride (4.50 g, 39.3 mmol) slowly at 0°C under the N₂. After addition, the mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was treated with 50 mL of 2N NaOH. The layers were separated. The aqueous layer was acidified with conc.HCl to

15 pH = 2, which resulted in the precipitation of product. The solids were filtered, washed with water, and dried to give the desired product as a white solid (7.0 g, 93%). MS (ES⁺): m/e 230.8 [M + H]⁺.

Step 2: *N*-[4-(aminomethyl)-3-chlorophenyl]methanesulfonamide

20



In a three-neck round-bottom flask containing a 0°C solution of LiAlH₄ (2M in THF) (26.0 mL, 52.0 mmol) was added iodine (6.60 g, 26.0 mmol) in THF (20 mL) dropwise under N₂. After addition, the mixture was stirred for 30 min at 0°C. *N*-(3-chloro-4-cyanophenyl)methanesulfonamide (4 g, 17.34 mmol) in THF (20 mL) was then added dropwise. After addition, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1h, during which time precipitate crashed out of the solution. The reaction mixture was filtered, and the cake washed with cold THF. The cake was carefully

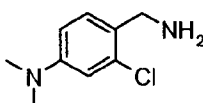
25

30 transferred to a beaker which contained 60 mL of THF. The mixture was acidified to pH=2

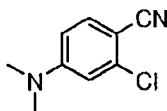
with 6N HCl with constant stirring at 0°C. The layers were separated and the aqueous layer was washed with DCM (30 mL). The aqueous layer was concentrated by rotary evaporation. The resulting solids were washed with cold MeOH to give a yellow solid. The mother liquid was subjected to the same workup (2x). The combined crops were collected and dried to give the title compound as the HCl salt (4.2g, 89%). MS (ES⁺): m/e 234.7 [M + H]⁺.

Intermediate 4

[4-(aminomethyl)-3-chlorophenyl]dimethylamine

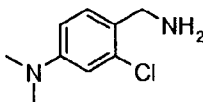


Step 1: 2-chloro-4-(dimethylamino)benzonitrile



A mixture of 4-amino-2-chlorobenzonitrile (1g, 6.55 mmol), iodomethane (7.44 g, 52.4 mmol) and cesium carbonate (4.27 g, 13.11 mmol) in acetonitrile (10 mL) were heated to 100°C in a sealed-tube. After stirring overnight, water (15 mL) was added to the mixture, followed by EtOAc (25 mL). The organic layer was separated and the aqueous re-extracted with EtOAc (25 mL). The organics were dried over Na₂SO₄ and evacuated. Column chromatography (EtOAc/Hexanes=0-40%) afforded the desired product as a white solid (0.76 g, 64%). MS (ES⁺): m/e 180.8 [M + H]⁺.

Step 2: [4-(aminomethyl)-3-chlorophenyl]dimethylamine

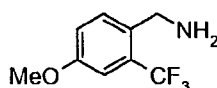


To a solution of 2-chloro-4-(dimethylamino)benzonitrile (0.76 g, 4.21 mmol) in THF (5 mL) was added 1M LiAlH₄/I₂ in THF (8.41 ml, 8.41 mmol, as prepared in Step 2 of

37

Intermediate 3). The mixture was stirred for 10 min, at which time LCMS indicated the formation of the desired product. Water (15 mL) was added to the mixture, which was acidified to pH = 2 with 6N HCl. The aqueous layer was separated and washed with Et₂O (2x25 mL). The aqueous layer was then basified with 6N NaOH, and extracted with Et₂O (3x30 mL). The organics were dried over Na₂SO₄. The ether layer was evacuated to 1/3 volume at which time 8 mL of 1M HCl in ether solution was added. After stirring for 10 minutes, solids precipitated from solution. The solids were filtered, washed with ether and dried to afford the title compound (1.0 g, 92%) as a light yellow solid. MS (ES⁺): m/e 185.0 [M + H]⁺.

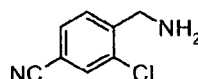
10

Intermediate 5{[4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}amine

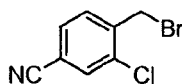
15

To a mixture of 4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)benzaldehyde (14 g, 65 mmol, 1.0 equiv), aqueous NH₃ (25-28%, 370 mL, 5.20 mol, 80 equiv), and MeOH (300 mL) was added Raney-Ni (3.8 g, 65 mmol, 1.0 equiv). The flask was fitted with a hydrogen balloon, and the mixture was stirred for 7 days at room temperature. The reaction mixture was filtered through a celite cake, and the filtrate was concentrated. The residue was purified by HPLC to afford 9 g (64%) of the title compound as the trifluoroacetate salt. MS (ES⁺): m/e 206 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.6 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.8 (s, 3H)

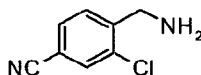
25

Intermediate 64-(aminomethyl)-3-chlorobenzonitrile

36

Step 1: 4-(bromomethyl)-3-chlorobenzonitrile

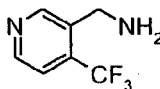
- 5 A mixture of 3-chloro-4-methylbenzonitrile (7.5 g, 50 mmol, 1.0 equiv), N-bromosuccinimide (9.14 g, 52 mmol, 1.1 equiv), and azobisisobutyronitrile (AIBN, 0.82 g, 5 mmol, 0.1 equiv) in carbon tetrachloride was heated to reflux temperature for 25 h. Water (50 mL) was added, and the product was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were washed with water, dried with MgSO₄, and evaporated to provide 11.3 g of
10 the title compound. This material was used in the next step without purification.

Step 2: 4-(aminomethyl)-3-chlorobenzonitrile

- 15 To a mixture of 4-(bromomethyl)-3-chlorobenzonitrile (11 g, 49 mmol, 1.0 equiv) and 6 M NH₃ in methanol (200 mL) was stirred at 18 °C for 17 h. Aqueous HCl (1 M, 200 mL) was added, and the water layer was washed with ethyl acetate. The aqueous phase was adjusted to pH 9-10 with 1 M NaOH and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried with magnesium sulfate, and concentrated. The
20 residue was purified on silica gel to afford 2.71 g of the title compound. MS (ES⁺): m/e 167.0 [M + H]⁺.

Intermediate 7{[4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl}amine

25

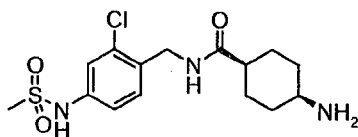


- 30 To a mixture of 4-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarbonitrile (9.5 g, 55 mmol, 1.0 equiv) and 5 M NH₃ in methanol (600 mL, 3.0 mol, 54 equiv) was added Raney-Ni (3.0 g, 52 mmol, 0.95 equiv). The flask was fitted with a hydrogen balloon, and the mixture was stirred for 16 h. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated. The

residue was purified by HPLC to afford 10.5 g (47%) of the title compound as the bis-trifluoroacetate salt. MS (ES⁺): m/e 177.1 [M + H]⁺.

Intermediate 8

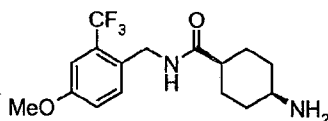
- 5 cis-4-amino-N-([2-chloro-4-
[(methylsulfonyl)amino]phenyl)methyl]cyclohexanecarboxamide



- Intermediate 8 was prepared using the general procedure described above in the
10 synthesis of Intermediate 1 substituting N-[4-(aminomethyl)-3-chlorophenyl]methanesulfonamide for 2-(trifluoromethyl)benzylamine. MS (ES⁺): m/e 359.9 [M + H]⁺.

Intermediate 9

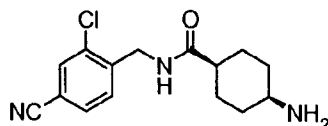
- 15 cis-4-amino-N-[4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenylmethyl]cyclohexanecarboxamide



- Intermediate 9 was prepared using the general procedure described above in the
20 synthesis of Intermediate 1 substituting 1-[4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine for 2-(trifluoromethyl)benzylamine. MS (ES⁺): m/e 331.0 [M + H]⁺.

Intermediate 10

- 25 cis-4-amino-N-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenylmethyl]cyclohexanecarboxamide

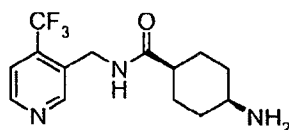


40

Intermediate 10 was prepared using the general procedure described above in the synthesis of Intermediate 1 substituting 4-(aminomethyl)-3-chlorobenzonitrile for 2-(trifluoromethyl)benzylamine. MS (ES⁺): m/e 292.0 [M + H]⁺.

5 **Intermediate 11**

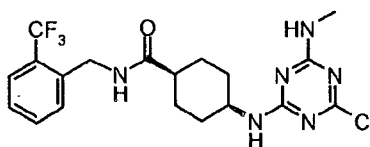
cis-4-amino-N-([4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl)cyclohexanecarboxamide



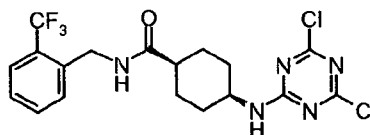
10 Intermediate 11 was prepared using the general procedure described above in the synthesis of Intermediate 1 substituting 1-[4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methanamine for 2-(trifluoromethyl)benzylamine. MS (ES⁺): 302.0 [M + H]⁺.

Intermediate 12

15 cis-4-([4-chloro-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide



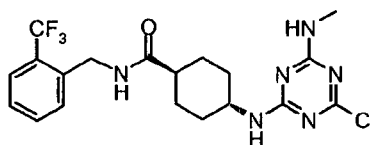
20 Step 1: cis-4-([4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide



25 To a solution of 2,4,6-chloro-1,3,5-triazine (307 mg, 1.66 mmol, 1.00 equiv) in CH₂Cl₂ (6 mL) at -50 °C, a premixed solution of diisopropylethylamine (DIEA, 1.45 ml, 8.30 mmol, 5.00 equiv) and Intermediate 1 (500 mg, 1.66 mmol, 1.00 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 3

h. The title compound was obtained and carried forward without workup or purification. MS (ES+): m/e 449.7 [M + H]⁺.

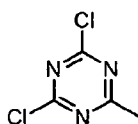
Step 2: cis-4-([4-([2-[(phenylmethyl)thio]ethyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide



A premixed solution of diisopropylethylamine (DIEA, 0.872 mL, 4.98 mmol, 3 equiv) and methylamine (0.830 mL, 1.66 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added dropwise to the crude reaction mixture obtained in Step 1. The mixture was stirred for 3 h. The volatile components were removed under reduced pressure yielding 695 mg (94%) of the title compound. A portion of this material was purified via reverse-phase HPLC purification, and the remainder was used without purification. MS (ES+): m/e 443.9 [M + H]⁺.

Intermediate 13

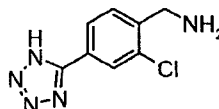
2,4-dichloro-6-methyl-1,3,5-triazine



To a solution of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (20 g, 108 mmol, 1.0 equiv) in THF (8 mL) at -10 °C, methylmagnesium bromide (45 mL, 135 mmol, 1.25 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 2 h. The mixture was poured onto ice-water and stirred for an additional hour. The product was extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried with sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford 14 g of the title compound. The crude product was carried forward in the next step. MS (ES+): m/e 186.1 [M + Na]⁺.

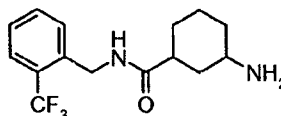
Intermediate 14{[2-chloro-4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]methyl}amine

5



To a solution of Intermediate 6 (0.1 g, 0.600 mmol) and trimethylsilyl azide (0.159 ml, 1.200 mmol) in toluene (5 mL) was added dibutyltin oxide (0.015 g, 0.060 mmol). The mixture was stirred overnight at 100°C, at which time LCMS showed that the reaction to be complete. The reaction mixture was vacuum filtered. The filter cake was washed with cold MeOH, and dried to give the title compound as a light-brown solid (0.08g, 63.6%). MS (ES⁺): m/e 210.0 [M + H]⁺.

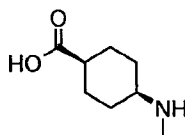
15

Intermediate 153-amino-N-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide

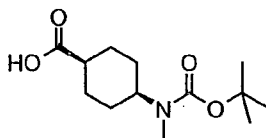
20

Intermediate 15 was prepared using the general procedure described above in the synthesis of Example 28 (Step 2) substituting 2-(trifluoromethyl)benzylamine for 2,4-dichlorobenzylamine. MS (ES⁺): m/e 301.1 [M + H]⁺.

25

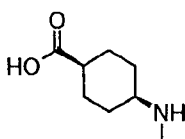
Intermediate 16cis-4-(methylamino)cyclohexanecarboxylic acid

Step 1: *cis*-4-[[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl](methyl)amino]cyclohexanecarboxylic acid



To a suspension of NaH (1.0 g, 41 mmol, 2.5 equiv) in DMF (30 mL) at -10 °C was added *cis*-4-[[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl](methyl)amino]cyclohexanecarboxylic acid (4.0 g, 16 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and then was stirred for 1 h. The mixture was again cooled to -10 °C, and MeI (25 g, 260 mmol, 16 equiv) was added dropwise. The cold bath was removed, and the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. The mixture was poured onto ice, and then NaOH (1.5 g) was added to hydrolyze any undesired methyl ester that formed. This solution was stirred for another 4 hours. The aqueous layer was washed with ethyl acetate and concentrated under reduced pressure to remove the DMF. The resulting residue was diluted with water, and the pH was adjusted to ~3-4. The desired product precipitated as a white solid which was collected by filtration (2.5 g).

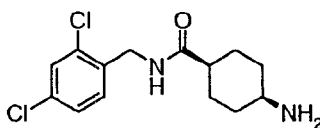
Step 3: *cis*-4-(methylamino)cyclohexanecarboxylic acid



A solution of *cis*-4-[[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl](methyl)amino]cyclohexanecarboxylic acid (2.5 g, 16 mmol, 1.0 equiv) and 1 M HCl in dioxane (15 mL) was heated to reflux for 4 h. The solvent was removed under reduced pressure to afford 1.3 g of the title compound. This material was used without purification.

Intermediate 17

cis-4-amino-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]cyclohexanecarboxamide

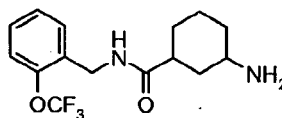


Intermediate 17 was prepared using the general procedure described above in the synthesis of Intermediate 1 substituting [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine for 2-(trifluoromethyl)benzylamine. MS (ES⁺): m/e 303.0 [M + H]⁺.

5

Intermediate 18

3-amino-N-({2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)methyl}cyclohexanecarboxamide

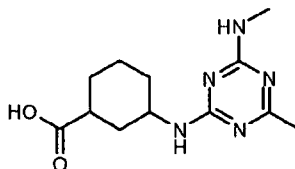


10

Intermediate 18 was prepared using the general procedure described above in the synthesis of Intermediate 15 substituting 2-[(trifluoromethyl)oxy]benzylamine for 2-(trifluoromethyl)benzylamine. MS (ES⁺): m/e 317.1 [M + H]⁺.

Intermediate 19

Preparation of 3-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxylic acid

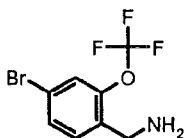


20

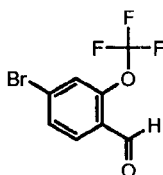
To a mixture of 2,4-dichloro-6-methyl-1,3,5-triazine (2.291 g, 13.97 mmol) and methylamine (6.98 ml, 13.97 mmol) was added 1N NaOH dropwise in order to maintain a pH of 10. The reaction was stirred for 30 minutes. Next, 3 aminocyclohexane-carboxylic acid (2.0 g, 13.97 mmol) was added in one portion, and 1N NaOH was added dropwise in order to maintain a pH of 10. The reaction was heated to 70 °C overnight. The reaction was cooled and purified directly by preparative HPLC. MS (ES⁺): m/e 266.2 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) □ 9.0 – 8.5 (bm, 2H), 3.9 (bs, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.9 – 1.7 (bm, 4H), 1.4 – 1.1 (bm, 4H)

30

US

Intermediate 20: 1-{4-bromo-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methanamine

5

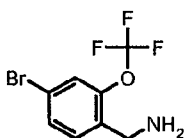
Step 1: 4-bromo-2-[(trifluoromethyl)oxy]benzaldehyde:

10

5-bromo-2-iodophenyl trifluoromethyl ether (500 mg, 1.37 mmol) was dissolved in 10 mL of anhydrous THF and cooled to -70 °C. Then, n-butyllithium (0.55 mL of a 2.5 M solution, 1.37 mmol) was added dropwise over the course of 30 minutes. DMF (0.19 mL, 2.74 mmol) was added and the reaction was stirred for 30 minutes at -70 °C and then

15 allowed to warm to 0 °C and stir for three hours. The reaction was quenched with 5 mL of saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to provide 4-bromo-2-[(trifluoromethyl)oxy]benzaldehyde (100 mg, 0.37 mmol, 27 %) as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.1 (s, 1H), 7.9 (s, 3H)

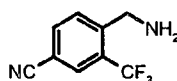
20

Step 2: 1-{4-bromo-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methanamine :

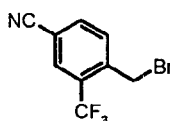
25 4-bromo-2-[(trifluoromethyl)oxy]benzaldehyde (3g, 11.2 mmol) was dissolved in 100 mL of a 5M solution of ammonia in methanol and stirred overnight, after which the reaction mixture was treated with sodium borohydride (858 mg, 22.5 mmol) and stirred at room

temperature for four days. The reaction was quenched by the addition of 20 mL of water and stirred for 30 minutes. The volatiles were removed and the residue was extracted with methylene chloride (3 x 20 mL). The methylene chloride was evaporated to give a yellow oil which was purified by preparative HPLC to provide the TFA salt of 1-{4-bromo-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methanamine (900 mg, 3.3 mmol, 29 %) as a white solid. MS (ES) m/e 270, 272 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.5 (bs, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 4.1 (bs, 2H)

Intermediate 21: 4-(aminomethyl)-3-(trifluoromethyl)benzonitrile

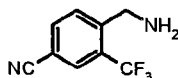


Step 1: 4-(bromomethyl)-3-(trifluoromethyl)benzonitrile



4-methyl-3-(trifluoromethyl)benzonitrile (10 g, 54 mmol) was dissolved in 200 mL of carbon tetrachloride and treated with N-bromosuccinimide (10.5 g, 59 mmol) and benzoyl peroxide (1.3 g, 0.54 mmol). The reaction mixture was heated to reflux temperature and stirred for one week. Then, 80 mL of water was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 50 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated to provide 4-(bromomethyl)-3-(trifluoromethyl)benzonitrile (14g, 53 mmol) as a yellow oil which was used in the next step without further purification.

Step 2: 4-(aminomethyl)-3-(trifluoromethyl)benzonitrile

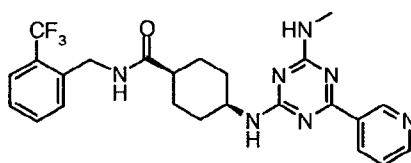


4-(bromomethyl)-3-(trifluoromethyl)benzonitrile (14 g) was dissolved in 500 mL of a solution of 5M ammonia in methanol and stirred for 24 hours at room temperature. The

solvent was removed under vacuum to provide a yellow solid which was dissolved in 1M HCl and extracted with diethyl ether (3 x 30 mL). The aqueous layer was then adjusted to a pH of 9 – 10 with 1M NaOH and extracted with dichloromethane (3 x 80 mL). This provided 4-(aminomethyl)-3-(trifluoromethyl)benzonitrile (4.7 g, 23 mmol, 43%) as a yellow solid. MS (ES) m/e 201 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.2 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 3.9 (s, 2H)

10 Example 1

cis-4-([4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide



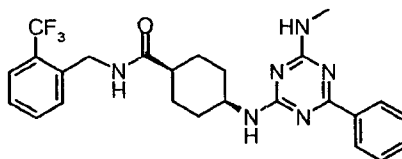
15

A microwave vial was charged with PdCl₂(dppf)₂ (27.7 mg, 0.0339 mmol, 0.2 equiv) and 3-pyridinylboronic acid (52.0 mg, 0.423 mmol, 2.5 equiv). A premixed solution of THF (2.1 mL) and Intermediate 13 (75 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) was added, followed by 0.6 M aqueous potassium carbonate (2.8 mL, 1.7 mmol, 10 equiv). The reaction was heated via microwave reactor for 20 min at 150 °C. The reaction was diluted with water (5 mL) and extracted three times with ethyl acetate (5 mL). The ethyl acetate extracts were combined, dried with Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified via reverse-phase HPLC to afford 7.2 mg (8.8%) of the title compound. MS (ES⁺): m/e 486.1 [M + H]⁺.

25

Example 2

cis-4-([4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide



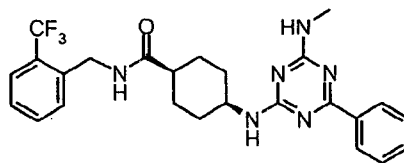
VFB

A microwave vial was charged with palladium (II) acetate (0.38 mg, 0.0017 mmol, 0.01 equiv), tricyclohexylphosphine (0.95 mg, 0.0034 mmol, 0.02 equiv), and phenyl boronic acid (30.9 mg, 0.253 mmol, 1.5 equiv). A solution of 1,4-dioxane (0.86 mL) and Intermediate 1 (75 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) was added, followed by a solution of water (0.13 mL) and potassium phosphate tribasic (71.7 mg, 0.338 mmol, 2 equiv). The reaction was heated via microwave reactor for 20 min at 150 °C. The reaction was diluted with water (5 mL) and extracted three times with ethyl acetate (5 mL). The ethyl acetate extracts were combined, dried with Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified via reverse-phase HPLC purification to afford 4.3 mg (5.3%) of the title compound. MS (ES⁺): m/e 485.1 [M + H]⁺.

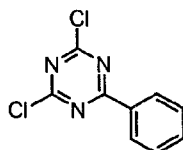
Alternatively, Example 2 may be prepared according to the procedure below:

Example 2

cis-4-([4-(methyamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide



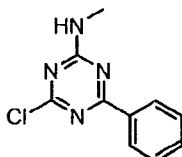
Step 1: 2,4-dichloro-6-phenyl-1,3,5-triazine



Phenylmagnesium bromide (97.6 ml of a 1.0 M solution in THF, 97.6 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise to a THF (8 mL) solution of cyanuric chloride (18.0 g, 97.6 mmol, 1.0 equiv) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and was poured onto ice and stirred for 30 min. The product was extracted with ethyl acetate, and the combined organic layers were washed with (sat.) sodium chloride, dried

(Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure to afford 16 g the title compound. The crude product was carried forward without purification.

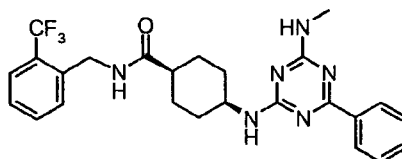
Step 2: 4-chloro-N-methyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-amine



5

To a cooled (0 °C) solution of 2,4-dichloro-6-phenyl-1,3,5-triazine (16.0 g, 70.8 mmol, 1.00 equiv) dissolved in 1:1 CH₃CN:H₂O (80 mL) was added NH₂Me (8.00 g, 27.5% solution in H₂O, 70.8 mmol, 1.00 equiv). The solution was treated with 1 N NaOH to maintain a pH of 9-10 and stirred for 15 min. The resulting suspension was diluted with water and filtered to provide 12 g of crude product. A portion of this material (8 g) was purified by reverse-phase HPLC to afford 3.6 g of the title compound. MS (ES⁺): m/e 221.1 [M + H]⁺.

15 Step 3: *cis*-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide



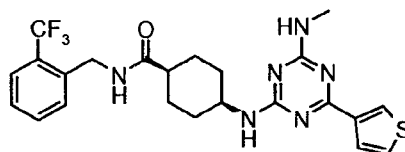
20 To a mixture of Intermediate 1 (2.04 g, 6.80 mmol) and diisopropylethylamine (3.55 mL, 20.4 mmol) in acetonitrile (100 mL) was added 4-chloro-N-methyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-amine (1.5 g, 6.8 mmol). The mixture was heated at reflux temperature for 18 h. The solvent was evaporated, and the residue was dissolved in DMF, acidified with TFA, and purified by reverse-phase HPLC (Phenomenex, 90mL/min, 20% - 85% MeCN/water with 0.1 % TFA, 20 min, UV detection at 214 nm) to afford the title compound (2.05 g, 99.7 % purity, 50.2% yield) as the TFA salt. MS (ES⁺): m/e 485.1 [M + H]⁺. Impure HPLC fractions were combined and repurified via HPLC to obtain additional product (0.6 g, >99% purity, 14.8% yield). MS (ES⁺): m/e 485.1 [M + H]⁺.

25

50

Example 3

cis-4-([4-(methylamino)-6-(3-thienyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide



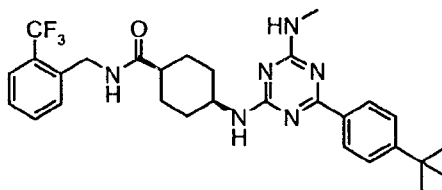
5

Example 3 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting 3-thienylboronic acid for phenylboronic acid. MS (ES+): m/e 491.0 [M + H]⁺.

10

Example 4

cis-4-([4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide

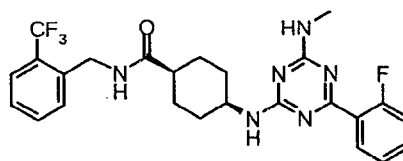


15

Example 4 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting [4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]boronic acid for phenylboronic acid. MS (ES+): m/e 541.1 [M + H]⁺.

Example 5

20 cis-4-([4-(2-fluorophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide



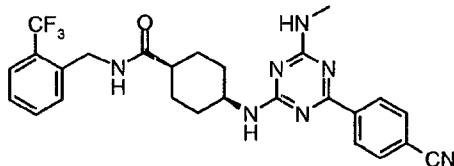
25 Example 5 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting 2-fluorophenylboronic acid for phenylboronic acid. MS (ES+): m/e 503.0 [M + H]⁺.

9

Example 6

cis-4-([4-(4-cyanophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide

5



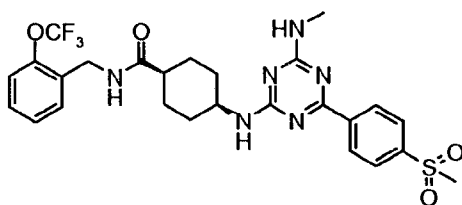
Example 6 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting 4-cyanophenylboronic acid for phenylboronic acid. MS (ES⁺): m/e 510.0 [M + H]⁺.

10

Example 7

cis-4-([4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-([2-(trifluoromethyl)oxy]phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide

15



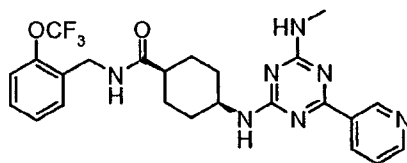
Example 7 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting Intermediate 2 for Intermediate 1 and [4-(methylsulfonyl)phenyl]boronic acid for phenylboronic acid. MS (ES⁺): m/e 579.0 [M + H]⁺.

20

Example 8

cis-4-([4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-([2-(trifluoromethyl)oxy]phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide

25

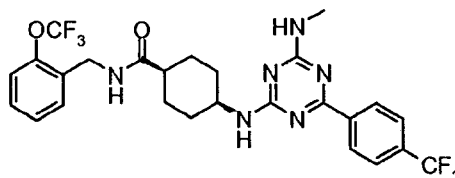


52

Example 8 was prepared using the general procedure described above in Example 1 substituting Intermediate 2 for Intermediate 1. MS (ES+): m/e 502.0 [M + H]⁺.

5 **Example 9**

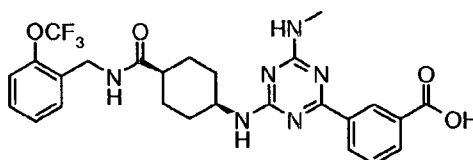
cis-4-({4-(methylamino)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-N-({2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)cyclohexanecarboxamide



10 Example 9 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting Intermediate 2 for Intermediate 1 and [4-(trifluoromethyl)phenyl]boronic acid for phenylboronic acid. MS (ES+): m/e 569.0 [M + H]⁺.

15 **Example 10**

3-{4-(methylamino)-6-[(cis-4-({2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)amino]carbonyl}cyclohexyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl}benzoic acid



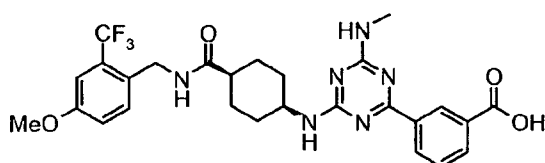
20 Example 10 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting Intermediate 2 for Intermediate 1 and 3-(dihydroxyboranyl)benzoic acid for phenylboronic acid. MS (ES+): m/e 545.0 [M + H]⁺.

25

53

Example 11

3-[4-(methylamino)-6-({cis-4-([4-(methoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)amino)carbonyl]cyclohexyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]benzoic acid



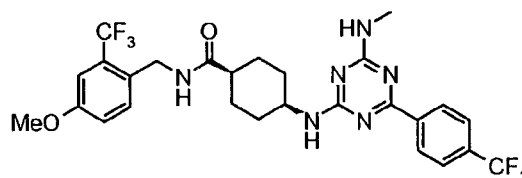
acid

5

Example 11 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting Intermediate 9 for Intermediate 1 and 3-(dihydroxyboranyl)benzoic acid for phenylboronic acid. MS (ES⁺): m/e 559.0 [M + H]⁺.

Example 12

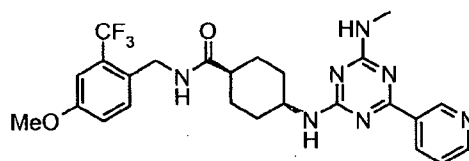
cis-4-({4-(methylamino)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-N-{[4-(methoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide



15 Example 12 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting Intermediate 9 for Intermediate 1 and [4-(trifluoromethyl)phenyl]boronic acid for phenylboronic acid. MS (ES⁺): m/e 583.0 [M + H]⁺.

Example 13

cis-4-({4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-N-{[4-(methoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide



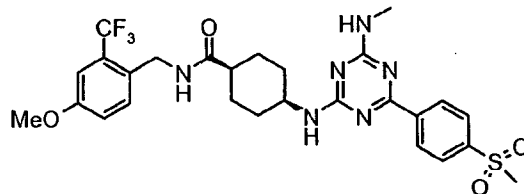
25 Example 13 was prepared using the general procedure described above in Example 1 substituting Intermediate 9 for Intermediate 1. MS (ES⁺): m/e 516.0 [M + H]⁺.

54

Example 14

cis-4-({4-(methylamino)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-N-{[4-(methoxy)-2-

5 (trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide

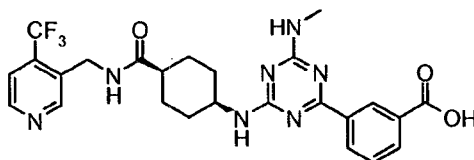


Example 12 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting Intermediate 9 for Intermediate 1 and [4-

10 (methylsulfonyl)phenyl]boronic acid for phenylboronic acid. MS (ES+): m/e 593.0 [M + H]⁺.

Example 15

15 3-[4-(methylamino)-6-({cis-4-[(4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl}amino)carbonyl]cyclohexyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]benzoic acid

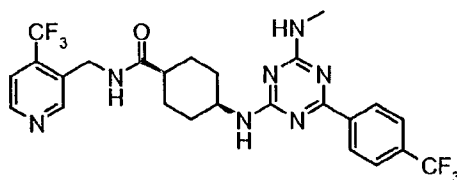


Example 15 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting Intermediate 11 for Intermediate 1 and 3-(dihydroxyboranyl)benzoic acid for phenylboronic acid. MS (ES+): m/e 530.1 [M + H]⁺.

53

Example 16

cis-4-([4-(methylamino)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-([4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl)cyclohexanecarboxamide



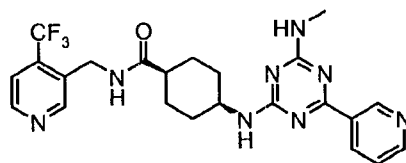
5

Example 16 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting Intermediate 11 for Intermediate 1 and [4-(trifluoromethyl)phenyl]boronic acid for phenylboronic acid. MS (ES⁺): m/e 534.0 [M + H]⁺.

10

Example 17

cis-4-([4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-([4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl)cyclohexanecarboxamide



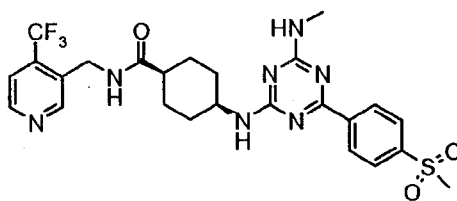
15

Example 13 was prepared using the general procedure described above in Example 1 substituting Intermediate 11 for Intermediate 1. MS (ES⁺): m/e 487.0 [M + H]⁺.

56

Example 18

cis-4-({4-(methylamino)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-N-{[4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl}cyclohexanecarboxamide



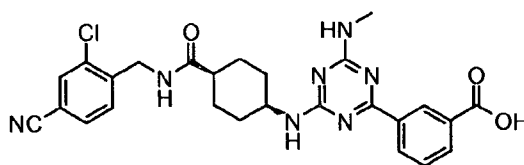
5

Example 18 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting Intermediate 11 for Intermediate 1 and [4-(methylsulfonyl)phenyl]boronic acid for phenylboronic acid. MS (ES⁺): m/e 564.0 [M + H]⁺.

10

Example 19

3-[4-({[cis-4-({(2-chloro-4-cyanophenyl)methyl}amino)carbonyl]cyclohexyl}amino)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]benzoic acid

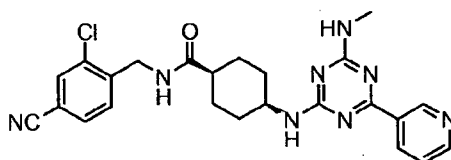


15

Example 19 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting Intermediate 10 for Intermediate 1 and 3-(dihydroxyboranyl)benzoic acid for phenylboronic acid. MS (ES⁺): m/e 520.2 [M + H]⁺.

Example 20

cis-N-[(2-chloro-4-cyanophenyl)methyl]-4-{{[4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide

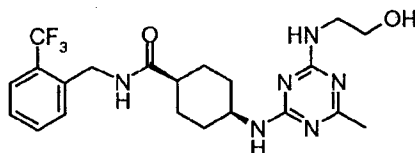


25

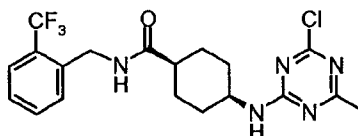
Example 20 was prepared using the general procedure described above in Example 1 substituting Intermediate 10 for Intermediate 1. MS (ES⁺): m/e 477.0 [M + H]⁺.

Example 21

- cis*-4-({4-[(2-hydroxyethyl)amino]-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide



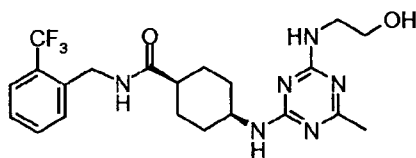
- Step 1: *cis*-4-[(4-chloro-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl} cyclohexanecarboxamide



- To a solution of *cis*-4-amino-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl} cyclohexanecarboxamide (90 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile (12 ml) at room temperature, Intermediate 13 (49 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv) and diisopropylethylamine (DIEA, 35 mgs, 0.30 mmol, 1.0 equiv) were added. The reaction was stirred for 3 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified on silica gel using 25% ethyl acetate/petroleum ether to afford 100 mgs of a yellow solid (78% yield). MS (ES⁺): *m/e* 428.1 [M + H]⁺.

58

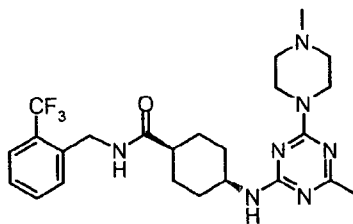
Step 2: cis-4-({4-[(2-hydroxyethyl)amino]-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-N-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide



- 5 A mixture of *cis*-4-[(4-chloro-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-*N*-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl} cyclohexanecarboxamide (70 mgs, 0.16 mmol, 1.0 equiv), 2-aminoethanol (15 mgs, 0.25 mmol, 1.5 equiv), and potassium carbonate (34 mgs, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile (3 ml) was heated to reflux for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was extracted with CH₂Cl₂ and washed with water. The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified via reverse-phase HPLC purification to afford the title compound. MS (ES⁺): *m/e* 453.3 [M + H]⁺.

Example 22

- 15 *cis*-4-([4-methyl-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-*N*-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide

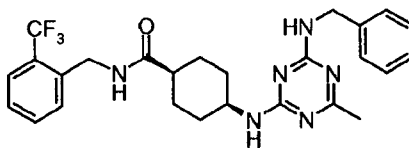


- 20 Example 22 was prepared using the general procedure described above in Example 21 substituting N-methylpiperazine for 2-aminoethanol in Step 2. MS (ES⁺): *m/e* 492.4 [M + H]⁺.

59

Example 23

cis-4-({4-methyl-6-[(phenylmethyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-N-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide



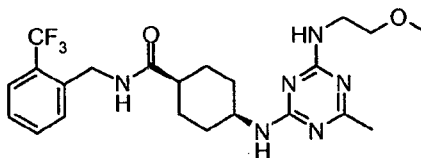
5

Example 23 was prepared using the general procedure described above in Example 21 substituting benzylamine for 2-aminoethanol in Step 2. MS (ES⁺): m/e 499.3 [M + H]⁺.

10

Example 24

cis-4-({4-methyl-6-{[2-(methyloxy)ethyl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-N-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide

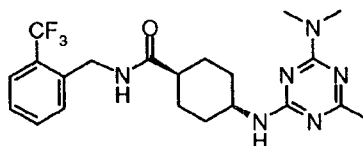


15

Example 24 was prepared using the general procedure described above in Example 21 substituting 2-(methyloxy)ethanamine for 2-aminoethanol in Step 2. MS (ES⁺): m/e 467.3 [M + H]⁺.

Example 25

cis-4-({4-(dimethylamino)-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-N-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide

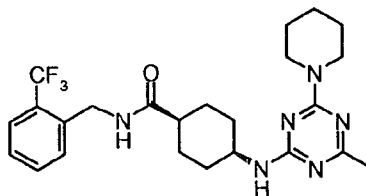


25

Example 25 was prepared using the general procedure described above in Example 21 substituting dimethylamine for 2-aminoethanol in Step 2. MS (ES⁺): m/e 437.3 [M + H]⁺.

5 **Example 26**

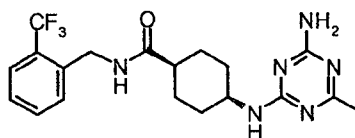
cis-4-[[4-methyl-6-(1-piperidinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide



10 Example 26 was prepared using the general procedure described above in Example 21 substituting piperidine for 2-aminoethanol in Step 2. MS (ES⁺): m/e 477.3 [M + H]⁺.

Example 27

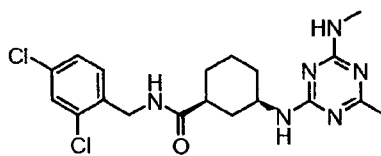
15 cis-4-[[4-amino-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide



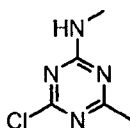
Example 27 was prepared using the general procedure described above in Example 21 substituting ammonia for 2-aminoethanol in step 2. MS (ES⁺): m/e 409.3 [M + H]⁺.

Example 28

25 N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide



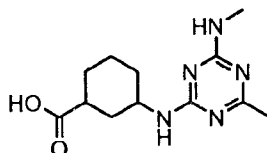
61

Step 1: 4-chloro-*N*-6-dimethyl-1,3,5-triazin-2-amine

5

To a solution of Intermediate 13 (500 mg, 3.07 mmol) in CH₃CN/H₂O (15 mL) was added a solution of 25-30% methylamine (300 μ L, 3.07 mmol) in water. The mixture was cooled to 0 °C, and the pH was adjusted to 9-10 with 1 M NaOH. The pH was maintained at 9-10 for 0.5 h. The reaction progress was monitored by LCMS, and the mixture was

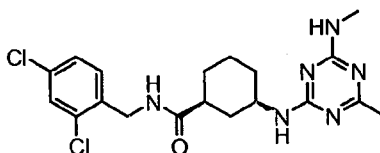
10

Step 2: 3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxylic acid

15

To a mixture of 4-chloro-*N*-6-dimethyl-1,3,5-triazin-2-amine (485 mg, 3.07 mmol) was added 3-aminocyclohexanecarboxylic acid (527 mg, 3.68 mmol) at 0 °C. The mixture was allowed to warm to rt. The pH was maintained between 9 and 10 for 3h. The mixture was concentrated and the product was purified by HPLC to afford 0.6 g (2.26 mmol, 74% yield) of the desired product as a white solid. MS (ES⁺): *m/e* 266.2 [M + H]⁺.

20

Step 3: *cis*-*N*-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide

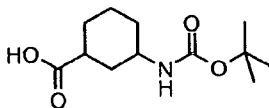
25

To a solution of 3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxylic acid (100 mg, 0.377 mmol) was added [(2,4-

62
dichlorophenyl)methyl]amine (82 mg, 0.47 mmol), DMAP (10 mg, 0.08 mmol) and EDCI (108 mg, 0.56 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 4h. The mixture was filtered and the filtrate concentrated. The crude product was purified by HPLC to provide 55 mg (0.13 mmol, 35% yield) of the desired material as a single major racemic diastereomer. MS (ES⁺): m/e 423.0 [M + H]⁺.

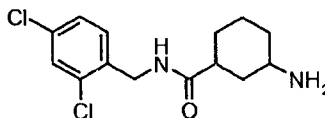
Alternatively Example 28 can be prepared by the following method:

Step 1: 3-([(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid



To a suspension of 3-aminocyclohexanecarboxylic acid (10 g, 69.8 mmol) in 1,4-Dioxane (100.0 mL) was added 1N NaOH (41.9 ml, 105 mmol). After stirring for 10 minutes, the mixture turned to a clear solution and bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate (21.08 ml, 91 mmol) was added to the reaction. The reaction was stirred at room temperature overnight. The resulting solids were vacuum filtered and then redissolved in water (150 mL). The aqueous material was made acidic (pH 4) with 3N HCl, and then extracted (2 x 100 mL) with DCM. The organics were dried over Na₂SO₄ and evacuated to yield the title compound as a white powder (17.0 g, 100%).

Step 2: 3-amino-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]cyclohexanecarboxamide

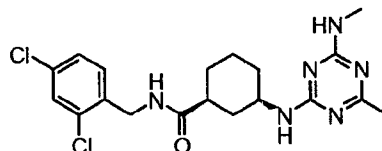


To a solution of 3-([(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid (10.0 g, 41.1 mmol) in DMF (200 mL) was added DIEA (10.77 mL, 61.7 mmol), followed by 2,4-dichlorobenzylamine (5.53 mL, 41.1 mmol) and BOP (18.18 g, 41.1 mmol). The reaction was stirred overnight at room temperature. Saturated NaHCO₃ (300 mL) was added to the reaction which affected a white precipitate to form after 10 minutes. The precipitate was vacuum filtered, washed with water, and dried. The solids were suspended in DCM (50 mL) and treated with TFA (10 mL). After stirring for 2 hours, the reaction was cooled to 0°C, basified with 6N NaOH to pH 10, and then extracted with

63

DCM (3x100 mL). The organics were dried (Na_2SO_4) and evacuated to afford Intermediate 14 (6.2 g, 50%) as a white solid. MS (ES⁺): m/e 301.0 [M]⁺.

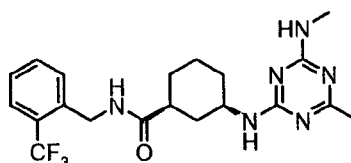
5 Step 3: *cis*-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide



To a mixture of 3-amino-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]cyclohexanecarboxamide (5.00 g, 16.60 mmol) in Tetrahydrofuran (THF) (207 mL) was added Intermediate 13 (2.72 g, 16.60 mmol). DIEA (3.62 mL, 20.75 mmol) was then added dropwise. The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes, at which point LCMS showed the desired intermediate. Next, methylamine (41.5 mL, 83 mmol) was added to the reaction, which was heated to 45°C and stirred overnight. LCMS showed conversion to the desired product. The reaction was evacuated and then granulated in acetonitrile (100 mL). The solids were filtered and dried to afford the freebase as a white solid. The solids were dissolved in DMSO and TFA and subjected to reverse-phase HPLC purification to afford the title compound (2.0 g, 22%) as a white solid. The relative stereochemistry of the major isomer was determined to be *cis* by 2D NMR. MS (ES⁺): m/e 423.0 [M + H]⁺.

20 Example 29

cis-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide

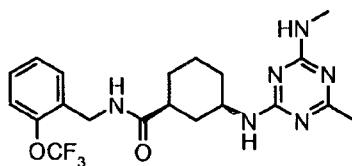


25 Example 29 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES⁺): m/e 423.1 [M + H]⁺.

64

Example 30

cis-3-([4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-([2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide

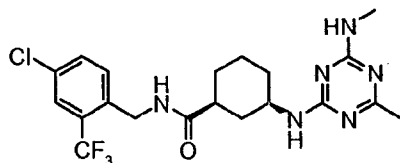


5

Example 30 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting 1-[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methanamine for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES⁺): m/e 439.1 [M + H]⁺.

Example 31

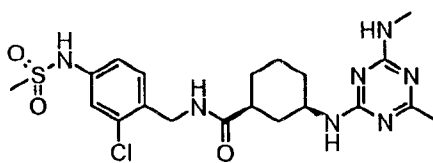
cis-N-([4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)-3-([4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)cyclohexanecarboxamide



15 Example 31 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting 1-[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES⁺): m/e 457.3 [M + H]⁺.

Example 32

20 (cis)-N-([2-chloro-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]methyl)-3-([4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)cyclohexanecarboxamide

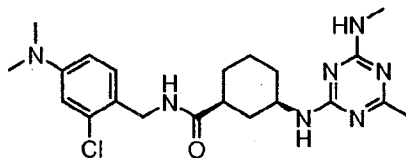


25 Example 32 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting Intermediate 3 for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES⁺): m/e 482.0 [M + H]⁺.

63

Example 33

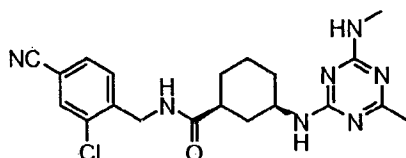
5 (cis)-N-([2-chloro-4-(dimethylamino)phenyl]methyl)-3-([4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)cyclohexanecarboxamide



Example 33 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting Intermediate 4 for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3.
10 MS (ES+): m/e 432.0 [M + H]⁺.

Example 34

(cis)-N-([2-chloro-4-cyanophenyl]methyl)-3-([4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)cyclohexanecarboxamide



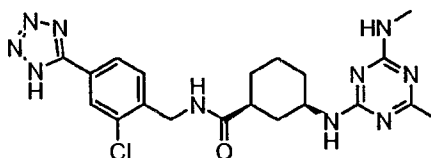
15

Example 34 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting Intermediate 6 for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3.
20 MS (ES+): m/e 366.0 [M + H]⁺.

20

Example 35

(cis)-N-([2-chloro-4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]methyl)-3-([4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)cyclohexanecarboxamide



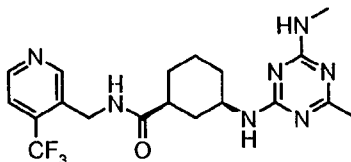
25

66

Example 35 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting Intermediate 14 for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES⁺): m/e 457.1 [M + H]⁺.

5 **Example 36**

(cis)-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[3-(trifluoromethyl)-4-pyridinyl]methyl]cyclohexanecarboxamide

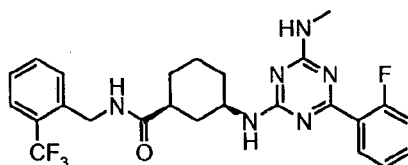


10 Example 36 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting Intermediate 7 for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES⁺): m/e 424.0 [M + H]⁺.

15

Example 37

(cis)-3-[[4-(2-fluorophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide

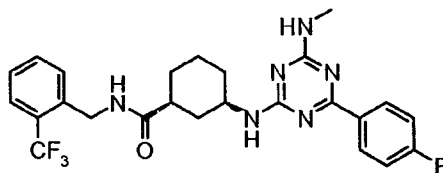


20

Example 37 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting Intermediate 15 for Intermediate 1 and 2-fluorophenylboronic acid for phenylboronic acid. MS (ES⁺): m/e 503.0 [M + H]⁺.

Example 38

(cis)-3-[[4-(4-fluorophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide



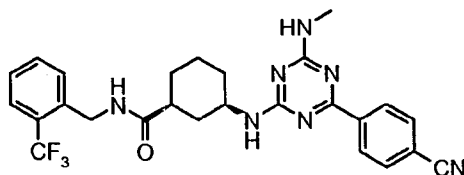
5

Example 38 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting Intermediate 15 for Intermediate 1 and 4-fluorophenylboronic acid for phenylboronic acid. MS (ES⁺): m/e 503.0 [M + H]⁺.

10

Example 39

(cis)-3-[[4-(4-cyanophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide



15

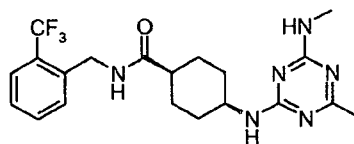
Example 39 was prepared using the general procedure described above in Example 2 substituting Intermediate 15 for Intermediate 1 and 4-cyanophenylboronic acid for phenylboronic acid. MS (ES⁺): m/e 510.0 [M + H]⁺.

20

Example 40

(cis)-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide

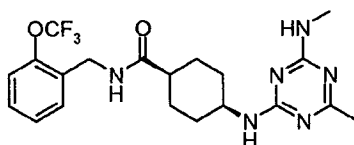
25



Example 40 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting *cis*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid for 3-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 2 and 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES⁺): m/e 423.1 [M + H]⁺.

Example 41

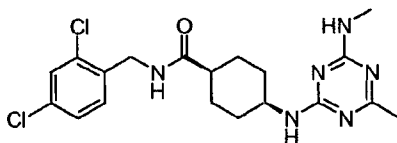
cis-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[(2-(trifluoromethyl)oxy)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide



Example 41 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting *cis*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid for 3-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 2 and 1-[2-(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methanamine for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES⁺): m/e 439.1 [M + H]⁺.

Example 42

cis-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide

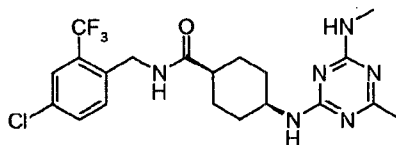


Example 42 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting *cis*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid for 3-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 2. MS (ES⁺): m/e 423.0 [M + H]⁺.

61

Example 43

cis-N-([4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)-4-([4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-
5 triazin-2-yl]amino)cyclohexanecarboxamide

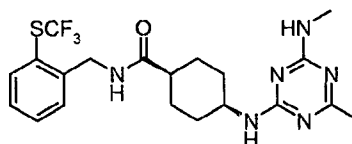


Example 43 was prepared using the general procedure described above in
Example 28 substituting *cis*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid for 3-
10 aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 2 and 1-[4-chloro-2-
(trifluoromethyl)phenyl]methanamine for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS
(ES⁺): m/e 457.3 [M + H]⁺.

15

Example 44

cis-4-([4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-N-([2-
20 [(trifluoromethyl)thio]phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide

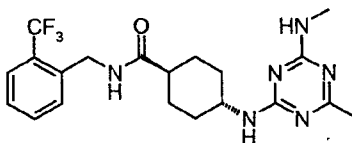


Example 44 was prepared using the general procedure described above in
Example 28 substituting *cis*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid for 3-
25 aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 2 and 1-[2-
[(trifluoromethyl)thio]phenyl]methanamine for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3.
MS (ES⁺): m/e 455.0 [M + H]⁺.

30

Example 45

trans-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide



5

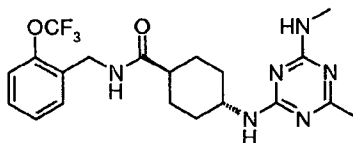
Example 44 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid for 3-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 2 and 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES⁺): m/e 423.1 [M + H]⁺.

10

Example 46

trans-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide

15

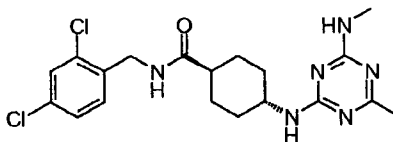


Example 46 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid for 3-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 2 and 1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methanamine for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES⁺): m/e 439.1 [M + H]⁺.

20

Example 47

trans-*N*-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide

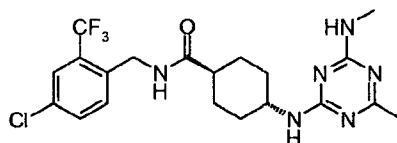


Example 47 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid for 3-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 2. MS (ES⁺): m/e 423.0 [M + H]⁺.

5

Example 48

trans-N-[[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide



10

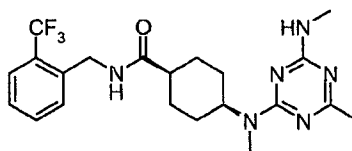
Example 48 was prepared using the general procedure described above in Example 12 substituting *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid for 3-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 2 and 1-[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES⁺): m/e 457.3 [M + H]⁺.

15

Example 49

cis-4-[[methyl[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide

20



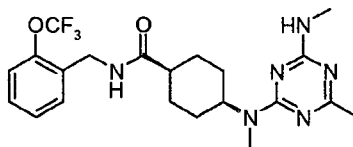
Example 49 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting Intermediate 16 for 3-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 2 and 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES⁺): m/e 437.1 [M + H]⁺.

25

30

Example 50

cis-4-{methyl[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-N-({2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)methyl}cyclohexanecarboxamide



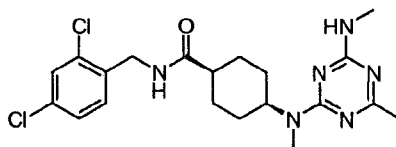
5

Example 50 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting Intermediate 16 for 3-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 2 and 1-{2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methanamine for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES+): m/e 453.1 [M + H]⁺.

10

Example 51

cis-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-4-{methyl[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide

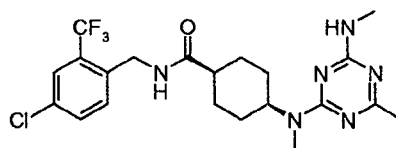


15

Example 51 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting Intermediate 16 for 3-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 2. MS (ES+): m/e 437.0 [M + H]⁺.

Example 52

cis-N-([4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)-4-{methyl[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide



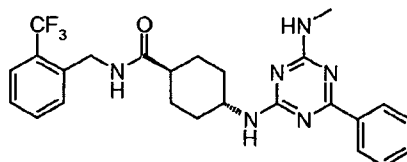
25

Example 52 was prepared using the general procedure described above in Example 28 substituting Intermediate 16 for 3-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 2

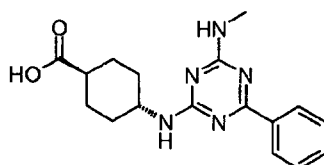
and 1-[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine for [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine in Step 3. MS (ES+): m/e 471.0 [M + H]⁺.

Example 53

- 5 *trans*-4-{[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide

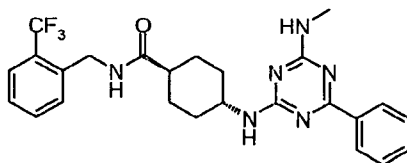


- 10 Step 1: *trans*-4-{[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxylic acid



- 15 To a mixture of 4-chloro-*N*-methyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-amine (1.0 g, 4.5 mmol) in CH₃CN:H₂O (1:1, 5 mL) was added *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid (973 mgs, 6.80 mmol). The solution was treated with 1 N NaOH to maintain a pH of 9-10 and stirred at 80 °C for 36 h. The resulting mixture was diluted with water and filtered to provide the crude product, which was purified by HPLC to afford 300 mg (20% yield) of
- 20 the desired product. MS (ES+): m/e 328.2 [M + H]⁺.

Step 2: *trans*-4-{[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide



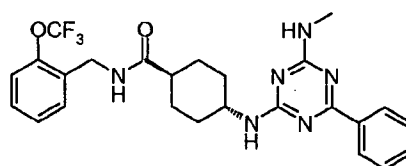
25

To a solution of *trans*-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxylic acid (40 mg, 0.12 mmol) was added 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine (22 mg, 0.12 mmol), EDCI (24 mg, 0.12 mmol), HOBt (17 mgs, 0.12 mmol), and *N*-methylmorpholine (13 mg, 0.12 mmol). The mixture was stirred at rt for 20 h. The solvent was removed under vacuum, and the resulting residue was purified by HPLC to provide 20 mg (34% yield) of the desired material. MS (ES⁺): m/e 485.3 [M + H]⁺.

10

Example 54

trans-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide



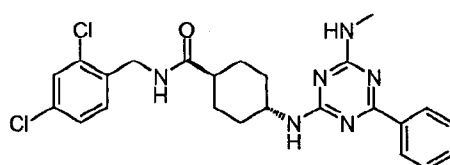
15

Example 54 was prepared using the general procedure described above in Example 53 substituting 1-[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methanamine for 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine in Step 2. MS (ES⁺): m/e 501.1 [M + H]⁺.

20

Example 55

trans-*N*-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide

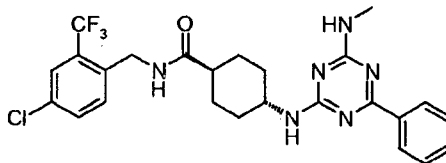


25

Example 55 was prepared using the general procedure described above in Example 53 substituting [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine for 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine in Step 2. MS (ES⁺): m/e 485.2 [M + H]⁺.

Example 56

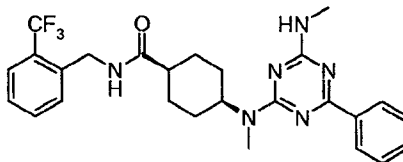
trans-N-[[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide



Example 56 was prepared using the general procedure described above in Example 53 substituting 1-[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine for 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine in Step 2. MS (ES⁺): m/e 519.3 [M + H]⁺.

Example 57

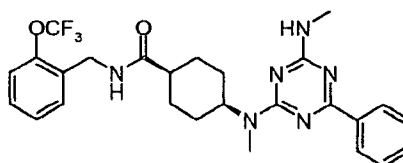
cis-4-{methyl[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-N-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide



Example 57 was prepared using the general procedure described above in Example 53 substituting Intermediate 16 for *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 1. MS (ES⁺): m/e 499.3 [M + H]⁺.

Example 58

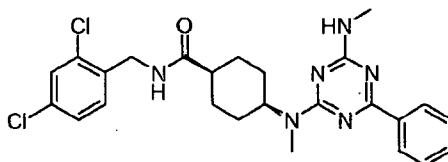
cis-4-{methyl[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-N-{[2-(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl}cyclohexanecarboxamide



- Example 58 was prepared using the general procedure described above in Example 53 substituting Intermediate 16 for *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 1 and 1-[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methanamine for 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine in Step 2. MS (ES⁺): m/e 515.3 [M + H]⁺.

Example 59

- 10 *cis*-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-4-{methyl[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide

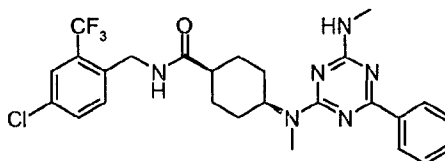


- Example 59 was prepared using the general procedure described above in Example 53 substituting Intermediate 16 for *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 1 and [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine for 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine in Step 2. MS (ES⁺): m/e 499.0 [M + H]⁺.

20

Example 60

- cis*-N-[[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-4-{methyl[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide



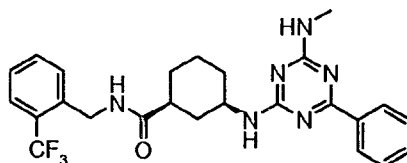
25

- Example 60 was prepared using the general procedure described above in Example 53 substituting Intermediate 16 for *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 1 and 1-[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine for 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine in Step 2. MS (ES⁺): m/e 533.1 [M + H]⁺.

27

Example 61

3-{[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide



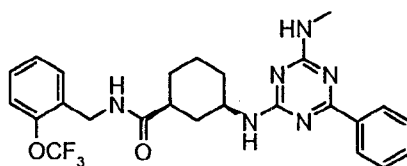
5

Example 61 was prepared using the general procedure described above in Example 53 substituting 3-aminocyclohexanecarboxylic acid for *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 1. MS (ES⁺): m/e 485.3 [M + H]⁺.

10

Example 62

3-{[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-N-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl)cyclohexanecarboxamide



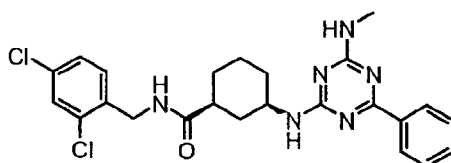
15

Example 62 was prepared using the general procedure described above in Example 53 substituting 3-aminocyclohexanecarboxylic acid for *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 1 and 1-[2-[(trifluoromethoxy)phenyl]methanamine for 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine in Step 2. MS (ES⁺): m/e 501.1 [M + H]⁺.

20

Example 63

N-[2,4-dichlorophenyl]methyl-3-{[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide



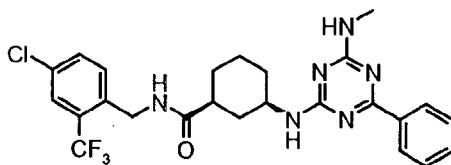
25

Example 63 was prepared using the general procedure described above in Example 53 substituting 3-aminocyclohexanecarboxylic acid for *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 1 and [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine for 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine in Step 2. MS (ES⁺): m/e 485.2 [M + H]⁺.

5

Example 64

N-([4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)-3-([4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)cyclohexanecarboxamide



10

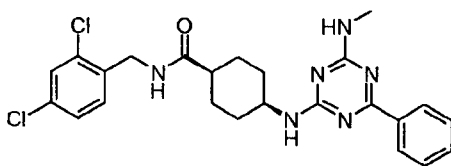
Example 64 was prepared using the general procedure described above in Example 53 substituting 3-aminocyclohexanecarboxylic acid for *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 1 and 1-[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine for 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine in Step 2. MS (ES⁺): m/e 519.3 [M + H]⁺.

15

Example 65

cis-N-([2,4-dichlorophenyl]methyl)-4-([4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino)cyclohexanecarboxamide

20

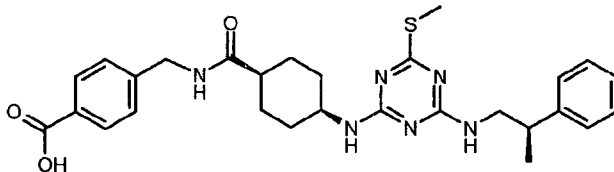


25

Example 65 was prepared using the general procedure described above in Example 53 substituting *cis*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid for *trans*-4-aminocyclohexanecarboxylic acid in Step 1 and [(2,4-dichlorophenyl)methyl]amine for 1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine in Step 2. MS (ES⁺): m/e 485.0 [M + H]⁺.

Example 66

4-(((*cis*-4-[(4-(methylthio)-6-(((2*R*)-2-phenylpropyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino]cyclohexyl)carbonyl)amino)methyl)benzoic acid

a) Preparation of 4,6-dichloro-*N*-[(2*R*)-2-phenylpropyl]-1,3,5-triazin-2-amine

To a suspension of cyanuric chloride (677 mg, 3.67 mmol, 1.00 equiv) in 1:1 CH₃CN:H₂O (6.1 mL) at 0 °C was added a solution of (2*R*)-2-phenyl-1-propanamine (0.52 mL, 3.7 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.8 mL). The reaction mixture was treated with 1 N NaOH to maintain a pH of 9-10 and stirred for 10 min at 0°C. The resulting suspension was used in the next step without workup or purification. MS (ES⁺): m/e 282.9 [M + H]⁺.

b) Preparation of Methyl 4-(((*cis*-4-aminocyclohexyl)carbonyl)amino)methyl)benzoate

Using the general procedure described above in step b of Example 1 substituting the appropriate starting materials, the title compound was prepared. MS (ES⁺): m/e 291.0 [M + H]⁺.

c) Preparation of methyl 4-(((*cis*-4-[(4-chloro-6-(((2*R*)-2-phenylpropyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino]cyclohexyl)carbonyl)amino)methyl)benzoate

Methyl 4-(((*cis*-4-aminocyclohexyl)carbonyl)amino)methyl)benzoate (1.48 g, 3.67 mmol, 1.00 equiv) was added to the suspension prepared in step a. The resulting mixture was heated to 40°C and treated with 1 N NaOH to maintain a pH of 9-10. The reaction mixture was stirred for 30 min and then used immediately in the next step without workup or purification. MS (ES⁺): m/e 537.1 [M + H]⁺.

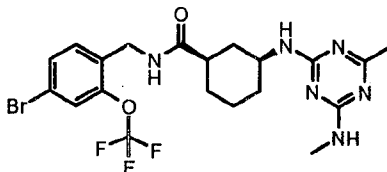
d) Preparation of 4-(((*cis*-4-[(4-(methylthio)-6-(((2*R*)-2-phenylpropyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino]cyclohexyl)carbonyl)amino)methyl)benzoic acid

To 1/5 of the crude reaction mixture (by volume) prepared in step c, was added NaSMe (51.4 mgs, 7.34 mmol, 10.0 equiv). The resulting mixture was heated to 50°C for 1 hour. The final solution was purified by reverse-phase HPLC (Sunfire, 25-40% CH₃CN,

H₂O, 0.1% TFA, 12 min) to afford 27.9 mg of the title compound. MS (ES⁺): m/e 535.2 [M + H]⁺.

Example 67

- 5 cis-N-({4-bromo-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)-3-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide

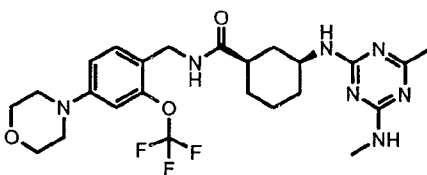


- 10 A mixture of ({4-bromo-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)amine (0.4 g, 1.041 mmol), 3-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxylic acid (0.276 g, 1.041 mmol), 1H-1,2,3-benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (BOP reagent, 0.507 g, 1.146 mmol) and diisopropylethylamine (0.364 ml, 2.083 mmol) in N,N-Dimethylformamide (DMF) (5 ml) was stirred overnight at
- 15 RT. The reaction mixture was treated with water which caused a precipitate to form. The precipitate was filtered and washed with water, and dried to give N-({4-bromo-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)-3-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide (0.35 g, 0.543 mmol, 53 %) as an off-white solid. MS (ES) m/e 517, 519 [M+H]⁺.

20

Example 68

- cis-3-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-N-({4-(4-morpholinyl)-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)cyclohexanecarboxamide



25

A mixture of N-({4-bromo-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)-3-{[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide (60mg, 0.116 mmol), morpholine (20.21 mg, 0.232 mmol), Pd₂(dba)₃ (5.31 mg, 5.80 μmol), BINAP (5.42 mg,

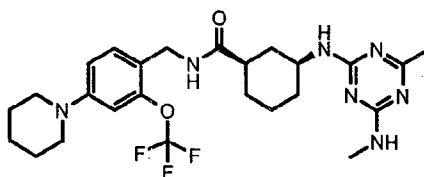
81

8.70 μmol) and cesium carbonate (76 mg, 0.232 mmol) in 1,4-Dioxane (2 ml) was irradiated via microwave reactor for 20 min at 170 $^{\circ}\text{C}$. The crude reaction mixture was passed through a 2 gram SCX ion-exchange column. The column was flushed with MeOH, then it was flushed with 2N NH_3 in MeOH. The NH_3 solution was collected and
5 the solvent was evacuated to give a residue which was purified by preparative HPLC, resulting in 3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-({4-(4-morpholinyl)-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)methyl}cyclohexanecarboxamide (15 mg, 0.022 mmol, 19 %). MS (ES) m/e 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Example 69

cis-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-({4-(1-piperidinyl)-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)methyl}cyclohexanecarboxamide



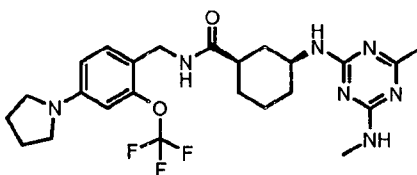
15

Example 69 was prepared using the general procedure described above in Example 68 substituting piperidine for morpholine. MS (ES $^+$): m/e 522 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20

Example 70

cis-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-({4-(1-pyrrolidinyl)-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)methyl}cyclohexanecarboxamide

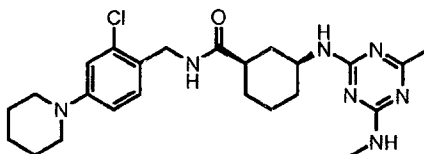


25

Example 70 was prepared using the general procedure described above in Example 68 substituting pyrrolidine for morpholine. MS (ES $^+$): m/e 508 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

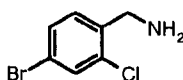
Example 71

cis-N-[[2-chloro-4-(1-piperidiny)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide



5

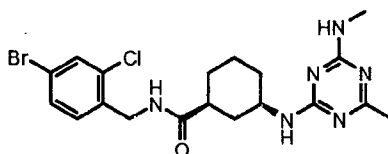
a) 1-(4-bromo-2-chlorophenyl)methanamine



To a solution of 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (2 g, 9.24 mmol) in Tetrahydrofuran (THF) (10 ml) was added aluminum hydride (37.0 ml, 18.48 mmol) in THF. The reaction mixture was acidified with 1N HCl to pH=4. The mixture was washed with ether (2 x 50ml). The aqueous layer was separated and it was adjusted with 1N NaOH to pH=10. The mixture was extracted with ether. The organic layer was separated and dried over Na₂SO₄. The solvent was evacuated to give 1-(4-bromo-2-chlorophenyl)methanamine (1.8 g, 8.2 mmol, 88%). MS (ES⁺): m/e 220, 222 [M + H]⁺.

15

b) N-[(4-bromo-2-chlorophenyl)methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide



20

To a solution of 3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxylic acid (0.324 g, 0.855 mmol) in N,N-Dimethylformamide (DMF) (25 ml) was added diisopropylethylamine (0.329 ml, 1.881 mmol) followed by 1-(4-bromo-2-chlorophenyl)methanamine (0.286 g, 0.855 mmol) and 1H-1,2,3-benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (BOP reagent, 0.416 g, 0.940 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3 hours. Saturated NaHCO₃ was added to the reaction, at which time white solids precipitated from solution. The solids

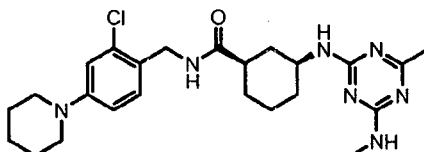
25

63

were filtered, washed with acetonitrile, and dried to provide *N*-[(4-bromo-2-chlorophenyl)methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide (160 mg, .34 mmol, 40 %). MS (ES⁺): *m/e* 467, 469 [*M* + *H*]⁺.

5

c) *cis*-*N*-[[2-chloro-4-(1-piperidiny)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide



10

In a microwave reaction vessel was added cesium carbonate (0.049 g, 0.150 mmol) under nitrogen. Next, Pd₂(dba)₃ (4.89 mg, 5.34 μmol), BINAP (4.99 mg, 8.02 μmol), *N*-[(4-bromo-2-chlorophenyl)methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide (.050 g, 0.107 mmol) and piperidine (10.58 μl, 0.107 mmol) were then added to the reaction vial. Toluene (4.00 ml) was added and the reaction was heated to 100°C for 16 hours. LCMS showed the formation of the desired product and the consumption of the starting materials. The reaction was cooled, the solvent was removed under vacuum, and the residue was purified by preparative HPLC to provide *cis*-*N*-[[2-chloro-4-(1-piperidiny)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide (19 mg, 0.032 mmol, 30 %). MS (ES⁺): *m/e* 472, 474 [*M* + *H*]⁺.

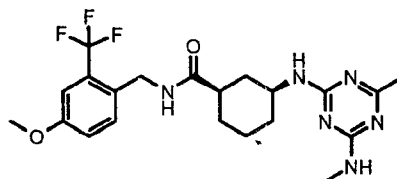
15

20

Example 72

(*cis*)-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[4-(methoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide

25



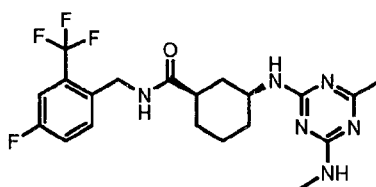
To a solution of 3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxylic acid (0.100 g, 0.377 mmol) in N,N-Dimethylformamide (DMF) (5 ml) was added ([4-(methoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)amine (0.132 g, 0.415 mmol), followed by diisopropylethylamine (0.197 ml, 1.131 mmol) and 1H-1,2,3-benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (BOP reagent, 0.183 g, 0.415 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 4 hours and then purified by preparative HPLC to provide (cis)-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[4-(methoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide (31 mg, 0.06 mmol, 16%). MS (ES⁺): m/e 453 [M + H]⁺.

10

Example 73

(cis)-N-[[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide

15

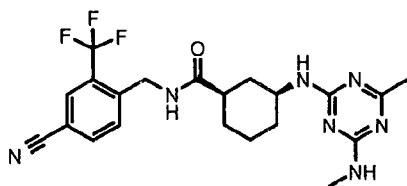


To a solution of 3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxylic acid (0.100 g, 0.264 mmol) in N,N-Dimethylformamide (DMF) (4 ml) was added ([4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)amine (0.051 g, 0.264 mmol) followed by diisopropylethylamine (0.101 ml, 0.580 mmol) and 1H-1,2,3-benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (BOP reagent, 0.128 g, 0.290 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 4 hours and then purified by preparative HPLC to provide (cis)-N-[[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide (82 mg, 0.148 mmol, 56 %). MS (ES) m/e 441 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) □ 7.6 (bs, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.2 - 2.1 (m, 1H), 1.7 - 1.6 (bm, 1H), 1.5 (s, 3H), 1.3 - 1.1 (bm, 4H), 0.8 - 0.5 (bm, 4H)

30

Example 74

(cis)-N-[[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide



5

To a solution of 3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxylic acid (0.100 g, 0.264 mmol) in N,N-Dimethylformamide (DMF) (4 ml) was added 4-(aminomethyl)-3-(trifluoromethyl)benzonitrile (0.053 g, 0.264 mmol) followed by diisopropylethylamine (0.101 ml, 0.580 mmol) and 1H-1,2,3-benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (BOP reagent, 0.128 g, 0.290 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 4 hours and then purified by preparative HPLC to provide (cis)-N-[[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide (83 mg, 0.148 mmol, 56 %). MS (ES) m/e 448 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) □ 7.8 (bs, 1H), 7.3 (bs, 1H), 7.2 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 3.8 (bs, 2H), 3.3 (bm, 1 H), 2.2 (bm, 4H), 1.8 – 1.5 (bm, 4H), 1.3 – 1.1 (bm, 4H), 0.8 – 0.5 (bm, 4H)

20

As used above, the phrase “using the general procedure described above” indicates that the procedure used employs similar, but not necessarily identical, reaction conditions to those referred to.

25

Biological Activity

The compounds according to Formula I are sEH inhibitors. The compounds according to Formula I, therefore, are useful in the treatment of hypertension and other conditions involving sEH activity. As stated above, mEH provides an important detoxification pathway in mammals. Compounds that exhibit pharmacological selectivity for sEH over mEH therefore are desirable in the methods of treatment described below.

30

Accordingly, in one embodiment the invention is directed to a compound according to Formula I wherein the compound exhibits a selectivity ratio equal to or greater than 10:1 for sEH over mEH. In another embodiment the invention is directed to a compound according to Formula I wherein the compound exhibits a selectivity ratio equal to or greater than 100:1 for sEH over mEH. In another embodiment the invention is directed to a compound according to Formula I wherein the compound exhibits a selectivity ratio equal to or greater than 1000:1 for sEH over mEH.

The biological activity of the compounds according to Formula I can be determined using any suitable assay for determining the activity of a candidate compound as an sEH and / or mEH inhibitor, as well as suitable tissue and / or in vivo models.

In vitro fluorescence assay

Inhibition of Soluble Expoxide Hydrolase (sEH) activity is measured in a fluorescent assay based upon the format described by Wolf et al. (Analytical Biochemistry Vol. 355 (2006) pp. 71-80). In the presence of sEH, PHOME ((3-Phenyl-oxiranyl)-acetic acid cyano-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-methyl ester), is hydrolyzed to a diol which goes through an intramolecular cyclization and the release and decomposition of cyanohydrin (products = cyanide and 6-methoxy-2-naphthaldehyde). Production of 6-methoxy-2-naphthaldehyde is monitored at excitation of 360nm and an emission of 465nm.

The assay is used in a quenched assay format by sequentially adding enzyme (5 uL; 200 pM sEH in 25mM Hepes at pH 7.0, 0.01% CHAPS (w/v), 0.005% Casein (w/v); 10 minute ambient pre-incubation after addition) then PHOME substrate (5 uL; 10 uM PHOME substrate in 25mM Hepes at pH 7.0, 0.01% CHAPS (w/v), 0.005% Casein (w/v)) to a 384 well assay plate (Greiner 784076) pre-stamped with 25-100 nL compound at the desired concentration. The reaction is incubated for 30 minutes at room temperature, then quenched by the addition of stop solution (5 uL; 10 mM ZnSO₄ in 25mM Hepes at pH 7.0, 0.01% CHAPS (w/v), 0.005% Casein (w/v)). Microtiter plates are centrifuged after each addition for 30 seconds at 500rpm. The fluorescence is measured on an EnVision plate reader platform (Perkin Elmer) using a 360 nm excitation filter, 465 nm emission filter, and 400 nm dichroic filter.

Compounds are first prepared in neat DMSO at a concentration of 10 mM, then diluted as required to achieve the desired assay concentration. For inhibition curves, compounds are diluted using a three fold serial dilution and tested at 11 concentrations (e.g. 50 μ M-0.8 nM or 25 μ M-0.42 nM or 2.5 μ M to 42 pM). Curves are analysed using ActivityBase and XLfit, and results are expressed as pIC₅₀ values.

Cell-based sEH inhibitor assay

Cell based sEH inhibition is measured using the 14,15-DHET immunoassay ELISA kit available from Detroit R&D (Cat. No. DH1), according to the following procedure:

- 5 • HEK293 cells (BioCat ID 80556) are transduced by sEH BacMam virus to increase sEH expression (other cell lines may be suitable) as follows: One day before the experiment, 1.5 million HEK293 cells (BioCat ID 80556) are seeded in 3ml of DMEM/F12 (*with L-Glutamine, with 15mM HEPES, pH7.30, from Media Prep Lab*), with 10% fetal bovine serum (*from SAFC Biosciences, Cat. No.12176-1000M*), no antibiotic, in a 25 cm² flask (*from Corning Incorporated, Cat. No.430639*) and 30μL sEH BacMam virus is added. The cells are gently mixed then incubated at 37°C, 5% CO₂, for 24 hours.
- 10 • The cells are trypsinized to release them from the growth flask, washed once with PBS, then re-suspended in 5mL DMEM/F12 without phenol red (*from Media Prep lab*). Cell density should be approximately 3×10^5 cells/mL (= 300 cells/μL), counted using the Cedex AS²⁰ (*from Innovatis*).
- 15 • The cells are then diluted in DMEM/F12 to 5.1cells/μL, and 98μL/well (= 500 cells/well) of this cell suspension is transferred to an assay plate (96 well, clear polystyrene, flat bottom, *from Whatman, Cat. No.7701-1350*).
- 20 • 2μL of the diluted test compound is then added to the cells in the assay plate. The reaction plate is shaken gently and incubated at room temperature for 30 min, after which 10μL of substrate solution is added (substrate solution is prepared by diluting 1.24μL of 14,15-EET from Cayman Chemical, Cat. No. 50651 with 8.24μL DMEM/F12). The assay plate is then incubated for one hour at room temperature.
- 25 • After the 1 hour reaction, the reaction mixture is diluted 3 fold with provided sample dilution buffer (ex. Add 220μL to the 110μL reaction mixture), mixed well, and spun for 5 min at 500rpm.
- 100μL of the diluted reaction mixture is then transferred from the reaction plates to the ELISA plates, and the ELISA is performed according to the instructions provided in the kit.
- 30 • IC₅₀s and pIC₅₀s are then calculated. The IC₅₀ can be calculated directly using the 14, 15-DHET concentration or using the % inhibition [% inhibition = $100 \times (1 - (\text{sample DHET} - 0 \text{ cell DHET}) / (500 \text{ cells DHET} - 0 \text{ cell DHET}))$].
- 35 • Compounds are first prepared in neat DMSO at a concentration of 0.5 mM, then diluted as required to achieve the desired assay concentration. For inhibition curves, compounds are diluted using a three fold serial dilution and tested at 9 concentrations

(e.g. 10 μ M-1.5 nM). Curves are analysed using ActivityBase and XLfit, and results are expressed as pIC50 values.

Biological Activity Results

5 All of the compounds exemplified above were tested for activity as sEH inhibitors. Where the assay for a particular compound had been performed two or more times, the following conclusion regarding their activities is based on the average of individual experiments. All exemplified compounds were found to have an IC50 in the range of 0.1 and 10,000 nM.

10

Methods of Use

Methods of Use

The compounds of the invention inhibit the sEH enzyme and can be useful in the treatment of conditions wherein the underlying pathology is (at least in part) attributable to sEH involvement or in conditions wherein sEH inhibition offers some clinical benefit even though the underlying pathology is not (even in part) attributable to sEH involvement. Examples of such conditions include hypertension, organ failure / damage (including heart failure, renal failure, and liver failure), cardiac and renal fibrosis, peripheral vascular disease (including ischemic limb disease, intermittent claudication, endothelial dysfunction, erectile dysfunction, Raynaud's disease, and diabetic vasculopathies e.g. retinopathy), atherothrombotic disorders (including coronary artery disease, coronary vasospasm, angina, stroke, myocardial ischemia, myocardial infarction, and hyperlipidemia), metabolic disorders (including diabetes), and inflammatory disorders (including arthritis, inflammatory pain, overactive bladder, asthma, and COPD). Accordingly, in another aspect the invention is directed to methods of treating such conditions.

Essential hypertension is commonly associated with the development of significant end organ damage such as renal, endothelial, myocardial, and erectile dysfunction. Such conditions occur "secondary" to the elevated systemic arterial blood pressure. Secondary conditions may be prevented by treatment of the underlying ("primary") cause. Accordingly, in another aspect the invention is directed to methods of preventing such secondary conditions.

Heart failure is a complex heterogenous disorder characterized by reduced cardiac output, resulting in the inability of the heart to meet perfusion demands of the body. Cardiac proinflammatory cytokine recruitment and maladaptive cardiac hypertrophy,

fibrosis and apoptosis/necrosis are factors associated with the progression of heart failure. Compounds of the invention are directed to methods of treating such conditions.

In addition, sEH is indirectly involved in the regulation of platelet function through its effect on EETs. Drugs that inhibit platelet aggregation are believed to decrease the risk of atherothrombotic events, such as myocardial infarction and stroke, in patients with established cardiovascular atherosclerotic disease. Accordingly, in another aspect the invention is directed to methods of preventing atherothrombotic events, such as myocardial infarction and stroke in patients with a history of recent myocardial infarction, stroke, transient ischemic attacks, unstable angina, or atherosclerosis.

The methods of treating and the methods of preventing described above comprise administering a safe and effective amount of a compound of the invention to a patient in need thereof.

As used herein, "treatment" in reference to a condition means: (1) the amelioration or prevention of the condition being treated or one or more of the biological manifestations of the condition being treated, (2) the interference with (a) one or more points in the biological cascade that leads to or is responsible for the condition being treated or (b) one or more of the biological manifestations of the condition being treated, or (3) the alleviation of one or more of the symptoms or effects associated with the condition being treated.

As indicated above, "treatment" of a condition includes prevention of the condition. The skilled artisan will appreciate that "prevention" is not an absolute term. In medicine, "prevention" is understood to refer to the prophylactic administration of a drug to substantially diminish the likelihood or severity of a condition or biological manifestation thereof, or to delay the onset of such condition or biological manifestation thereof.

As used herein, "safe and effective amount" in reference to a compound of the invention or other pharmaceutically-active agent means an amount of the compound sufficient to significantly induce a positive modification in the condition to be treated but low enough to avoid serious side effects (at a reasonable benefit/risk ratio) within the scope of sound medical judgment. A safe and effective amount of a compound of the invention will vary with the particular compound chosen (e.g. consider the potency, efficacy, and half-life of the compound); the route of administration chosen; the condition being treated; the severity of the condition being treated; the age, size, weight, and physical condition of the patient being treated; the medical history of the patient being treated; the duration of the treatment; the nature of concurrent therapy; the desired therapeutic effect; and like factors, but can nevertheless be determined by the skilled artisan.

As used herein, "patient" refers to a human or other animal.

The compounds of the invention may be administered by any suitable route of administration, including both systemic administration and topical administration. Systemic administration includes oral administration, parenteral administration, 5 transdermal administration, rectal administration, and administration by inhalation. Parenteral administration refers to routes of administration other than enteral, transdermal, or by inhalation, and is typically by injection or infusion. Parenteral administration includes intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection or infusion. Inhalation refers to administration into the patient's lungs whether inhaled 10 through the mouth or through the nasal passages. Topical administration includes application to the skin as well as intraocular, otic, intravaginal, and intranasal administration.

The compounds of the invention may be administered once or according to a dosing regimen wherein a number of doses are administered at varying intervals of time 15 for a given period of time. For example, doses may be administered one, two, three, or four times per day. Doses may be administered until the desired therapeutic effect is achieved or indefinitely to maintain the desired therapeutic effect. Suitable dosing regimens for a compound of the invention depend on the pharmacokinetic properties of that compound, such as absorption, distribution, and half-life, which can be determined by 20 the skilled artisan. In addition, suitable dosing regimens, including the amount administered and the duration such regimens are administered, for a compound of the invention depend on the condition being treated, the severity of the condition being treated, the age and physical condition of the patient being treated, the medical history of the patient to be treated, the nature of concurrent therapy, the particular route of 25 administration chosen, the desired therapeutic effect, and like factors within the knowledge and expertise of the skilled artisan. It will be further understood by such skilled artisans that suitable dosing regimens may require adjustment given an individual patient's response to the dosing regimen or over time as individual patient needs change. Typical daily dosages range from 1 mg to 1000 mg.

30 Additionally, the compounds of the invention may be administered as prodrugs. As used herein, a "prodrug" of a compound of the invention is a functional derivative of the compound which, upon administration to a patient, eventually liberates the compound of the invention in vivo. Administration of a compound of the invention as a prodrug may enable the skilled artisan to do one or more of the following: (a) modify the onset of the 35 compound in vivo; (b) modify the duration of action of the compound in vivo; (c) modify the transportation or distribution of the compound in vivo; (d) modify the solubility of the

compound in vivo; and (e) overcome or overcome a side effect or other difficulty encountered with the compound. Typical functional derivatives used to prepare prodrugs include modifications of the compound that are chemically or enzymatically cleaved in vivo. Such modifications, which include the preparation of phosphates, amides, esters, thioesters, carbonates, and carbamates, are well known to those skilled in the art.

Compositions

The compounds of the invention will normally, but not necessarily, be formulated into a pharmaceutical composition prior to administration to a patient. Accordingly, in another aspect the invention is directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention and a pharmaceutically-acceptable excipient.

The pharmaceutical compositions of the invention may be prepared and packaged in bulk form wherein a safe and effective amount of a compound of the invention can be extracted and then given to the patient such as with powders, syrups, and solutions for injection. Alternatively, the pharmaceutical compositions of the invention may be prepared and packaged in unit dosage form wherein each physically discrete unit contains a safe and effective amount of a compound of the invention. When prepared in unit dosage form, the pharmaceutical compositions of the invention typically contain from 1 mg to 1000 mg.

The pharmaceutical compositions of the invention typically contain one compound of the invention. However, in certain embodiments, the pharmaceutical compositions of the invention contain more than one compound of the invention. For example, in certain embodiments the pharmaceutical compositions of the invention contain two compounds of the invention. In addition, the pharmaceutical compositions of the invention may optionally further comprise one or more additional pharmaceutically active compounds. Conversely, the pharmaceutical compositions of the invention typically contain more than one pharmaceutically-acceptable excipient. However, in certain embodiments, the pharmaceutical compositions of the invention contain one pharmaceutically-acceptable excipient.

As used herein, "pharmaceutically-acceptable excipient" means a pharmaceutically acceptable material, composition or vehicle involved in giving form or consistency to the pharmaceutical composition. Each excipient must be compatible with the other ingredients of the pharmaceutical composition when commingled such that interactions which would substantially reduce the efficacy of the compound of the invention when administered to a patient and interactions which would result in pharmaceutical compositions that are not pharmaceutically acceptable are avoided. In addition, each

excipient must of course be of sufficiently high purity to render it pharmaceutically-acceptable.

The compound of the invention and the pharmaceutically-acceptable excipient or excipients will typically be formulated into a dosage form adapted for administration to the patient by the desired route of administration. For example, dosage forms include those adapted for (1) oral administration such as tablets, capsules, caplets, pills, troches, powders, syrups, elixers, suspensions, solutions, emulsions, sachets, and cachets; (2) parenteral administration such as sterile solutions, suspensions, and powders for reconstitution; (3) transdermal administration such as transdermal patches; (4) rectal administration such as suppositories; (5) inhalation such as aerosols and solutions; and (6) topical administration such as creams, ointments, lotions, solutions, pastes, sprays, foams, and gels.

Suitable pharmaceutically-acceptable excipients will vary depending upon the particular dosage form chosen. In addition, suitable pharmaceutically-acceptable excipients may be chosen for a particular function that they may serve in the composition. For example, certain pharmaceutically-acceptable excipients may be chosen for their ability to facilitate the production of uniform dosage forms. Certain pharmaceutically-acceptable excipients may be chosen for their ability to facilitate the production of stable dosage forms. Certain pharmaceutically-acceptable excipients may be chosen for their ability to facilitate the carrying or transporting the compound or compounds of the invention once administered to the patient from one organ, or portion of the body, to another organ, or portion of the body. Certain pharmaceutically-acceptable excipients may be chosen for their ability to enhance patient compliance.

Suitable pharmaceutically-acceptable excipients include the following types of excipients: Diluents, fillers, binders, disintegrants, lubricants, glidants, granulating agents, coating agents, wetting agents, solvents, co-solvents, suspending agents, emulsifiers, sweeteners, flavoring agents, flavor masking agents, coloring agents, anticaking agents, hemectants, chelating agents, plasticizers, viscosity increasing agents, antioxidants, preservatives, stabilizers, surfactants, and buffering agents. The skilled artisan will appreciate that certain pharmaceutically-acceptable excipients may serve more than one function and may serve alternative functions depending on how much of the excipient is present in the formulation and what other ingredients are present in the formulation.

Skilled artisans possess the knowledge and skill in the art to enable them to select suitable pharmaceutically-acceptable excipients in appropriate amounts for use in the invention. In addition, there are a number of resources that are available to the skilled artisan which describe pharmaceutically-acceptable excipients and may be useful in

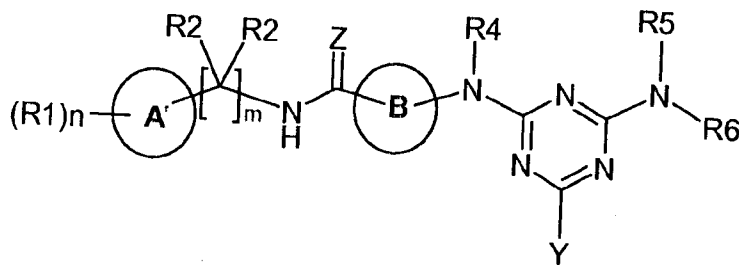
selecting suitable pharmaceutically-acceptable excipients. Examples include Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

5 The pharmaceutical compositions of the invention are prepared using techniques and methods known to those skilled in the art. Some of the methods commonly used in the art are described in Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

10 In one aspect, the invention is directed to a solid oral dosage form such as a tablet or capsule comprising a safe and effective amount of a compound of the invention and a diluent or filler. Suitable diluents and fillers include lactose, sucrose, dextrose, mannitol, sorbitol, starch (e.g. corn starch, potato starch, and pre-gelatinized starch), cellulose and its derivatives (e.g. microcrystalline cellulose), calcium sulfate, and dibasic calcium phosphate. The oral solid dosage form may further comprise a binder. Suitable binders
15 include starch (e.g. corn starch, potato starch, and pre-gelatinized starch), gelatin, acacia, sodium alginate, alginic acid, tragacanth, guar gum, povidone, and cellulose and its derivatives (e.g. microcrystalline cellulose). The oral solid dosage form may further comprise a disintegrant. Suitable disintegrants include crospovidone, sodium starch glycolate, croscarmellose, alginic acid, and sodium carboxymethyl cellulose. The oral solid
20 dosage form may further comprise a lubricant. Suitable lubricants include stearic acid, magnesuim stearate, calcium stearate, and talc.

What is claimed is:

1. A compound according to Formula I:



Formula I

wherein:

A is phenyl, or monocyclic heteroaryl;

R1 is independently selected from the group consisting of: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, and S(O₂)NRcRc;

n is an integer from 0 to 5;

R2 is H;

m is 1 or 2;

Z is O or S;

B is C3-C10 cycloalkyl;

R4 is H, or C1-C6 alkyl;

Y is R7, R8, R9, R10, R11, or R12;

R5 is H, R51, R52, R53, R54, R55, -C(O)Rb, -C(O)NRcRc, -S(O₂)Ra, or -S(O₂)NRcRc;

each R51 is C1-C6 alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRk, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, Rg, Rh, Ri, Rj;

each R52 is C3-C6 cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, C1-C3 alkyl, and C1-C3 haloalkyl;

R53 is monocyclic heterocycloalkyl optionally substituted with one or more C1-C3 alkyl;

R54 is phenyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, and S(O₂)NReRe;

R55 is monocyclic heteroaryl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, -CN, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, ORd, and NReRe;

R6 is H, R51, or R52; or

R5 and R6 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated monocyclic ring having from 5 to 7 member atoms wherein said ring optionally contains one additional heteroatom as a member atom and wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: C1-C3 alkyl, ORd, and NRfRf;

R7 is C1-C8 alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRd, NReRe, C3-C6 cycloalkyl, Ri, and Rj;

R8 is C3-C6 cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRd, NReRe, C1-C3 alkyl, and C1-C3 haloalkyl;

R9 monocyclic heterocycloalkyl optionally substituted with one or more C1-C3 alkyl;

R10 is phenyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, and S(O₂)NRcRc

R11 is heteroaryl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, and S(O₂)NRcRc;

R12 is -OR8, -OR9, -OR10, -OR11, -SR7, -SR8, -SR9, -SR10, or SR11;

each Ra is independently C1-C6 alkyl or C1-C6 haloalkyl;

each Rb is independently H, C1-C6 alkyl or C1-C6 haloalkyl;

each Rc is independently H or C1-C6 alkyl;

where there are two Rc groups attached to a nitrogen;

both Rc groups, independently in each instance, taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated monocyclic ring having from 5 to 7 member atoms wherein said ring optionally contains one additional heteroatom as a member atom and wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: C1-C3 alkyl, ORd, and NRfRf;

each Rd is independently H, C1-C3 alkyl or C1-C3 haloalkyl;

each Re is independently H, C1-C3 alkyl, CH₂-CF₃; or

both Re groups, independently in each instance, taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated monocyclic ring having from 5 to 7

member atoms wherein said ring optionally contains one additional heteroatom as a member atom and wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: C1-C3 alkyl, ORd, and NRfRf;

each Rf is independently H or C1-C3 alkyl.

each Rg is C3-C6 cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, and C1-C3 alkyl;

each Rh is monocyclic heterocycloalkyl optionally substituted with one or more C1-C3 alkyl;

each Ri is phenyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, -CN, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, ORd, and NReRe;

each Rj is monocyclic heteroaryl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, -CN, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, ORd, and NReRe; and

each Rk is independently H, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, or benzyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, -CN, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, ORd, and NReRe;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound or salt according to claim 1 wherein:

A is phenyl, thiophenyl, or pyridyl;

R1 is CF₃, halo, OCF₃, CN, OC₁-C₆ alkyl, morpholino, CO₂H, or N(CH₃)₂;

n is 1, 2, or 3;

B is cyclohexyl;

R4 is hydrogen;

Z is O;

Y is C1- C3 alkyl, phenyl, thiophenyl, or pyridyl; wherein the phenyl, thiophenyl or pyridyl may be substituted by -CO₂H, SO₂Me, CF₃, halo, or CN;

R5 is hydrogen or C1 - C6 alkyl; and

R6 is hydrogen or C1 - C6 alkyl.

3. A compound or salt according to claim 1 wherein:

A is phenyl;

R1 is CF₃, halo, OCF₃, CN, OC₁-C₆ alkyl, or morpholino;

n is 1, or 2;

B is cyclohexyl;

R4 is hydrogen;
 Z is O;
 Y is methyl;
 R5 is hydrogen; and
 R6 is methyl.

4. A compound of claim 1 chosen from:
- cis*-4-[[4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
 - cis*-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
 - cis*-4-[[4-(methylamino)-6-(3-thienyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
 - cis*-4-[[4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
 - cis*-4-[[4-(2-fluorophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
 - cis*-4-[[4-(4-cyanophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
 - cis*-4-[[4-(methylamino)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
 - cis*-4-[[4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
 - cis*-4-[[4-(methylamino)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
 - 3-[4-(methylamino)-6-[[*cis*-4-[[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl]amino]carbonyl]cyclohexyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]benzoic acid;
 - 3-[4-(methylamino)-6-[[*cis*-4-[[4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]carbonyl]cyclohexyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]benzoic acid;
 - cis*-4-[[4-(methylamino)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;
 - cis*-4-[[4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-[[4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;

98

cis-4-({4-(methylamino)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[4-(methoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
3-[4-(methylamino)-6-({*cis*-4-[[[4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl]amino)carbonyl]cyclohexyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]benzoic acid;
cis-4-({4-(methylamino)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
cis-4-({4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
cis-4-({4-(methylamino)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
3-[4-{{*cis*-4-(((2-chloro-4-cyanophenyl)methyl)amino)carbonyl]cyclohexyl}amino)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]benzoic acid;
cis-*N*-[(2-chloro-4-cyanophenyl)methyl]-4-{{4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl}amino}cyclohexanecarboxamide;
cis-4-({4-[(2-hydroxyethyl)amino]-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
cis-4-{{4-methyl-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
cis-4-({4-methyl-6-[(phenylmethyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
cis-4-{{4-methyl-6-[[2-(methoxy)ethyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
cis-4-{{4-(dimethylamino)-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
cis-4-{{4-methyl-6-(1-piperidinyl)-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
cis-4-{{4-amino-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-3-{{4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl}amino}cyclohexanecarboxamide;
cis-3-{{4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
cis-3-{{4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-*N*-{[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;
cis-*N*-{[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-3-{{4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl}amino}cyclohexanecarboxamide;

(cis)-*N*-{[2-chloro-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]methyl}-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;

(cis)-*N*-{[2-chloro-4-(dimethylamino)phenyl]methyl}-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;

(cis)-*N*-{[2-chloro-4-cyanophenyl]methyl}-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;

(cis)-*N*-{[2-chloro-4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]methyl}-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;

(cis)-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{[3-(trifluoromethyl)-4-pyridinyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;

(cis)-3-[[4-(2-fluorophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;

(cis)-3-[[4-(4-fluorophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;

(cis)-3-[[4-(4-cyanophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;

(cis)-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;

cis-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;

cis-*N*-{[2,4-dichlorophenyl]methyl}-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide

cis-*N*-{[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;

cis-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{[2-[(trifluoromethyl)thio]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;

trans-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;

trans-4-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-*N*-{[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;

cis-4-{methyl[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;

cis-4-{methyl[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-*N*-{[2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}cyclohexanecarboxamide;

cis-*N*-{[2,4-dichlorophenyl]methyl}-4-{methyl[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexanecarboxamide;

cis-N-[[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-4-{methyl[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;

trans-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;

trans-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-({2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)cyclohexanecarboxamide

trans-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;

trans-N-[[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;

cis-4-{methyl[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-N-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;

cis-4-{methyl[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-N-({2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)cyclohexanecarboxamide;

cis-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-4-{methyl[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;

cis-N-[[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-4-{methyl[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;

3-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]cyclohexanecarboxamide;

3-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-({2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)cyclohexanecarboxamide;

N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-3-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;

N-[[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;

cis-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-4-[[4-(methylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide ;

4-[[[*cis*-4-[[4-(methylthio)-6-[(2*R*)-2-phenylpropyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]cyclohexyl]carbonyl]amino]methyl]benzoic acid;

cis-N-({4-bromo-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;

cis-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-({4-(4-morpholinyl)-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)cyclohexanecarboxamide;

cis-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-({4-(1-piperidinyl)-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)cyclohexanecarboxamide;

101

cis-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-({4-(1-pyrrolidinyl)-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)methyl}cyclohexanecarboxamide;
cis-N-{{2-chloro-4-(1-piperidinyl)phenyl)methyl}-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;
(cis)-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-{{4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl}cyclohexanecarboxamide;
(cis)-N-{{4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl}-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide; and
(cis)-N-{{4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl}-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound of claim 1 chosen from:

(cis)-N-{{4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl}-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide; and
(cis)-N-{{4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl}-3-[[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}cyclohexanecarboxamide;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A pharmaceutical composition comprising a compound or salt according to any of the preceding claims and one or more pharmaceutically-acceptable excipient.

7. A method for treating hypertension comprising administering a safe and effective amount of a compound or salt according to any of the preceding claims to a patient in need thereof.

8. A method for treating heart failure comprising administering a safe and effective amount of a compound or salt according to any of the preceding claims to a patient in need thereof.

9. A method for treating renal failure comprising administering a safe and effective amount of a compound or salt according to any of the preceding claims to a patient in need thereof.

10. A method for treating liver failure comprising administering a safe and effective amount of a compound or salt according to any of the preceding claims to a patient in need thereof.
11. A method for treating peripheral vascular disease comprising administering a safe and effective amount of a compound or salt according to any of the preceding claims to a patient in need thereof.
12. A method for treating coronary artery disease comprising administering a safe and effective amount of a compound or salt according to any of the preceding claims to a patient in need thereof.
13. A method for treating myocardial ischemia comprising administering a safe and effective amount of a compound or salt according to any of the preceding claims to a patient in need thereof.
14. A method for treating angina comprising administering a safe and effective amount of a compound or salt according to any of the preceding claims to a patient in need thereof.
15. A method for preventing myocardial infarction comprising administering a safe and effective amount of a compound or salt according to any of the preceding claims to a patient in need thereof.
16. A method for preventing stroke comprising administering a safe and effective amount of a compound or salt according to any of the preceding claims to a patient in need thereof.
17. A method for treating COPD and asthma comprising administering a safe and effective amount of a compound or salt according to any of the preceding claims to a human in need thereof.
18. A method for treating glucose intolerance, insulin insensitivity, diabetes and obesity comprising administering a safe and effective amount of a compound or salt according to any of the preceding claims to a human in need thereof.

103

NUEVOS INHIBIDORES DE sEH Y SU USO**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La invención se refiere a nuevos inhibidores de sEH y a su uso en el
5 tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima sEH.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Pueden encontrarse grupos epóxido funcionales en fármacos, materiales
xenobióticos y biomoléculas endógenas. Las epóxido hidrolasas, encontradas tanto
en plantas como en animales, son enzimas que convierten epóxidos en dioles por
10 hidrólisis. En mamíferos, la epóxido hidrolasa soluble ("sEH") es principalmente
responsable del metabolismo de derivados del ácido araquidónico conocidos como
ácidos epoxieicosatrienoicos ("EET"). La sEH convierte los EET en ácidos
dihidroieicosatrienoicos ("DHET"). Varias publicaciones han descrito los efectos
beneficiosos vasodilatadores, antiinflamatorios y antitrombóticos de los EET. Véase,
15 por ejemplo, Spector et al., *Prog. Lipid Res.*, **43**, 55-90, 2004; Imig, *Cardiovasc.
Drug Rev.*, **24**, 169-188, 2006. Los DHET generalmente son inactivos y, por lo
tanto, no presentan los efectos beneficiosos de los EET.

Por el contrario, la epóxido hidrolasa microsomal ("mEH") cataliza la
hidrólisis de una amplia serie de sustratos de epóxido incluyendo hidrocarburos
20 aromáticos policíclicos carcinogénicos y epóxidos reactivos, por lo que proporciona
una ruta de destoxificación importante. Los polimorfismos en mEH pueden
ocasionar diferencias en la bioactivación de pro-carcinógenos y varios estudios
epidemiológicos humanos sugieren que el genotipo de mEH está asociado con un
riesgo de cáncer alterado. Fretland & Omiecinski, *Chemico-Biol. Int.*, **129**, 41-59,
25 2000.

Ciertos estudios farmacológicos de fenotipos de ratones knockout y de
polimorfismos genéticos sugieren que los niveles elevados de EET son protectores
en numerosos trastornos cardiovasculares que incluyen hipertensión [Sinal et al., *J.
Biol. Chem.*, **275**, 40504-40510, 2000; Imig et al., *Hypertension*, **39**, 690-694, 2002;
30 Jung et al., *Hypertension*, **45**, 759-765, 2005; Loch et al., *Cell Biochem Biophys.*,
47, 87-98, 2007], insuficiencia cardíaca [Xu et al., *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, **103**,
18733-18738, 2006], disfunción renal/lesiones en órganos diana [Zhao et al., *J. Am.
Soc. Nephrol.*, **15**, 1244-1253, 2004; Imig et al., *Hypertension*, **46**, 975-981, 2005],
ictus [Dorrance et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **46**, 842-848, 2005; Fornage et al.,
35 *Hum. Mol. Genet.*, **14**, 2829-2837, 2005; Koerner et al., *J. Neurosci.*, **27**, 4642-4649,

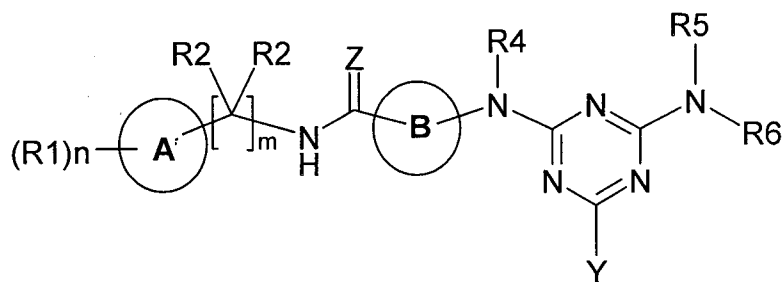
col

2007], aterosclerosis y trombosis [Sato *et al.*, *J. Hum. Genet.*, **49**; 29-34, 2004; Lee *et al.*, *Hum Mol Genet.*, **15**; 1640-1649, 2006; Wei *et al.*, *Atherosclerosis*, **190**; 26-34, 2007; Krotz *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **24**; 595-600, 2004] e inflamación [Inceoglu *et al.*, *Life Sci.*, **79**; 2311-2319, 2006].

5 Un enfoque para el tratamiento de estas afecciones diseñado para aprovechar el efecto beneficioso de EET ha sido inhibir la acción de sEH impidiendo de esta manera la degradación de EET. A la luz del papel que juega sEH en la degradación de EET, es deseable preparar compuestos que inhiban su actividad. Por lo tanto, existe la necesidad de identificar compuestos que inhiban la sEH, que
10 puedan usarse en el tratamiento de una diversidad de afecciones mediadas por la enzima sEH.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos inhibidores de sEH y a su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima sEH. Específicamente, la
15 invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula I:



Fórmula I

en la que R1, R2, R4, R5, R6, A, B, Y, n y m se definen a continuación, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los compuestos de la invención son inhibidores de sEH y pueden usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima sEH, tales como hipertensión. Por consiguiente, la invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención. La invención también se refiere adicionalmente a métodos para inhibir sEH y al
25 tratamiento de afecciones asociadas con la misma, usando un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Al describir la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo
30 con la Tabla Periódica de los elementos. Las abreviaturas y los símbolos utilizados

105

en la presente memoria están de acuerdo con el uso común de dichas abreviaturas y símbolos por parte de los expertos en las técnicas químicas y biológicas. Por ejemplo, en la presente memoria se usan las siguientes abreviaturas:

- "ac." es una abreviatura para acuoso
- 5 "BOP" es una abreviatura para hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
- "°C" es una abreviatura para grados Centígrados
- "DIEA" es una abreviatura para di-isopropiletilamina
- "DMAP" es una abreviatura para dimetilaminopiridina
- 10 "DMF" es una abreviatura para dimetilformamida
- "DMSO" es una abreviatura para dimetilsulfóxido
- "EDCI" es una abreviatura para hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
- "equiv." es una abreviatura para equivalente
- 15 "HPLC" es una abreviatura para Cromatografía Líquida a Alta Presión
- "g" es una abreviatura para gramo o gramos
- "L" es una abreviatura para litro o litros
- "LC-MS" es una abreviatura para Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas
- 20 "ml" es una abreviatura para mililitro o mililitros
- "min" es una abreviatura para minuto o minutos
- "mmol" es una abreviatura para milimoles o milimolar
- "N" es una abreviatura para Normal y se refiere al número de equivalentes de reactivo por litro de solución
- 25 "Ph" es una abreviatura para fenilo
- "sat." es una abreviatura para saturado
- "TFA" es una abreviatura para ácido trifluoroacético
- "THF" es una abreviatura para tetrahidrofurano

Términos y definiciones

- 30 El término "**alquilo**" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada, monovalente, que tiene el número especificado de átomos miembros. Por ejemplo, alquilo C1-C8 se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos miembros. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definen en la presente memoria. Los grupos alquilo
- 35 pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos

tienen una, dos o tres ramificaciones. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo (*n*-propilo e isopropilo), butilo (*n*-butilo, isobutilo y *t*-butilo), pentilo (*n*-pentilo, isopentilo y neopentilo) y hexilo.

El término "**cicloalquilo**" se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado, monovalente, que tiene el número especificado de átomos miembros. Por ejemplo, cicloalquilo C3-C6 se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos miembros. Los grupos cicloalquilo insaturados tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono dentro del anillo. Los grupos cicloalquilo no son aromáticos. Los grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos miembros o menos son sistemas de anillos monocíclicos. Los grupos cicloalquilo que tienen al menos 7 átomos miembros pueden ser sistemas de anillos monocíclicos, puenteados o bicíclicos condensados. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definen en la presente memoria. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo y cicloheptenilo.

La expresión "**enriquecido enantioméricamente**" se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor que cero. Por ejemplo, enriquecido enantioméricamente se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico (abreviado ee) es mayor que 50%, mayor que 75% y mayor que 90%.

La expresión "**exceso enantiomérico**" o "**ee**" es el exceso de un enantiómero sobre el otro, expresado como porcentaje. De acuerdo con esto, puesto que los dos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (ee 0%). Sin embargo, si se ha enriquecido un enantiómero de manera que constituye el 95% del producto, el exceso enantiomérico sería 90% (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95%, menos la cantidad del otro enantiómero, 5%).

La expresión "**enantioméricamente puro**" se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es 99% o superior.

El término "**semivida**" se refiere al tiempo que se requiere para que la mitad de la cantidad de una sustancia se convierta *in vitro* o *in vivo* en otra especie químicamente distinta.

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

El término "**haloalquilo**" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes halo. Haloalquilo incluye trifluorometilo.

El término "**heteroarilo**" se refiere a un anillo aromático monovalente que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembros del anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definen en la presente memoria. A menos que se especifique otra cosa, los grupos heteroarilo son sistemas de anillos monocíclicos, o son sistemas de anillos condensados, espiro o bicíclicos puenteados. Los anillos de heteroarilo monocíclicos tienen 5 ó 6 átomos miembros. Los anillos de heteroarilo bicíclicos tienen 7 a 11 átomos miembros. Los anillos de heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos anillos en los cuales están unidos un anillo fenilo y un anillo heterocicloalquilo monocíclico, formando un sistema de anillos fusionado, espiro o bicíclico enlazado, y aquellos anillos en los cuales están unidos un anillo de heteroarilo monocíclico y un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, monocíclico, formando un sistema de anillos fusionado, espiro o bicíclico enlazado. Heteroarilo incluye pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiránilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotienilo, furopiridinilo y naftiridinilo.

El término "**heteroátomo**" se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

El término "**heterocicloalquilo**" se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembros del anillo. Sin embargo, los anillos de heterocicloalquilo no son aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. A menos que se especifique otra cosa, los grupos heterocicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos, puenteados o condensados. Los anillos heterocicloalquilo monocíclicos tienen de 4 a 7 átomos miembros. Los anillos heterocicloalquilo puenteados o bicíclicos tienen de 7 a 11 átomos miembros. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo está saturado. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo está insaturado, pero no es aromático. Heterocicloalquilo incluye

108

pirrolidinilo, tetrahidrofuranoilo, dihidrofuranilo, piranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, azepinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, azetidinilo, 5 azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo y ftalimidilo.

La expresión "**átomos miembros**" se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o un anillo. Cuando en una cadena, y dentro de un anillo, están presentes más de un átomo miembro, cada átomo miembro está unido 10 covalentemente a un átomo miembro adyacente dentro de la cadena o anillo. Los átomos que forman un grupo sustituyente de una cadena o anillo no son átomos miembros de la cadena o anillo.

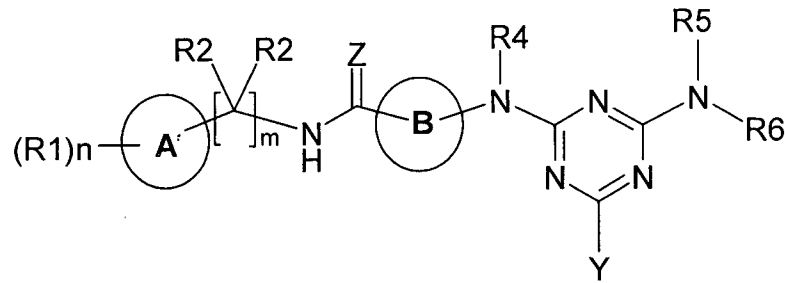
La expresión "**opcionalmente sustituido**" indica que un grupo, por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o 15 heteroarilo, puede estar sin sustituir o bien puede estar sustituido con uno o más sustituyentes tales como los que se definen en la presente memoria. "**Sustituido**", con respecto a un grupo, indica que se ha reemplazado un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro de un grupo. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo 20 con la valencia permitida para el átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no sufra espontáneamente transformación, por ejemplo mediante transposición, ciclación o eliminación). En algunas realizaciones, un único átomo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia 25 permitida del átomo. En la presente memoria se definen sustituyentes adecuados para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

La expresión "**farmacéuticamente aceptable**" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del alcance de la opinión médica fundada, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de 30 seres humanos y animales, sin una excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación, y que cuentan con una relación beneficio/riesgo razonable.

Compuestos

La invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula I:

(Handwritten signature)



Fórmula I

en la que:

- A es fenilo o heteroarilo monocíclico;
- 5 R1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra y S(O₂)NRcRc;
- n es un número entero de 0 a 5;
- R2 es H o alquilo C1-C3;
- 10 m es 1 ó 2;
- Z es O o S;
- B es cicloalquilo C3-C10;
- R4 es H, o alquilo C1-C6;
- Y es R7, R8, R9, R10, R11 o R12;
- 15 R5 es H, R51, R52, R53, R54, R55, -C(O)Rb, -C(O)NRcRc, -S(O₂)Ra, o -S(O₂)NRcRc;
- cada R51 es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, ORd, SRk, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, Rg, Rh, Ri, Rj;
- 20 cada R52 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, alquilo C1-C3 y haloalquilo C1-C3;
- R53 es heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C3;
- 25 R54 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra y S(O₂)NReRe;
- R55 es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-30 C3, haloalquilo C1-C3, ORd y NReRe;

110

R6 es H, R51 o R52; o

5 R5 y R6 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado que tiene de 5 a 7 átomos miembros donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional como un átomo miembro y donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo C1-C3, ORd y NRfRf;

10 R7 es alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, NReRe, C3-C6 cicloalquilo, Ri y Rj;

R8 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, NReRe, alquilo C1-C3 y haloalquilo C1-C3;

15 R9 es heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C3;

R10 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra y S(O₂)NRcRc

20 R11 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra y S(O₂)NRcRc;

25 R12 es -OR8, -OR9, -OR10, -OR11, -SR7, -SR8, -SR9, -SR10 o SR11;
cada Ra es independientemente alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6;
cada Rb es independientemente H, alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6;
cada Rc es independientemente H o alquilo C1-C6;
donde hay dos grupos Rc unidos a un nitrógeno;

30 los dos grupos Rc, independientemente en cada caso, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado que tiene de 5 a 7 átomos miembros donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional como un átomo miembro y donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo C1-C3, ORd y NRfRf;

35 cada Rd es independientemente H, alquilo C1-C3 o haloalquilo C1-C3;

cada Re es independientemente H, alquilo C1-C3, CH₂-CF₃; o

los dos grupos Re, independientemente en cada caso, tomados junto con el

11

átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado que tiene de 5 a 7 átomos miembros donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional como un átomo miembro y donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo C1-C3, ORd y NRfRf;

5 cada Rf es independientemente H o alquilo C1-C3.

 cada Rg es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe y alquilo C1-C3;

10 cada Rh es heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C3;

 cada Ri es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ORd y NReRe;

15 cada Rj es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ORd y NReRe; y

 cada Rk es independientemente H, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3 o benzoílo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ORd y NReRe;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

 El significado de cualquier grupo funcional o sustituyente situado en el mismo cada vez que aparece en la Fórmula I, o en una de sus subfórmulas, es independiente de su significado, o del significado de cualquier otro grupo funcional o sustituyente, cada vez que aparece, salvo indicación específica al contrario.

 Los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados centros quirales) y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros individuales, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas, o en forma de mezclas de los mismos. Los centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono quirales, pueden estar presentes también en un sustituyente, por ejemplo, en un grupo alquilo. Cuando no se especifique la estereoquímica de un centro quiral presente en la Fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, se pretende que incluya cualquier estereoisómero y todas las mezclas de los mismos. Así, los compuestos

112

de acuerdo con la Fórmula I que contienen uno o más centros quirales pueden emplearse como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la
5 Fórmula I que contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse por métodos conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, esta resolución puede realizarse (1) por formación de sales o complejos diastereómeros, u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico para un estereoisómero, por ejemplo por oxidación o reducción enzimáticas; o (3) por
10 cromatografía líquida o de gas-líquido en un medio quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la materia apreciará que cuando se convierte el estereoisómero deseado en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una operación
15 adicional para liberar la forma deseada. De manera alternativa, se pueden sintetizar estereoisómeros específicos mediante síntesis asimétrica, empleando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o bien convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden contener también
20 dobles enlaces u otros centros de asimetría geométrica. Cuando no se especifique la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, se pretende que la estructura incluya el isómero geométrico trans (E), el isómero geométrico cis (Z), y todas las mezclas de los mismos. De manera similar, en la fórmula I también se
25 incluyen todas las formas tautoméricas, existan tales tautómeros en equilibrio o bien se presenten predominantemente en una forma.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido y por lo tanto pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables por tratamiento con una base
30 adecuada. En ciertas otras realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional básico y, por lo tanto, son capaces de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. De esta manera, el experto apreciará que pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con
35 la Fórmula I. De hecho, en ciertas realizaciones de la invención, pueden preferirse

113

las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I si se comparan con la respectiva base libre o el respectivo ácido libre, ya que las sales otorgan mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, facilitando con ello la formulación en una forma de dosificación. Por consiguiente, la invención se refiere además a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto y que presentan mínimos efectos toxicológicos no deseados. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto o bien se puede hacer reaccionar por separado el compuesto purificado, en su forma de ácido libre o de base libre, con una base o un ácido adecuado, respectivamente.

Preferiblemente, debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácidos o de bases.

Se puede formar una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico, tal como 2-naftalenosulfónico, o hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para producir la sal que habitualmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, una sal hidrobromuro, hidrocloruro, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formiato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato) o hexanoato.

Se puede formar una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable por reacción de un compuesto de fórmula (I) con una base orgánica o inorgánica adecuada (por ejemplo, trietilamina, etanolamina, trietanolamina, colina, arginina, lisina o histidina), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente

orgánico, para dar la sal de adición de bases que habitualmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración.

Otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de metales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos farmacéuticamente aceptables tales como sales de sodio, potasio, calcio o magnesio; en particular sales de metales farmacéuticamente aceptables de uno o más restos carboxílicos que pueden estar presentes en el compuesto de fórmula (I).

Pueden utilizarse otras sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, oxalatos, por ejemplo en el aislamiento de los compuestos de la invención, y se incluyen dentro del alcance de esta invención.

La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I).

Como se usa en la presente memoria, la expresión "compuestos de la invención" se refiere tanto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula I como a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La expresión "un compuesto de la invención" también aparece en la presente memoria y se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

En el estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en formas cristalina, semicristalina y amorfa, así como mezclas de las mismas. El experto apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención en los que se incorporan moléculas de disolvente en la estructura de estado sólido durante la cristalización. Los solvatos pueden incluir agua o disolventes no acuosos, o mezclas de los mismos. Además, el contenido de disolvente de estos solvatos puede variar como respuesta al entorno y después del almacenamiento. Por ejemplo, el agua puede desplazar a otro disolvente con el tiempo dependiendo de la humedad relativa y la temperatura.

Los solvatos en los que el disolvente que se incorpora en la estructura de estado sólido es el agua, se denominan típicamente "hidratos". Los solvatos en los que se incorpora más de un disolvente en la estructura de estado sólido, se denominan típicamente "solvatos mixtos". Los solvatos incluyen "solvatos estequiométricos" así como composiciones que contienen cantidades variables de disolvente (denominados "solvatos no estequiométricos"). Los solvatos estequiométricos en los que el disolvente que se incorpora en la estructura de

115 12

estado sólido es el agua, se denominan típicamente "hidratos estequiométricos", y los solvatos no estequiométricos en los que el disolvente que se incorpora en la estructura de estado sólido es el agua se denominan típicamente "hidratos no estequiométricos". La invención incluye los solvatos tanto estequiométricos como

5 no estequiométricos.

Además, las formas cristalinas de un compuesto de la invención, incluyendo solvatos del mismo, pueden contener moléculas de disolvente que no se incorporan a la estructura de estado sólido. Por ejemplo, pueden quedar atrapadas moléculas de disolvente en los cristales tras el aislamiento. Además, las moléculas de

10 disolvente pueden quedar retenidas en la superficie de los cristales. La invención incluye dichas formas.

El experto apreciará además que los compuestos de la invención, incluyendo solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino).

15 Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos." La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero se diferencian en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por lo tanto, los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como forma,

20 densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos presentan típicamente espectros IR y patrones de difracción de rayos X de polvo diferentes, lo cual se puede utilizar para la identificación de los mismos. Los polimorfos también pueden presentar diferentes puntos de fusión, lo cual se puede usar para su identificación. El experto en la materia apreciará que se pueden

25 producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, empleados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión o disolvente pueden dar como resultado la producción de diferentes polimorfos. Además, en ciertas condiciones un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo.

30 **Realizaciones representativas**

En una realización:

A es fenilo, tiofenilo o piridilo;

R1 es CF₃, halo, OCF₃, CN, OC₁-C₆ alquilo, morfolino, CO₂H o N(CH₃)₂;

n es 1, 2 ó 3;

35 B es ciclohexilo;

116

R4 es hidrógeno;

Z es O;

Y es alquilo C1-C3, fenilo, tiofenilo o piridilo; donde el fenilo, tiofenilo o piridilo puede estar sustituido con -CO₂H, SO₂Me, CF₃, halo o CN;

5 R5 es hidrógeno o alquilo C1-C6; y

R6 es hidrógeno o alquilo C1-C6.

En otra realización:

A es fenilo;

R1 es CF₃, halo, OCF₃, CN, Oalquilo C₁-C₆ o morfolino;

10 n es 1 ó 2;

B es ciclohexilo;

R4 es hidrógeno;

Z es O;

Y es metilo;

15 R5 es hidrógeno; y

R6 es metilo.

Los ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

20 *cis*-4-[[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;

cis-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;

cis-4-[[4-(metilamino)-6-(3-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;

25 *cis*-4-[[4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;

cis-4-[[4-(2-fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;

30 *cis*-4-[[4-(4-cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;

cis-4-[(4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-({2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexano];

cis-4-[[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-({2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida;

35 *cis*-4-[(4-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-({2-

117

- [(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida;
ácido 3-{4-(metilamino)-6-[(*cis*-4-{[(2-
[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)amino]carbonil)ciclohexil}amino]-1,3,5-triazin-2-
il}benzoico;
- 5 ácido 3-[4-(metilamino)-6-{(*cis*-4-{[4-(metiloxi)-2-
(trifluorometil)fenil]metil}amino)carbonil)ciclohexil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]benzoico;
cis-4-{[4-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[4-
(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[4-(metiloxi)-2-
10 (trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{[4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[4-
(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
ácido 3-[4-(metilamino)-6-{(*cis*-4-{[4-(trifluorometil)-3-
piridinil]metil}amino)carbonil)ciclohexil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]benzoico;
- 15 *cis*-4-{[4-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[4-
(trifluorometil)-3-piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[4-(trifluorometil)-3-
piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{[4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[4-
20 (trifluorometil)-3-piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida;
ácido 3-[4-{[*cis*-4-{[(2-cloro-4-cianofenil)metil]amino}carbonil)ciclohexil}amino]-6-
(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]benzoico;
cis-*N*-[(2-cloro-4-cianofenil)metil]-4-{[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-
il]amino}ciclohexanocarboxamida;
- 25 *cis*-4-{[4-{(2-hidroxietil)amino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[2-
(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{[4-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[2-
(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{[4-metil-6-{(fenilmetil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[2-
30 (trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{[4-metil-6-{[2-(metiloxi)etil]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[2-
(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{[4-(dimetilamino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[2-
(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- 35 *cis*-4-{[4-metil-6-(1-piperidinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[2-

118

- (trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-[(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino]-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
N-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
5 *cis*-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
10 *cis-N*-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
(*cis*)-*N*-{[2-cloro-4-[(metilsulfonil)amino]fenil]metil}-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
(*cis*)-*N*-{[2-cloro-4-(dimetilamino)fenil]metil}-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
15 (*cis*)-*N*-{[2-cloro-4-cianofenil]metil}-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
(*cis*)-*N*-{[2-cloro-4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]metil}-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
20 (*cis*)-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{[3-(trifluorometil)-4-piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida;
(*cis*)-3-{[4-(2-fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
(*cis*)-3-{[4-(4-fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
25 (*cis*)-3-{[4-(4-cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
(*cis*)-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
30 *cis*-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida
cis-N-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
35

119

- cis*-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-{2-
[(trifluorometil)tio]fenil}metil}ciclohexanocarboxamida;
trans-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-{2-
(trifluorometil)fenil}metil}ciclohexanocarboxamida;
5 *trans*-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-{2-
[(trifluorometil)oxi]fenil}metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{metil[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{2-
(trifluorometil)fenil}metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{metil[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{2-
10 [(trifluorometil)oxi]fenil}metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-{metil[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-
il]amino}ciclohexanocarboxamida;
cis-*N*-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-{metil[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-
triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
15 *trans*-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-{2-
(trifluorometil)fenil}metil}ciclohexanocarboxamida;
trans-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-{2-
[(trifluorometil)oxi]fenil}metil}ciclohexanocarboxamida
trans-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-
20 il]amino}ciclohexanocarboxamida;
trans-*N*-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-
il]amino}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{metil[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{2-
(trifluorometil)fenil}metil}ciclohexanocarboxamida;
25 *cis*-4-{metil[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{2-
[(trifluorometil)oxi]fenil}metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-{metil[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-
il]amino}ciclohexanocarboxamida;
cis-*N*-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-{metil[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-
30 triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
3-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{2-
(trifluorometil)fenil}metil}ciclohexanocarboxamida;
3-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-{2-
[(trifluorometil)oxi]fenil}metil}ciclohexanocarboxamida;
35 *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-

120

- il]amino}ciclohexanocarboxamida;
N-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
cis-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
5 *ácido* 4-[[[(*cis*-4-{[4-(metiltio)-6-{[(2*R*)-2-fenilpropil]amino}-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexil)carbonil)amino]metil]benzoico;
cis-N-([4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
10 *cis*-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-([4-(4-morfolinil)-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)ciclohexanocarboxamida;
cis-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-([4-(1-piperidinil)-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)ciclohexanocarboxamida;
cis-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-([4-(1-pirrolidinil)-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)ciclohexanocarboxamida;
15 *cis*-N-{[2-cloro-4-(1-piperidinil)fenil]metil}-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
(*cis*)-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-([4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil)ciclohexanocarboxamida;
20 (*cis*)-N-([4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil)-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida; e
(*cis*)-N-([4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil)-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida.

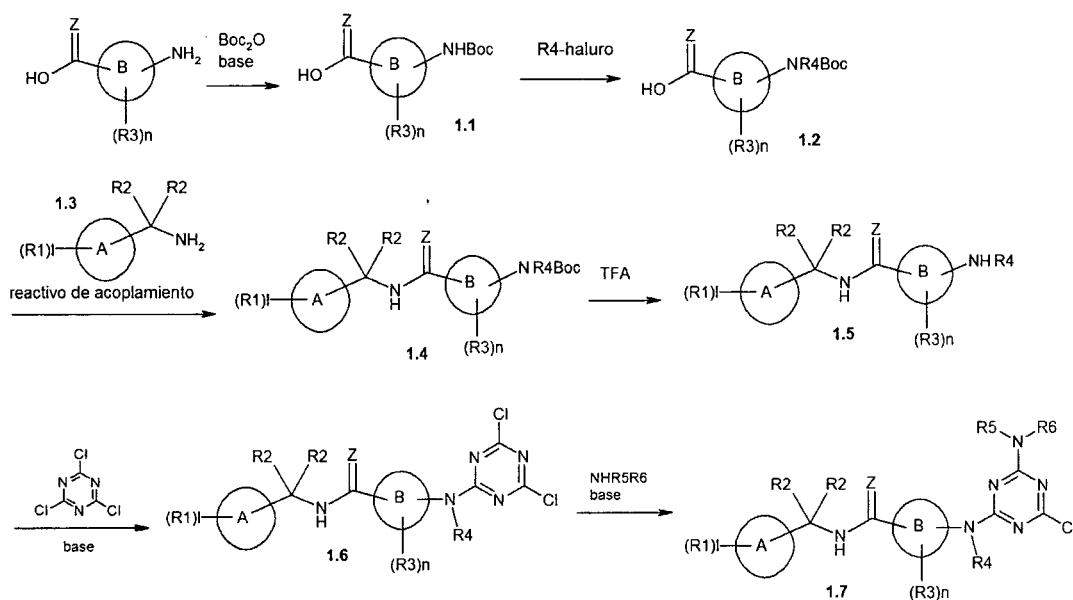
Preparación de compuestos

- 25 Los compuestos de acuerdo con la fórmula I se preparan usando síntesis orgánica convencional. Las rutas sintéticas adecuadas se representan a continuación en los siguientes esquemas de reacción generales. Todos los grupos funcionales son como se definen en la Fórmula I a menos que se indique otra cosa. Los materiales de partida y reactivos que se representan más adelante en los
30 esquemas de reacción generales están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

- El experto apreciará que si un sustituyente descrito en la presente memoria no es compatible con los métodos sintéticos que aquí se han descrito, se puede
35 proteger el sustituyente con un grupo protector adecuado, que sea estable en las

condiciones de reacción. El grupo protector puede eliminarse en un punto adecuado dentro de la secuencia de reacciones, para proporcionar un compuesto intermedio o compuesto objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados y métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes mediante el uso de dichos grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la materia, y se pueden encontrar ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3ª edición), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos se puede seleccionar específicamente un sustituyente para que sea reactivo en las condiciones de reacción empleadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que o bien es útil como un compuesto intermedio o bien es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

Esquema 1

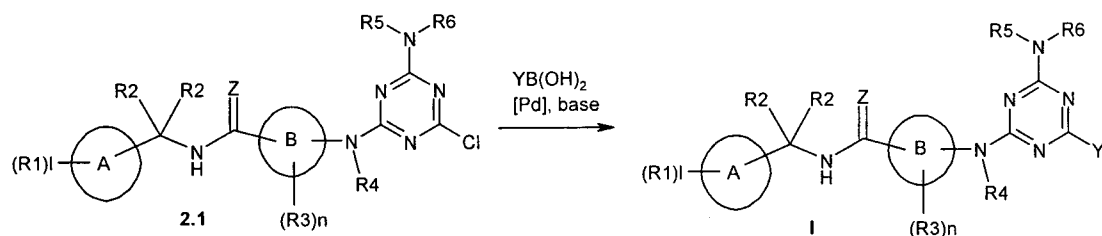


El Esquema 1 representa un esquema de reacción general para preparar el intermedio 1.7. El aminoácido protegido con Boc 1.1 puede obtenerse por tratamiento del aminoácido correspondiente (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) con Boc_2O y una base (tal como NaOH) en un disolvente (tal como 1,4-dioxano y agua) a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C. Cuando R4 va a ser R41 o R42, la alquilación del aminoácido protegido con boc 1.1 usando R4-haluro (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) y una base (tal como NaH) en un disolvente (tal como DMF)

12

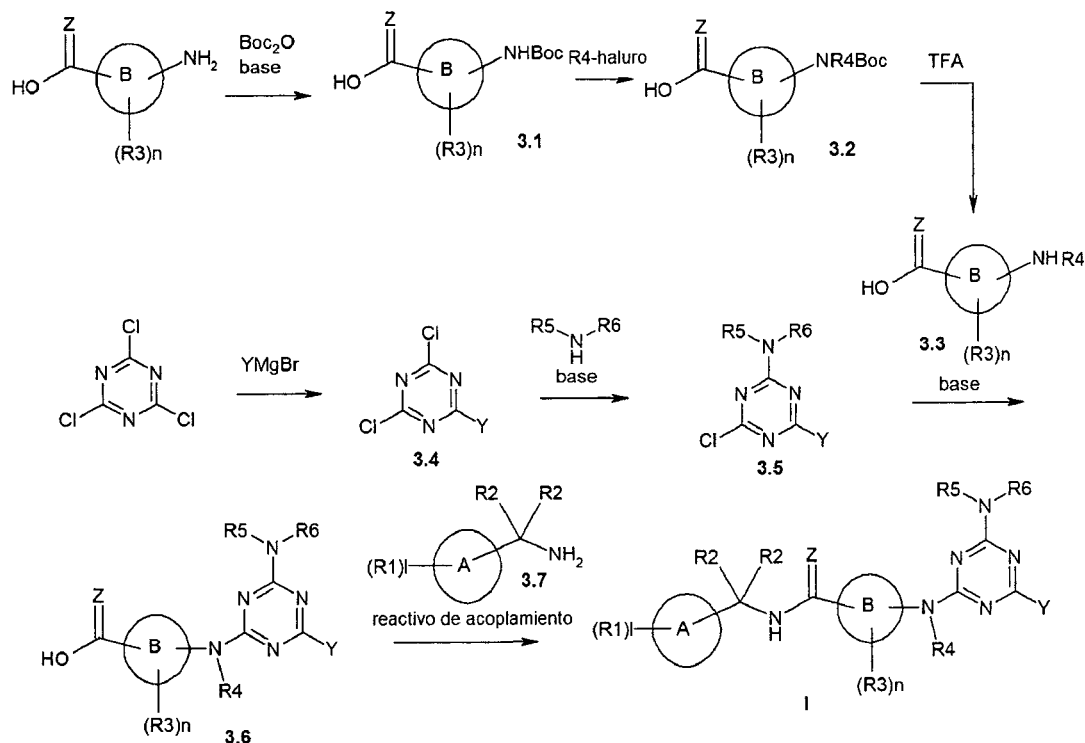
a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C proporciona el aminoácido protegido con boc **1.2**. El intermedio de amida **1.4** puede prepararse por tratamiento de los intermedios **1.1** o **1.2** con la amina **1.3** (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) y un reactivo de acoplamiento de amida (tal como EDCI o BOP) en un disolvente (tal como DMF) a temperatura ambiente. La hidrólisis del grupo protector de boc del intermedio **1.4** puede conseguirse usando TFA para proporcionar el intermedio **1.5**. El intermedio de di-clorotriazina **1.6** puede sintetizarse por tratamiento de cloruro cianúrico (disponible en el mercado) con 1 equivalente del intermedio **1.5** y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a 0°C. La adición posterior de 1 equivalente de HNR₅R₆ (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas comprendidas entre 25 y 50°C proporciona la mono-clorotriazina **1.7**.

Esquema 2



El Esquema 2 representa un esquema de reacción general para preparar ciertos compuestos de acuerdo con la Fórmula I. La mono-clorotriazina **2.1** (representada anteriormente como intermedio **1.7**) puede tratarse con YB(OH)₂ (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia), una fuente de paladio (tal como PdCl₂(dppf)₂) y una base (tal como K₂CO₃) en un disolvente (tal como THF) a temperaturas comprendidas entre 80 y 170°C (calentamiento térmico o por microondas) para proporcionar compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que Y es R₇, R₈, R₉, R₁₀ o R₁₁.

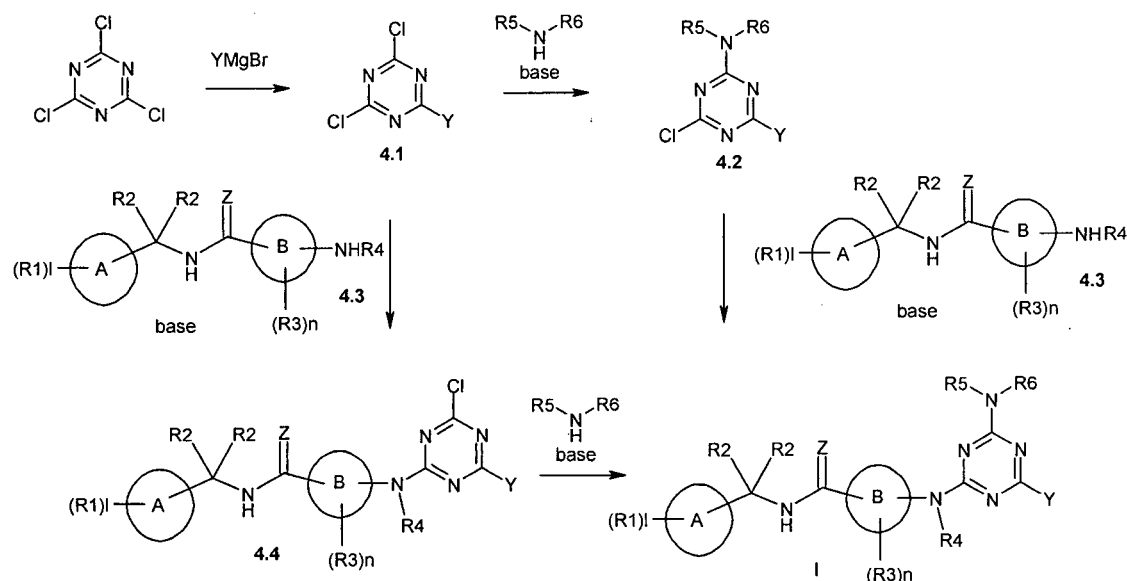
123

Esquema 3

- El Esquema 3 representa un esquema de reacción general para preparar ciertos compuestos de acuerdo con la Fórmula I. El aminoácido protegido con Boc
- 5 **3.1** puede obtenerse por tratamiento del aminoácido correspondiente (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) con Boc₂O y una base (tal como NaOH) en un disolvente (tal como 1,4-dioxano y agua) a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C. Cuando R₄ va a ser R₄₁ o R₄₂, la alquilación del
- 10 aminoácido protegido con boc **3.1** usando R₄-haluro (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) y una base (tal como NaH) en un disolvente (tal como DMF) a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C proporciona el aminoácido protegido con boc **3.2**. La hidrólisis posterior del grupo protector de boc del intermedio **3.2** puede conseguirse usando TFA, proporcionando el aminoácido **3.3**. La 2,4-diclorotriazina **3.4** puede sintetizarse mediante la adición de 1 equivalente del reactivo de Grignard apropiado (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) a cloruro cianúrico (disponible en el mercado) en un disolvente (tal como THF) a 0°C. El
- 15 intermedio **3.4** puede tratarse con 1 equivalente de HNR₅R₆ (disponible en el
- 20

mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas comprendidas entre 25 y 50°C. El intermedio **3.5** resultante puede hacerse reaccionar con un exceso del aminoácido **3.3** a temperatura elevada (de 60 a 90°C) en un disolvente (tal como MeCN y agua) para producir el ácido carboxílico **3.6**. El intermedio **3.6** puede tratarse con la amina **3.7** (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) y un reactivo de acoplamiento (tal como EDCI o BOP) en un disolvente (tal como DMF) a temperatura ambiente para producir compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que Y es R7, R8, R9, R10 o R11.

Esquema 4



15

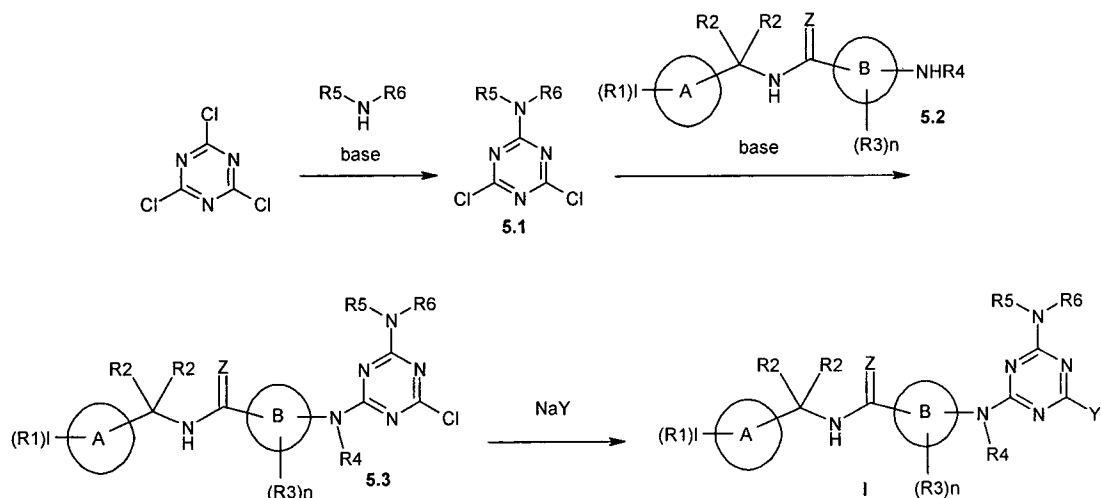
El Esquema 4 representa un esquema de reacción general para preparar ciertos compuestos de acuerdo con la Fórmula I. La 2,4-diclorotriazina **4.1** puede sintetizarse mediante la adición de 1 equivalente del reactivo de Grignard apropiado (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) a cloruro cianúrico (disponible en el mercado) a 0°C en un disolvente (tal como THF). Los intermedios **4.1** pueden tratarse con 1 equivalente de la amida **4.3** (representada anteriormente como intermedio **1.5**) y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas comprendidas entre 25 y

20

50°C para producir la mono-clorotriazina **4.4**. El intermedio **4.4** puede tratarse con un exceso de HNR5R6 (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperatura elevada (de 60 a 80°C) para proporcionar compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que Y es R7, R8, R9, R10 o R11.

Como alternativa, el intermedio **4.1** puede tratarse con 1 equivalente de HNR5R6 (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas comprendidas entre 25 y 50°C para producir la mono-clorotriazina **4.2**. El intermedio **4.2** puede tratarse con un exceso de la amida **4.3** y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperatura elevada (de 60 a 80°C) para proporcionar compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que Y es R7, R8, R9, R10 o R11.

Esquema 5



El Esquema 5 representa un esquema de reacción general para preparar ciertos compuestos de acuerdo con la Fórmula I. La diclorotriazina **5.1** puede sintetizarse por tratamiento de cloruro cianúrico (disponible en el mercado) con 1 equivalente de HNR5R6 (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a 0°C. La adición posterior de 1 equivalente de la amida **5.2** (representada anteriormente como intermedio **1.5**) y una base (tal

12b

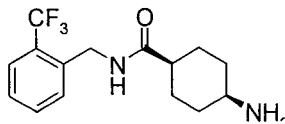
como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas comprendidas entre 25 y 50°C produce la mono-clorotriazina **5.3**. El intermedio **5.3** puede tratarse después con un exceso de NaY (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia) para proporcionar compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que Y es R12.

Ejemplos

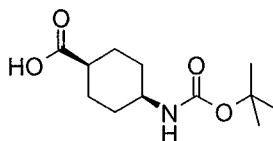
Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención, sino proporcionar una orientación para que el experto en la materia prepare y use los compuestos, las composiciones y los métodos de la invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, los expertos en la materia apreciarán que se pueden hacer algunos cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención.

15 Intermedio 1

cis-4-amino-N-([2-(trifluorometil)fenil]metil)ciclohexanocarboxamida



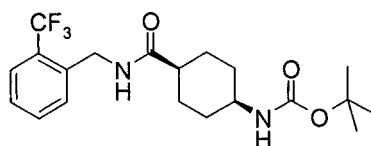
Etapa 1: ácido cis-4-([[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico



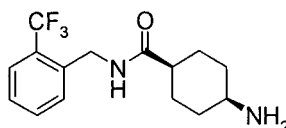
20 A un matraz cargado con ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico (4,3 g, 30 mmol, 1,0 equiv.) se le añadió 1,4-dioxano (36 ml). La suspensión se enfrió a 0°C y se añadió hidróxido sódico 1,0 N (72 ml, 72 mmol, 2,4 equiv.) durante 5 min. La solución se agitó durante 20 min a 0°C. Se añadió una solución de dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (7,87 g, 36,0 mmol, 1,1 equiv.) en 1,4-dioxano (36 ml) durante 5 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante una noche. La reacción se enfrió a 0°C y se acidificó (a pH ~4) con hidrogenosulfato potásico 1,5 M. El producto deseado se extrajo con acetato de etilo (3 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 6,55 g (90%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 265,9 [M + Na]⁺.

Etapa 2: {cis-4-([2-(trifluorometil)fenil]metil)amino)carbonil}ciclohexil}carbamato de

MA

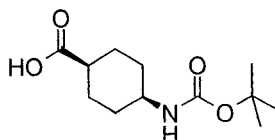
1,1-dimetiletilo

A una solución de ácido *cis*-4-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (3,0 g, 12 mmol, 1,0 equiv.) y 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina (1,9 ml, 14 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (82 ml) a temperatura ambiente se le añadió DMAP (301 mg, 2,47 mmol, 0,2 equiv.). Se añadieron EDC (2,95 g, 15,4 mmol, 1,25 equiv.) y diisopropiletilamina (DIEA, 2,7 ml, 15 mmol, 1,25 equiv.). La agitación se continuó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Los extractos de CH₂Cl₂ se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título. MS (ES⁺): m/e 400,8 [M + Na]⁺.

Etapas 3: *cis*-4-amino-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida

A una solución de {*cis*-4-[[[2-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil}ciclohexil}carbamato de 1,1-dimetiletilo en CH₂Cl₂ (40 ml) a 0°C se le añadió una solución premezclada de CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min. La reacción se calentó a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 2 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida para producir 2,83 g (al 69% en 2 etapas) del compuesto del título. MS (ES⁺): m/e 301,1 [M+H]⁺

Como alternativa, el Intermedio 1 puede sintetizarse usando el siguiente procedimiento:

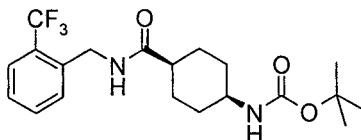
Etapas 1: ácido *cis*-4-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico

25

Un matraz de fondo redondo de 250 ml cargado con argón se equipó con una barra de agitación magnética. Al matraz se le añadieron ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico (9,27 g, 64,7 mmol), isopropanol (83 ml) y NaOH 1 N (70,6 ml, 70,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de que se disolviera todo el

sólido, se añadió dicarbonato de bis(terc-butilo) (15,54 g, 71,2 mmol) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla en bruto se lavó con hexanos (3 x 100 ml). Después, a la capa acuosa se le añadieron 100 ml de HCl 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 12,85 g de ácido *cis*-4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico (82%) en forma de un sólido de color blanquecino.

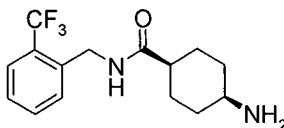
Etapla 2: {*cis*-4-[[[2(trifluorometil)fenil]metil]amino)carbonil]ciclohexil}carbamato de 1,1-dimetiletilo:



10

A un matraz de fondo redondo de 250 ml cargado con argón se le añadieron ácido *cis*-4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico (15,54 g, 63,9 mmol), 2-(trifluorometil)benzoilamina (8,95 ml, 63,9 mmol) y 100 ml de DMF. Se añadió trietilamina (26,7 ml, 192 mmol) y la solución se dejó en agitación durante varios minutos. Después, a la mezcla se le añadió una solución separada de hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (reactivo de BOP, 28,3 g, 63,9 mmol) disuelta en 60 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se vertió en una mezcla agitada vigorosamente de bicarbonato sódico saturado y agua (1:1, 1,6 l). Esto dio como resultado la precipitación del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se secó durante 24 h al vacío para dar 24,88 g de {*cis*-4-[[[2(trifluorometil)fenil]metil]amino)carbonil]ciclohexil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (62,1 mmol, 97%). MS (ES) m/e 401 [M+H]⁺.

25 Etapla 3: *cis*-4-amino-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida:



Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con {*cis*-4-[[[2(trifluorometil)fenil]metil]amino)carbonil]ciclohexil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (24,88 g, 62,1 mmol) y diclorometano (100 ml). Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

30

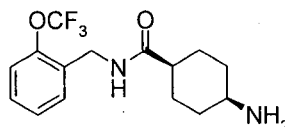
129

durante 1 h. Los componentes volátiles se retiraron por evaporación rotatoria y el aceite en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 18,3 g del compuesto del título (98%) en forma de un sólido

5 de color blanquecino. MS (ES) m/e 301 [M+H]⁺.

Intermedio 2

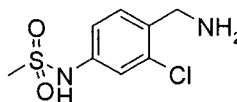
cis-4-amino-N-({2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida



10 El intermedio 2 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Intermedio 1 usando 2-[(trifluorometil)oxi]benzoilamina en vez de 2-(trifluorometil)benzoilamina. MS (ES+): [M + H]⁺.

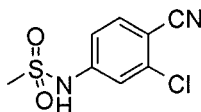
Intermedio 3

N-[4-(aminometil)-3-clorofenil]metanosulfonamida



15

Etapla 1: N-(3-cloro-4-cianofenil)metanosulfonamida

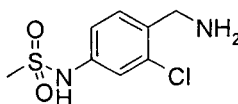


20

A una solución de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (5 g, 32,8 mmol) y piridina (3,18 ml, 39,3 mmol) en diclorometano (DCM) (75 ml) se le añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (4,50 g, 39,3 mmol) a 0°C en la atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se trató con 50 ml de NaOH 2 N. Las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH = 2, lo que dio como resultado la precipitación del producto. Los sólidos se filtraron, se lavaron con

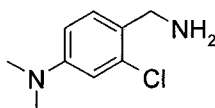
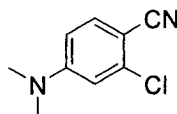
25 agua y se secaron para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (7,0 g, 93%). MS (ES+): m/e 230,8 [M+H]⁺

Etapla 2: N-[4-(aminometil)-3-clorofenil]metanosulfonamida



130

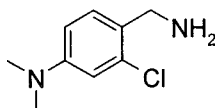
En un matraz de fondo redondo de tres bocas que contenía una solución a 0°C de LiAlH_4 (2 M en THF) (26,0 ml, 52,0 mmol) se le añadió gota a gota yodo (6,60 g, 26,0 mmol) en THF (20 ml) en una atmósfera de N_2 . Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C. Después, se añadió gota a gota N-(3-cloro-4-cianofenil)metanosulfonamida (4 g, 17,34 mmol) en THF (20 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, tiempo durante el cual surgió un precipitado de la solución. La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con THF frío. La torta se transfirió cuidadosamente a un vaso de precipitados que contenía 60 ml de THF. La mezcla se acidificó a pH = 2 con HCl 6 N con agitación constante a 0°C. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM (30 ml). La capa acuosa se concentró por evaporación rotatoria. Los sólidos resultantes se lavaron con MeOH frío para dar un sólido de color amarillo. Las aguas madre se sometieron al mismo tratamiento (2 x). Los cultivos combinados se recogieron y se secaron para dar el compuesto del título en forma de la sal HCl (4,2 g, 89%). MS (ES+): m/e 234,7 [M+H]⁺

Intermedio 4[4-(aminometil)-3-clorofenil]dimetilamina20 Etapas 1: 2-cloro-4-(dimetilamino)benzonitrilo

Una mezcla de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (1 g, 6,55 mmol), yodometano (7,44 g, 52,4 mmol) y carbonato de cesio (4,27 g, 13,11 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente. Después de agitar durante una noche, a la mezcla se le añadió agua (15 ml), seguido de EtOAc (25 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se evacuaron. La cromatografía en columna (EtOAc/Hexanos = 0-40%) produjo el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,76 g, 64%). MS (ES+): m/e 180,8 [M+H]⁺

30 Etapas 2: [4-(aminometil)-3-clorofenil]dimetilamina

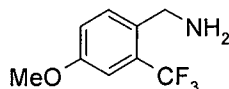
31



A una solución de 2-cloro-4-(dimetilamino)benzonitrilo (0,76 g, 4,21 mmol) en THF (5 ml) se le añadió LiAlH₄ 1 M/l₂ en THF (8,41 ml, 8,41 mmol, como se ha preparado en la Etapa 2 del Intermedio 3). La mezcla se agitó durante 10 min, momento en el que el análisis por LCMS indicó la formación del producto deseado. A la mezcla se le añadió agua (15 ml) y se acidificó a pH = 2 con HCl 6 N. La capa acuosa se separó y se lavó con Et₂O (2 x 25 ml). Después, la capa acuosa se basificó con NaOH 6 N y se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄. La capa de éter se evacuó hasta alcanzar 1/3 de su volumen, momento en el que se añadieron 8 ml de HCl 1 M en solución de éter. Después de agitar durante 10 minutos, precipitaron sólidos de la solución. Los sólidos se filtraron, se lavaron con éter y se secaron para producir el compuesto del título (1,0 g, 92%) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ES⁺): m/e 185,0 [M+H]⁺

15 Intermedio 5

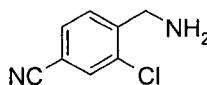
{[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil}amina

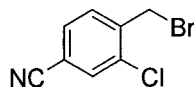


A una mezcla de 4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)benzaldehído (14 g, 65 mmol, 1,0 equiv.), NH₃ acuoso (al 25-28%, 370 ml, 5,20 mol, 80 equiv.) y MeOH (300 ml) se le añadió Ni Raney (3,8 g, 65 mmol, 1,0 equiv.). El matraz se equipó con un globo de hidrógeno y la mezcla se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una torta de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC para producir 9 g (64%) del compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. MS (ES⁺): m/e 206 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,6 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,8 (s, 3H)

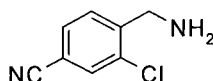
Intermedio 6

4-(aminometil)-3-clorobenzonitrilo

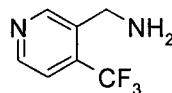


Etapa 1: 4-(bromometil)-3-clorobenzonitrilo

Una mezcla de 3-cloro-4-metilbenzonitrilo (7,5 g, 50 mmol, 1,0 equiv.), N-bromosuccinimida (9,14 g, 52 mmol, 1,1 equiv.) y azobisisobutironitrilo (AIBN, 0,82 g, 5 mmol, 0,1 equiv.) en tetracloruro de carbono se calentó a la temperatura de reflujo durante 25 h. Se añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar 11,3 g del compuesto del título. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación.

10 Etapa 2: 4-(aminometil)-3-clorobenzonitrilo

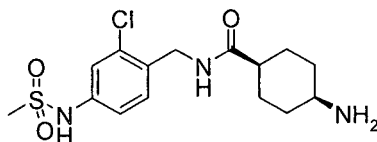
A una mezcla de 4-(bromometil)-3-clorobenzonitrilo (11 g, 49 mmol, 1,0 equiv.) y NH₃ 6 M en metanol (200 ml) se agitó a 18°C durante 17 h. Se añadió HCl acuoso (1 M, 200 ml) y la capa de agua se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH 9-10 con NaOH 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para producir 2,71 g del compuesto del título. MS (ES⁺): m/e 167,0 [M+H]⁺

Intermedio 720 {[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}amina

A una mezcla de 4-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo (9,5 g, 55 mmol, 1,0 equiv.) y NH₃ 5 M en metanol (600 ml, 3,0 mol, 54 equiv.) se le añadió Ni Raney (3,0 g, 52 mmol, 0,95 equiv.). El matraz se equipó con un globo de hidrógeno y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC para producir 10,5 g (47%) del compuesto del título en forma de la sal bis-trifluoroacetato. MS (ES⁺): m/e 177,1 [M+H]⁺

Intermedio 830 cis-4-amino-N-({2-cloro-4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida

133

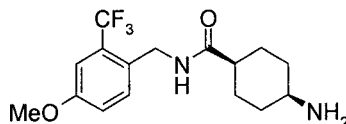


El Intermedio 8 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Intermedio 1 usando *N*-[4-(aminometil)-3-clorofenil]metanosulfonamida en vez de 2-(trifluorometil)benzoilamina. MS (ES+):

5 m/e 359,9 [M+H]⁺

Intermedio 9

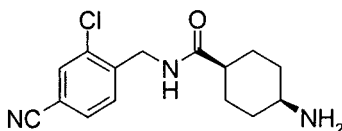
cis-4-amino-*N*-{[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



El Intermedio 9 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Intermedio 1 usando 1-[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de 2-(trifluorometil)benzoilamina. MS (ES+): m/e 331,0 [M+H]⁺

Compuesto Intermedio 10

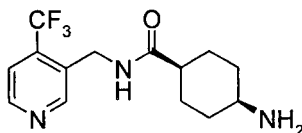
cis-4-amino-*N*-{[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



El Intermedio 10 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Intermedio 1 usando 4-(aminometil)-3-clorobenzonitrilo en vez de 2-(trifluorometil)benzoilamina. MS (ES+): m/e 292,0 [M+H]⁺

Intermedio 11

cis-4-amino-*N*-{[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida

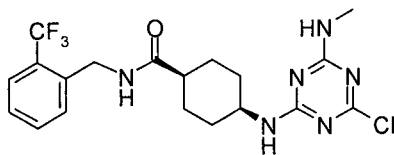


El Intermedio 11 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Intermedio 1 usando 1-[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metanamina en vez de 2-(trifluorometil)benzoilamina. MS (ES+): 302,0 [M+H]⁺.

Intermedio 12

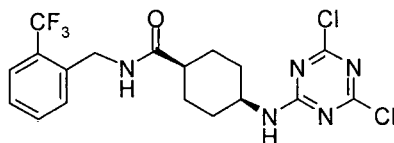
134

cis-4-[(4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino]-N-[(2-(trifluorometil)fenil)metil]ciclohexanocarboxamida



Etapa 1: cis-4-[(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]-N-[(2-(trifluorometil)fenil)metil]ciclohexanocarboxamida

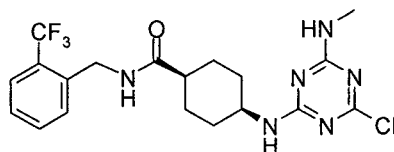
5



A una solución de 2,4,6-cloro-1,3,5-triazina (307 mg, 1,66 mmol, 1,00 equiv.) en CH₂Cl₂ (6 ml) a -50°C se le añadió una solución premezclada de diisopropiletilamina (DIEA, 1,45 ml, 8,30 mmol, 5,00 equiv.) y el Intermedio 1 (500 mg, 1,66 mmol, 1,00 equiv.) en CH₂Cl₂ (3 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se obtuvo el compuesto del título y se llevó a continuación sin tratamiento ni purificación. MS (ES⁺): m/e 449,7 [M+H]⁺

10

Etapa 2: cis-4-[(4-[(2-[(fenilmetil)tio]etil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]-N-[(2-(trifluorometil)fenil)metil]ciclohexanocarboxamida



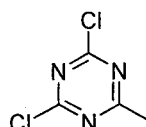
15

A la mezcla de reacción en bruto obtenida en la Etapa 1 se le añadió gota a gota una solución premezclada de diisopropiletilamina (DIEA, 0,872 ml, 4,98 mmol, 3 equiv.) y metilamina (0,830 ml, 1,66 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (3 ml). La mezcla se agitó durante 3 h. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida, produciendo 695 mg (94%) del compuesto del título. Una porción de este material se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa y el resto se usó sin purificación. MS (ES⁺): m/e 443,9 [M+H]⁺

20

Intermedio 13

2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina



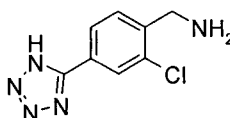
25

A una solución de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (20 g, 108 mmol, 1,0 equiv.) en

THF (8 ml) a -10°C se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (45 ml, 135 mmol, 1,25 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en hielo-agua y se agitó durante una hora más. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 14 g del compuesto del título. El producto en bruto se llevó a continuación a la siguiente etapa. MS (ES+): m/e 186,1 [M + Na]⁺.

Intermedio 14

{[2-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]metil}amina



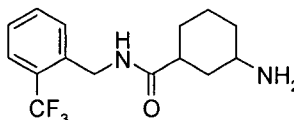
10

A una solución del Intermedio 6 (0,1 g, 0,600 mmol) y trimetilsilil azida (0,159 ml, 1,200 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió óxido de dibutilestaño (0,015 g, 0,060 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 100°C, momento en el que el análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró al vacío. La torta de filtro se lavó con MeOH frío y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,08 g, 63,6%). MS (ES+): m/e 210,0 [M+H]⁺.

15

Intermedio 15

3-amino-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



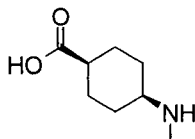
20

El Intermedio 15 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Ejemplo 28 (Etapa 2) usando 2-(trifluorometil)benzoilamina en vez de 2,4-diclorobenzoilamina. MS (ES+): m/e 301,1 [M+H]⁺.

25

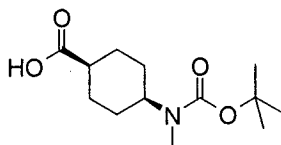
Intermedio 16

ácido *cis*-4-(metilamino)ciclohexanocarboxílico

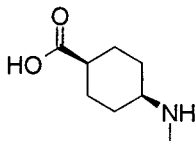


Etapa 1: ácido *cis*-4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil](metil)amino]

13

ciclohexanocarboxílico

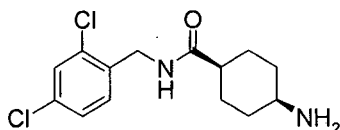
A una suspensión de NaH (1,0 g, 41 mmol, 2,5 equiv.) en DMF (30 ml) a -
5 10°C se le añadió ácido *cis*-4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (4,0 g, 16 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió de nuevo a -10°C y se añadió gota a gota MeI (25 g, 260 mmol, 16 equiv.). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción
10 se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo y después se añadió NaOH (1,5 g) para hidrolizar cualquier éster metílico indeseado que se hubiera formado. Esta solución se agitó durante 4 horas más. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y se concentró a presión reducida para retirar la DMF. El residuo resultante se diluyó con agua y el pH se ajustó a ~3-4. El producto
15 deseado precipitó en forma de un sólido de color blanco que se recogió por filtración (2,5 g).

Etapas 3: ácido *cis*-4-(metilamino)ciclohexanocarboxílico

Una solución de ácido *cis*-4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}(metil)amino)ciclohexanocarboxílico (2,5 g, 16 mmol, 1,0 equiv.) y HCl 1 M en dioxano (15 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida para producir 1,3 g del compuesto del título. Este material se usó sin purificación.

Intermedio 17

25 *cis*-4-amino-N-[(2,4-diclorofenil)metil]ciclohexanocarboxamida



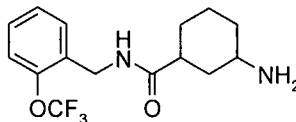
El Intermedio 17 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Intermedio 1 usando [(2,4-diclorofenil)metil]amina

137

en vez de 2-(trifluorometil)benzoilamina. MS (ES⁺): m/e 303,0 [M+H]⁺

Intermedio 18

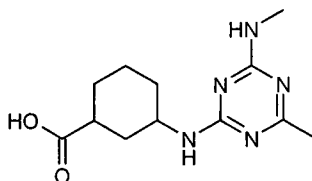
3-amino-N-({2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida



- 5 El Intermedio 18 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Intermedio 15 usando 2-[(trifluorometil)oxi]benzoilamina en vez de 2-(trifluorometil)benzoilamina. MS (ES⁺): m/e 317,1 [M+H]⁺

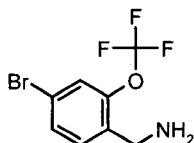
Intermedio 19

- 10 Preparación de ácido 3-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxílico



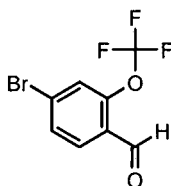
- A una mezcla de 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (2,291 g, 13,97 mmol) y metilamina (6,98 ml, 13,97 mmol) se le añadió gota a gota NaOH 1 N con el fin de mantener un pH de 10. La reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió en una porción ácido 3 aminociclohexano-carboxílico (2,0 g, 13,97 mmol) y se añadió gota a gota NaOH 1 N con el fin de mantener un pH de 10. La reacción se calentó a 70°C durante una noche. La reacción se enfrió y se purificó directamente por HPLC preparativa. MS (ES⁺): m/e 266,2 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 9,0 – 8,5 (m a, 2H), 3,9 (s a, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 1,9 – 1,7 (m a, 4H), 1,4 – 1,1 (m a, 4H)

Intermedio 20: 1-{4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metanamina



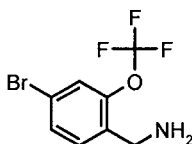
Etapas 1: 4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]benzaldehído:

138



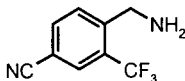
Se disolvió 5-bromo-2-yodofenil trifluorometil éter (500 mg, 1,37 mmol) en 10 ml de THF anhidro y se enfrió a -70°C. Después, se añadió gota a gota n-butil litio (0,55 ml de una solución 2,5 M, 1,37 mmol) durante el transcurso de 30 minutos. Se
5 añadió DMF (0,19 ml, 2,74 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a -70°C y después se dejó calentar a 0°C y en agitación durante tres horas. La reacción se interrumpió con 5 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 4-bromo-2-
10 [(trifluorometil)oxi]benzaldehído (100 mg, 0,37 mmol, 27%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10,1 (s, 1H), 7,9 (s, 3H)

Etapla 2: 1-{4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metanamina:



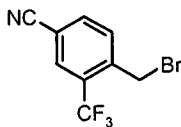
Se disolvió 4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]benzaldehído (3 g, 11,2 mmol) en
15 100 ml de una solución 5 M de amoniaco en metanol y se agitó durante una noche, después de lo cual la mezcla de reacción se trató con borohidruro sódico (858 mg, 22,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. La reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de agua y se agitó durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml).
20 El cloruro de metileno se evaporó para dar un aceite de color amarillo que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la sal TFA de 1-{4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metanamina (900 mg, 3,3 mmol, 29%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES) m/e 270, 272 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8,5 (s a, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 4,1 (s a, 2H)

25 **Intermedio 21:** 4-(aminometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo



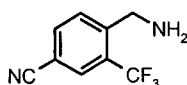
Etapla 1: 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

139



Se disolvió 4-metil-3-(trifluorometil)benzonitrilo (10 g, 54 mmol) en 200 ml de tetracloruro de carbono y se trató con N-bromosuccinimida (10,5 g, 59 mmol) y peróxido de benzoílo (1,3 g, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se agitó durante una semana. Después, se añadieron 80 ml de agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (14 g, 53 mmol) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

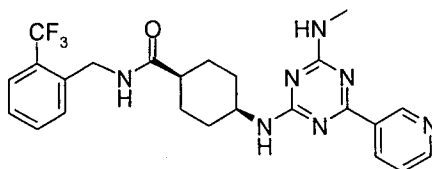
Etapa 2: 4-(aminometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo



Se disolvió 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (14 g) en 500 ml de una solución de amoníaco 5 M en metanol y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo que se disolvió en HCl 1 M y se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Después, la capa acuosa se ajustó a un pH de 9 – 10 con NaOH 1 M y se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). Esto proporcionó 4-(aminometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (4,7 g, 23 mmol, 43%) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ES) m/e 201 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8,2 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 3,9 (s, 2H)

Ejemplo 1

cis-4-([4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-([2-(trifluorometil)fenil]metil)ciclohexanocarboxamida



25

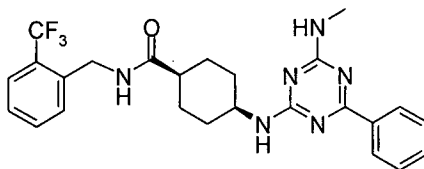
Un vial para microondas se cargó con PdCl₂(dppf)₂ (27,7 mg, 0,0339 mmol, 0,2 equiv.) y ácido 3-piridinilborónico (52,0 mg, 0,423 mmol, 2,5 equiv.). Se añadió una solución premezclada de THF (2,1 ml) y el Intermedio 13 (75 mg, 0,17 mmol, 1,0 equiv.), seguido de carbonato potásico acuoso 0,6 M (2,8 ml, 1,7 mmol, 10

140

equiv.). La reacción se calentó con un reactor de microondas durante 20 min a 150°C. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (5 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir 7,2 mg (8,8%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 486,1 [M+H]⁺

Ejemplo 2

cis-4-([4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-([2-(trifluorometil)fenil]metil)ciclohexanocarboxamida



10

Un vial para microondas se cargó con acetato de paladio (II) (0,38 mg, 0,0017 mmol, 0,01 equiv.), triciclohexilfosfina (0,95 mg, 0,0034 mmol, 0,02 equiv.) y ácido fenil borónico (30,9 mg, 0,253 mmol, 1,5 equiv.). Se añadió una solución de 1,4-dioxano (0,86 ml) y el Intermedio 1 (75 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.), seguido de una solución de agua (0,13 ml) y fosfato potásico tribásico (71,7 mg, 0,338 mmol, 2 equiv.). La reacción se calentó con un reactor de microondas durante 20 min a 150°C. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (5 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa para producir 4,3 mg (5,3%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 485,1 [M+H]⁺

15

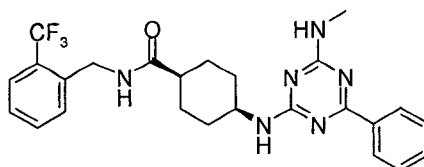
20

Como alternativa, el Ejemplo 2 puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Ejemplo 2

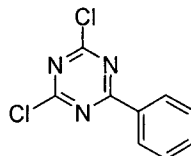
cis-4-([4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-([2-(trifluorometil)fenil]metil)ciclohexanocarboxamida

25



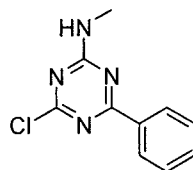
Etapas 1: 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina

141



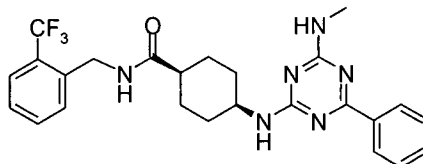
Se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (97,6 ml de una solución 1,0 M en THF, 97,6 mmol, 1,0 equiv.) a una solución en THF (8 ml) de cloruro cianúrico (18,0 g, 97,6 mmol, 1,0 equiv.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en hielo y se agitó durante 30 min. El producto se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico (sat.), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 16 g el compuesto del título. El producto en bruto se llevó a continuación sin purificación.

10 Etapas 2: 4-cloro-N-metil-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina



A una solución enfriada (0°C) de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina (16,0 g, 70,8 mmol, 1,00 equiv.) disuelta en 1:1 de CH₃CN:H₂O (80 ml) se le añadió NH₂Me (8,00 g, solución al 27,5% en H₂O, 70,8 mmol, 1,00 equiv.). La solución se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10 y se agitó durante 15 min. La suspensión resultante se diluyó con agua y se filtró para proporcionar 12 g del producto en bruto. Una porción de este material (8 g) se purificó por HPLC de fase inversa para producir 3,6 g del compuesto del título. MS (ES⁺): m/e 221,1 [M+H]⁺

20 Etapas 3: *cis*-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



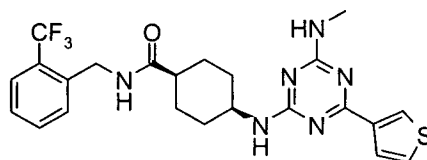
A una mezcla del Intermedio 1 (2,04 g, 6,80 mmol) y diisopropiletilamina (3,55 ml, 20,4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió 4-cloro-N-metil-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (1,5 g, 6,8 mmol). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMF, se acidificó con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa (Phenomenex, 90 ml/min,

142

MeCN al 20% - 85%/agua con TFA al 0,1%, 20 min, detección UV a 214 nm) para producir el compuesto del título (2,05 g, pureza de 99,7%, rendimiento de 50,2%) en forma de la sal TFA. MS (ES+): m/e 485,1 [M+H]⁺ Las fracciones de HPLC impuras se combinaron y se purificaron de nuevo por HPLC para obtener más cantidad de producto (0,6 g, pureza >99%, rendimiento de 14,8%). MS (ES+): m/e 485,1 [M+H]⁺

Ejemplo 3

cis-4-{[4-(metilamino)-6-(3-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida

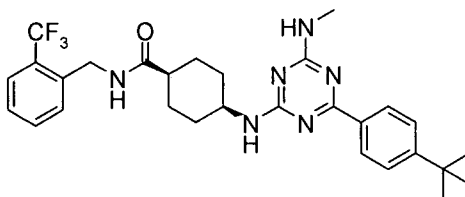


10

El Ejemplo 3 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando ácido 3-tienilborónico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e 491,0 [M+H]⁺

Ejemplo 4

cis-4-{[4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida

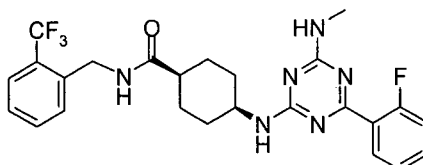


El Ejemplo 4 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando ácido [4-(1,1-dimetiletil)fenil]borónico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e 541,1 [M+H]⁺

20

Ejemplo 5

cis-4-{[4-(2-fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



25

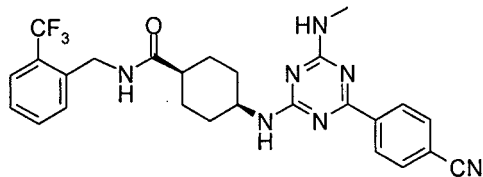
El Ejemplo 5 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando ácido 2-fluorofenilborónico en vez de ácido

143

fenilborónico. MS (ES+): m/e 503,0 [M+H]⁺

Ejemplo 6

cis-4-([4-(4-cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-([2-(trifluorometil)fenil]metil)ciclohexanocarboxamida

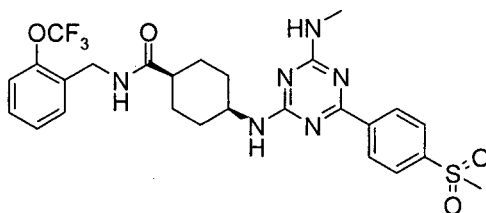


5

El Ejemplo 6 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando ácido 4-cianofenilborónico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e 510,0 [M+H]⁺

Ejemplo 7:

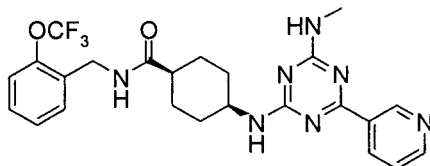
10 cis-4-([4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-([2-(trifluorometil)oxi]fenil]metil)ciclohexanocarboxamida



15 El Ejemplo 7 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 2 en vez del Intermedio 1 y ácido [4-(metilsulfonyl)fenil]borónico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e 579,0 [M+H]⁺

Ejemplo 8:

cis-4-([4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-([2-(trifluorometil)oxi]fenil]metil)ciclohexanocarboxamida



20

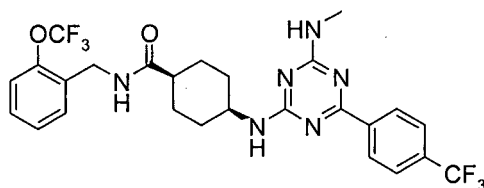
El Ejemplo 8 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 1 usando el Intermedio 2 en vez del Intermedio 1. MS (ES+): m/e 502,0 [M+H]⁺

Ejemplo 9:

25 cis-4-([4-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-([2-

1248

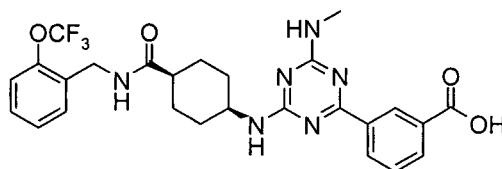
[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 9 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 2 en vez del Intermedio 1 y ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e 569,0 [M+H]⁺

Ejemplo 10

ácido 3-{4-(metilamino)-6-[(cis-4-{[(2-{[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)amino]carbonil}ciclohexil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}benzoico

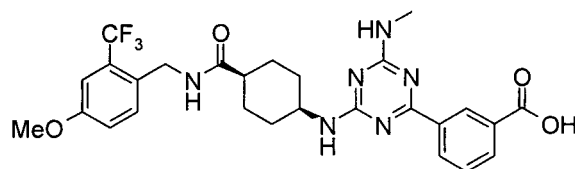


10

El Ejemplo 10 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 2 en vez del Intermedio 1 y ácido 3-(dihidroxiboranil)benzoico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e 545,0 [M+H]⁺

15 Ejemplo 11:

ácido 3-[4-(metilamino)-6-({cis-4-{[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil}amino)carbonil}ciclohexil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]benzoico

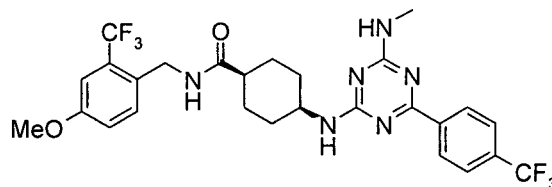


El Ejemplo 11 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 9 en vez del Intermedio 1 y ácido 3-(dihidroxiboranil)benzoico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e 559,0 [M+H]⁺

Ejemplo 12

cis-4-{4-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-N-{4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil}metil}ciclohexanocarboxamida

25

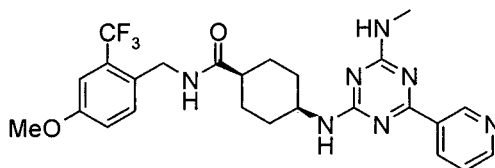


El Ejemplo 12 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 9 en vez del Intermedio 1 y ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e

5 583,0 [M+H]⁺

Ejemplo 13:

cis-4-([4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-{[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida

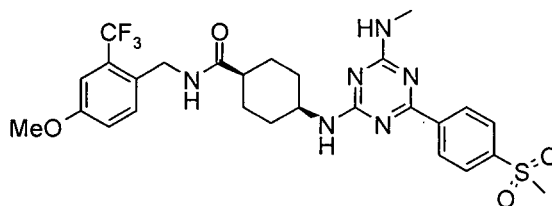


10 El Ejemplo 13 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 1 usando el Intermedio 9 en vez del Intermedio 1. MS (ES+): m/e 516,0 [M+H]⁺

Ejemplo 14:

cis-4-([4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-{[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida

15



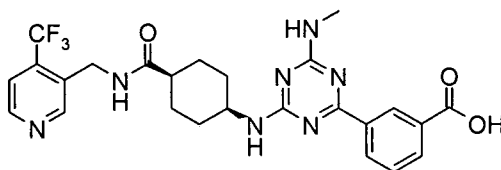
El Ejemplo 12 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 9 en vez del Intermedio 1 y ácido [4-(metilsulfonil)fenil]borónico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e

20 593,0 [M+H]⁺

Ejemplo 15:

ácido 3-[4-(metilamino)-6-([cis-4-([4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil)amino)carbonil]ciclohexil]amino)-1,3,5-triazin-2-il]benzoico

MB

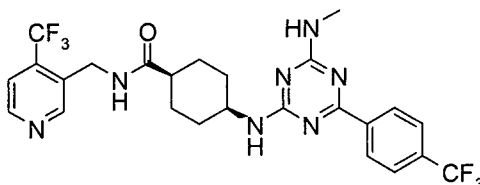


El Ejemplo 15 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 11 en vez del Intermedio 1 y ácido 3-(dihidroxiboranil)benzoico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e

5 530,1 [M+H]⁺

Ejemplo 16:

cis-4-([4-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-{[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida

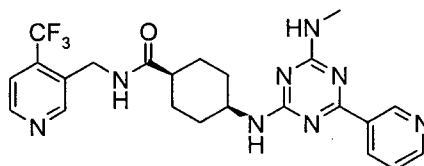


10 El Ejemplo 16 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 11 en vez del Intermedio 1 y ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e

534,0 [M+H]⁺

Ejemplo 17

15 cis-4-([4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-{[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida



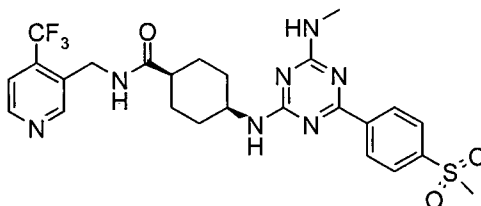
El Ejemplo 13 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 1 usando el Intermedio 11 en vez del Intermedio 1. MS

20 (ES+): m/e 487,0 [M+H]⁺

MA

Ejemplo 18

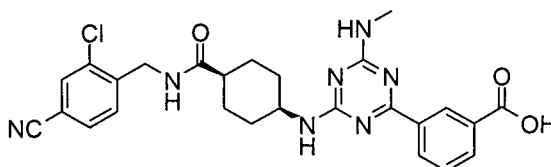
cis-4-({4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-N-{[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida



- 5 El Ejemplo 18 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 11 en vez del Intermedio 1 y ácido [4-(metilsulfonyl)fenil]borónico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e 564,0 [M+H]⁺

Ejemplo 19

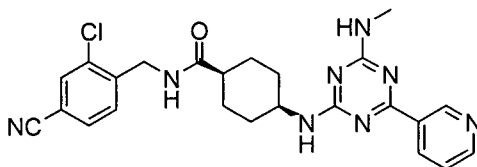
- 10 Ácido 3-[4-{{cis-4-{{[(2-cloro-4-cianofenil)metil]amino}carbonil}ciclohexil}amino}-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]benzoico



- El Ejemplo 19 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 10 en vez del Intermedio 1 y ácido 3-(dihidroxiboranil)benzoico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e 520,2 [M+H]⁺

Ejemplo 20:

cis-N-{{(2-cloro-4-cianofenil)metil}-4-{{[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



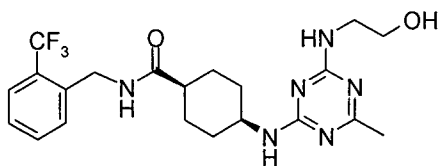
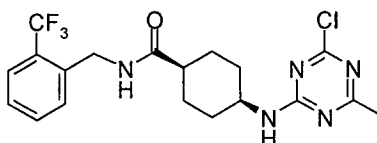
20

- El Ejemplo 20 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 1 usando el Intermedio 10 en vez del Intermedio 1. MS (ES+): m/e 477,0 [M+H]⁺

Ejemplo 21

- 25 cis-4-{{4-[(2-hidroxietil)amino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}amino)-N-{{[2-

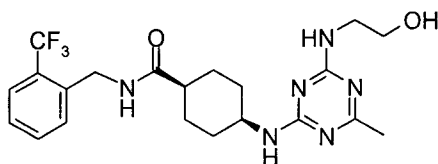
148

(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamidaEtapa 1: *cis*-4-[(4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino]-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida

5

A una solución de *cis*-4-amino-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida (90 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (12 ml) a temperatura ambiente se le añadieron el Intermedio 13 (49 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.) y diisopropiletilamina (DIEA, 35 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 25%/éter de petróleo para producir 100 mg de un sólido de color amarillo (rendimiento de 78%). MS (ES⁺): m/e 428,1 [M+H]⁺

15 Etapa 2: *cis*-4-[(4-[(2-hidroxiethyl)amino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino]-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida

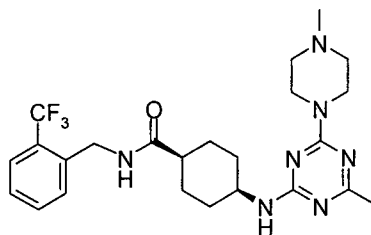


Una mezcla de *cis*-4-[(4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino]-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida (70 mg, 0,16 mmol, 1,0 equiv.), 2-aminoetanol (15 mg, 0,25 mmol, 1,5 equiv.) y carbonato potásico (34 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título. MS (ES⁺): m/e 453,3 [M+H]⁺

25 **Ejemplo 22**

cis-4-[(4-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il)amino]-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida

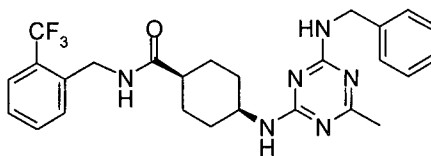
149



El Ejemplo 22 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 21 usando N-metilpiperazina en vez de 2-aminoetanol en la Etapa 2. MS (ES⁺): m/e 492,4 [M+H]⁺

5 **Ejemplo 23:**

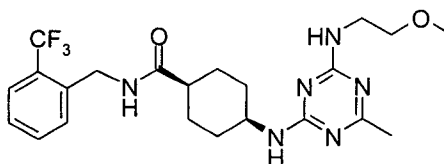
cis-4-({4-metil-6-[(fenilmetil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



10 El Ejemplo 23 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 21 usando benzoilamina en vez de 2-aminoetanol en la Etapa 2. MS (ES⁺): m/e 499,3 [M+H]⁺

Ejemplo 24

cis-4-[(4-metil-6-{[2-(metiloxi)etil]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida

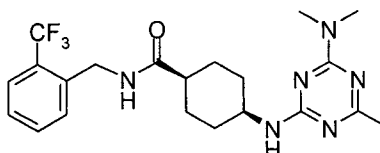


15

El Ejemplo 24 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 21 usando 2-(metiloxi)etanamina en vez de 2-aminoetanol en la Etapa 2. MS (ES⁺): m/e 467,3 [M+H]⁺

Ejemplo 25:

20 cis-4-[(4-(dimetilamino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino]-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



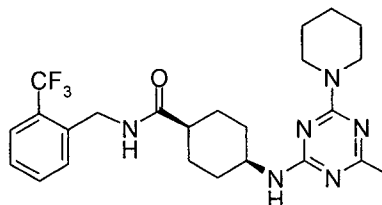
El Ejemplo 25 se preparó usando el procedimiento general descrito

150

anteriormente en el Ejemplo 21 usando dimetilamina en vez de 2-aminoetanol en la Etapa 2. MS (ES⁺): m/e 437,3 [M+H]⁺

Ejemplo 26

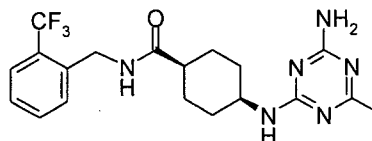
5 cis-4-[[4-metil-6-(1-piperidinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 26 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 21 usando piperidina en vez de 2-aminoetanol en la Etapa 2. MS (ES⁺): m/e 477,3 [M+H]⁺

10 **Ejemplo 27**

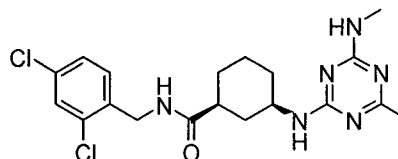
cis-4-[(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



15 El Ejemplo 27 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 21 usando amoniaco en vez de 2-aminoetanol en la etapa 2. MS (ES⁺): m/e 409,3 [M+H]⁺

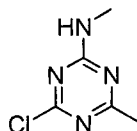
Ejemplo 28

N-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



20

Etapa 1: 4-cloro-N-6-dimetil-1,3,5-triazin-2-amina



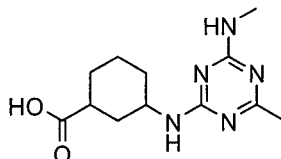
A una solución del Intermedio 13 (500 mg, 3,07 mmol) en CH₃CN/H₂O (15 ml) se le añadió una solución de metilamina al 25-30% (300 µl, 3,07 mmol) en agua.

151

La mezcla se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a 9-10 con NaOH 1 M. El pH se mantuvo a 9-10 durante 0,5 h. El progreso de la reacción se controló por LCMS y la mezcla se usó en la siguiente etapa sin tratamiento.

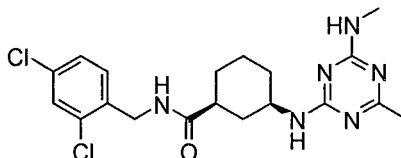
Etapa 2: ácido 3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}

5 ciclohexanocarboxílico



A una mezcla de 4-cloro-N-6-dimetil-1,3,5-triazin-2-amina (485 mg, 3,07 mmol) se le añadió ácido 3-aminociclohexanocarboxílico (527 mg, 3,68 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a ta. El pH se mantuvo entre 9 y 10 durante 3 h. La mezcla se concentró y el producto se purificó por HPLC para producir 0,6 g (2,26 mmol, rendimiento de 74%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. MS (ES⁺): m/e 266,2 [M+H]⁺

Etapa 3: *cis*-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



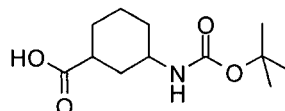
15

A una solución de ácido 3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0,377 mmol) se le añadieron [(2,4-diclorofenil)metil]amina (82 mg, 0,47 mmol), DMAP (10 mg, 0,08 mmol) y EDCI (108 mg, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para proporcionar 55 mg (0,13 mmol, rendimiento de 35%) del material deseado en forma de un solo diastereómero racémico principal. MS (ES⁺): m/e 423,0 [M+H]⁺

20

Como alternativa, el Ejemplo 28 puede prepararse por el siguiente método:

Etapa 1: ácido 3-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

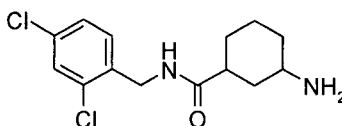


25

A una suspensión de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico (10 g, 69,8 mmol) en 1,4-dioxano (100,0 ml) se le añadió NaOH 1 N (41,9 ml, 105 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se convirtió en una solución transparente y a la

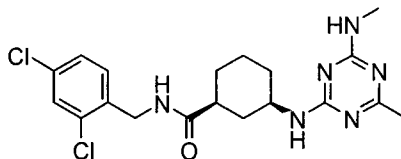
reacción se le añadió dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (21,08 ml, 91 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos resultantes se filtraron al vacío y después se disolvieron de nuevo en agua (150 ml). El material acuoso se hizo ácido (pH 4) con HCl 3 N y después se extrajo (2 x100 ml) con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evacuaron para producir el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (17,0 g, 100%).

Etapas 2: 3-amino-N-[(2,4-diclorofenil)metil]ciclohexanocarboxamida



A una solución de ácido 3-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (10,0 g, 41,1 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió DIEA (10,77 ml, 61,7 mmol), seguido de 2,4-diclorobenzoilamina (5,53 ml, 41,1 mmol) y BOP (18,18 g, 41,1 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la reacción se le añadió NaHCO₃ saturado (300 ml), lo que produjo la formación de un precipitado de color blanco después de 10 minutos. El precipitado se filtró al vacío, se lavó con agua y se secó. Los sólidos se suspendieron en DCM (50 ml) y se trataron con TFA (10 ml). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se enfrió a 0°C, se basificó con NaOH 6 N a pH 10 y después se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se evacuaron para producir el Intermedio 14 (6,2 g, 50%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES⁺): m/e 301,0 [M]⁺.

Etapas 3: *cis*-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



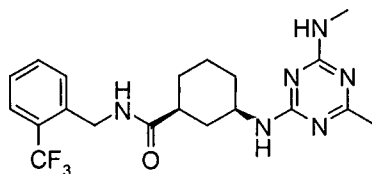
A una mezcla de 3-amino-N-[(2,4-diclorofenil)metil]ciclohexanocarboxamida (5,00 g, 16,60 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (207 ml) se le añadió el Intermedio 13 (2,72 g, 16,60 mmol). Después, se añadió gota a gota DIEA (3,62 ml, 20,75 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que el análisis por LCMS mostró el intermedio deseado. Después, a la reacción se le añadió metilamina (41,5 ml, 83 mmol), se calentó a 45°C y se agitó

3

durante una noche. El análisis por LCMS mostró la conversión en el producto deseado. La reacción se evacuó y después se granuló en acetonitrilo (100 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron para producir la base libre en forma de un sólido de color blanco. Los sólidos se disolvieron en DMSO y TFA y se sometieron a purificación por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (2,0 g, 22%) en forma de un sólido de color blanco. Se determinó que la estereoquímica relativa del isómero principal era *cis* por RMN de 2D. MS (ES+): m/e 423,0 [M+H]⁺

Ejemplo 29

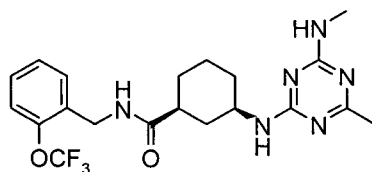
cis-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 29 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES+): m/e 423,1 [M+H]⁺

Ejemplo 30:

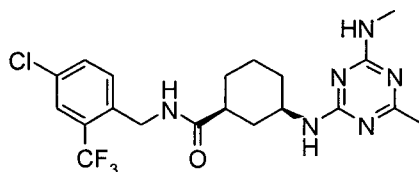
cis-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 30 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando 1-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES+): m/e 439,1 [M+H]⁺

Ejemplo 31

cis-N-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



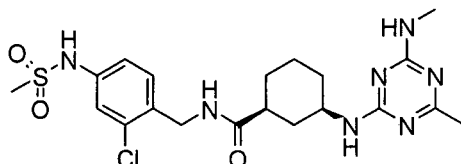
El Ejemplo 31 se preparó usando el procedimiento general descrito

152

anteriormente en el Ejemplo 28 usando 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES⁺): m/e 457,3 [M+H]⁺

Ejemplo 32

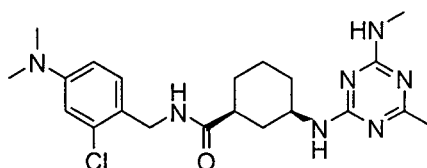
(cis)-N-([2-cloro-4-[(metilsulfonil)amino]fenil]metil)-3-([4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino)ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 32 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando el Intermedio 3 en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES⁺): m/e 482,0 [M+H]⁺

Ejemplo 33

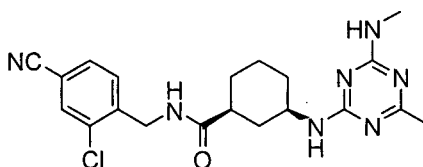
(cis)-N-([2-cloro-4-(dimetilamino)fenil]metil)-3-([4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino)ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 33 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando el Intermedio 4 en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES⁺): m/e 432,0 [M+H]⁺

Ejemplo 34

(cis)-N-([2-cloro-4-cianofenil]metil)-3-([4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino)ciclohexanocarboxamida

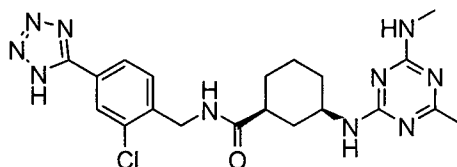


El Ejemplo 34 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando el Intermedio 6 en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES⁺): m/e 366,0 [M+H]⁺

Ejemplo 35

(cis)-N-([2-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]metil)-3-([4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino)ciclohexanocarboxamida

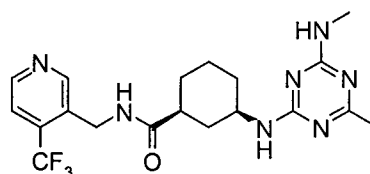
15



El Ejemplo 35 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando el Intermedio 14 en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES⁺): m/e 457,1 [M+H]⁺

5 **Ejemplo 36**

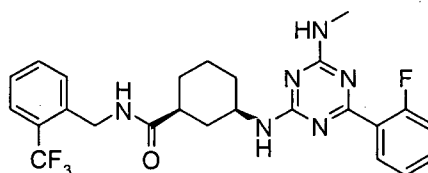
(cis)-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[3-(trifluorometil)-4-piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida



10 El Ejemplo 36 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando el Intermedio 7 en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES⁺): m/e 424,0 [M+H]⁺

Ejemplo 37:

(cis)-3-{[4-(2-fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida

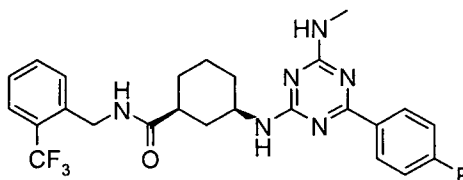


15

El Ejemplo 37 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 15 en vez del Intermedio 1 y ácido 2-fluorofenilborónico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES⁺): m/e 503,0 [M+H]⁺

20 **Ejemplo 38**

(cis)-3-{[4-(4-fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida

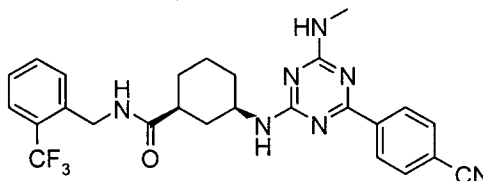


186

El Ejemplo 38 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 15 en vez del Intermedio 1 y ácido 4-fluorofenilborónico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e 503,0 [M+H]⁺

5 **Ejemplo 39:**

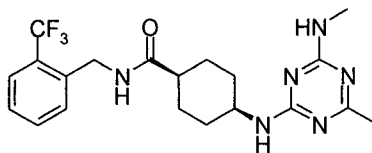
(cis)-3-[[4-(4-cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



10 El Ejemplo 39 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 15 en vez del Intermedio 1 y ácido 4-cianofenilborónico en vez de ácido fenilborónico. MS (ES+): m/e 510,0 [M+H]⁺

Ejemplo 40

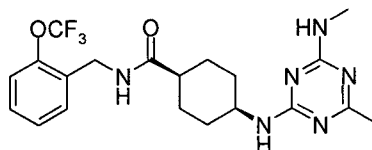
15 (cis)-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



20 El Ejemplo 40 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES+): m/e 423,1 [M+H]⁺

Ejemplo 41

cis-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



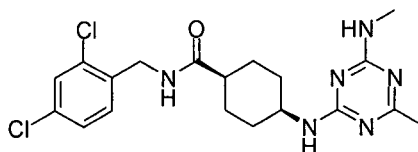
25

El Ejemplo 41 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico en

vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES+): m/e 439,1 [M+H]⁺

Ejemplo 42

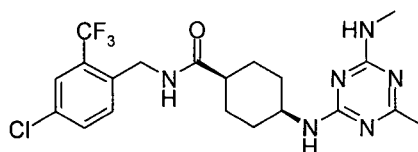
5 cis-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 42 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2. MS (ES+): m/e 423,0 [M+H]⁺

Ejemplo 43

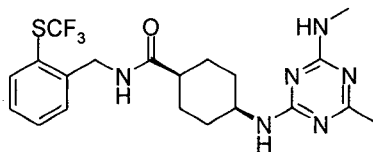
cis-N-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 43 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES+): m/e 457,3 [M+H]⁺

Ejemplo 44

cis-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-({2-[(trifluorometil)tio]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 44 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-{2-

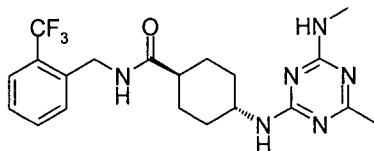
/ 58

[(trifluorometil)tio]fenil}metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES+): m/e 455,0 [M+H]⁺

Ejemplo 45

trans-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-

5 (trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida

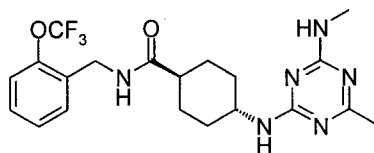


El Ejemplo 44 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES+): m/e 423,1 [M+H]⁺

Ejemplo 46

trans-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-

15 [(trifluorometil)oxi]fenil}metil}ciclohexanocarboxamida

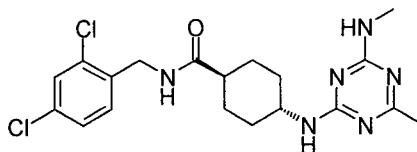


El Ejemplo 46 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES+): m/e 439,1 [M+H]⁺

Ejemplo 47

trans-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-

25 il]amino}ciclohexanocarboxamida



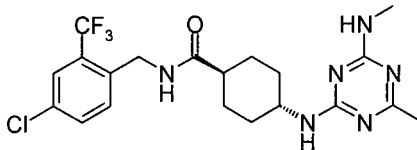
El Ejemplo 47 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2. MS (ES+): m/e 423,0

159

[M+H]⁺

Ejemplo 48

trans-N-{{4-cloro-2-(trifluorometil)fenil}metil}-4-{{4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il}amino}ciclohexanocarboxamida



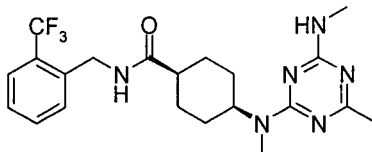
5

El Ejemplo 48 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 12 usando ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES⁺): m/e 457,3 [M+H]⁺

10

Ejemplo 49

cis-4-{{metil[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}}ciclohexanocarboxamida

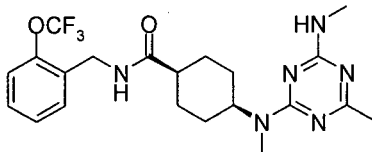


15

El Ejemplo 49 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando el Intermedio 16 en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES⁺): m/e 437,1 [M+H]⁺

Ejemplo 50

cis-4-{{metil[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil}}ciclohexanocarboxamida



20

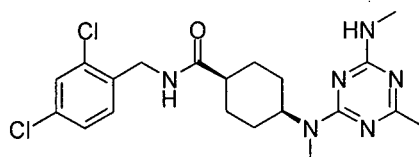
El Ejemplo 50 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando el Intermedio 16 en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES⁺): m/e 453,1 [M+H]⁺

25

160

Ejemplo 51

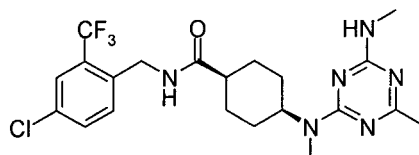
cis-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-{metil[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



- 5 El Ejemplo 51 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando el Intermedio 16 en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2. MS (ES⁺): m/e 437,0 [M+H]⁺

Ejemplo 52

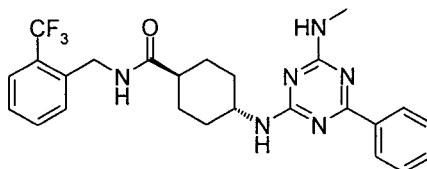
- 10 cis-N-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-{metil[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



- 15 El Ejemplo 52 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando el Intermedio 16 en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. MS (ES⁺): m/e 471,0 [M+H]⁺

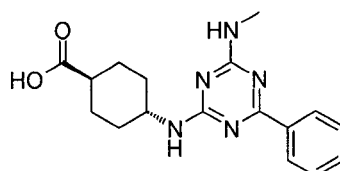
Ejemplo 53

trans-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



20

Etapa 1: ácido trans-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxílico

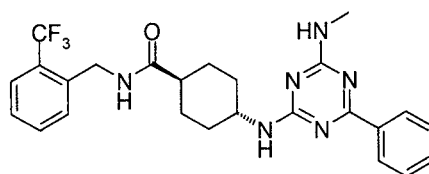


A una mezcla de 4-cloro-N-metil-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (1,0 g, 4,5

161

mmol) en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 5 ml) se le añadió ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico (973 mg, 6,80 mmol). La solución se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10 y se agitó a 80°C durante 36 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y se filtró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por HPLC para producir 300 mg (rendimiento de 20%) del producto deseado. MS (ES+): m/e 328,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

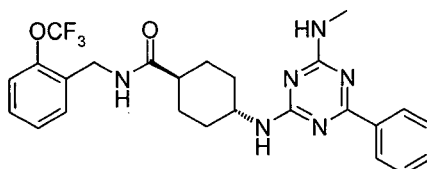
Etapa 2: *trans*-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



A una solución de ácido *trans*-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxílico (40 mg, 0,12 mmol) se le añadieron 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina (22 mg, 0,12 mmol), EDCI (24 mg, 0,12 mmol), HOBt (17 mg, 0,12 mmol) y *N*-metilmorfolina (13 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC para proporcionar 20 mg (rendimiento de 34%) del material deseado. MS (ES+): m/e 485,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 54

trans-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)oxi]fenil}metil}ciclohexanocarboxamida



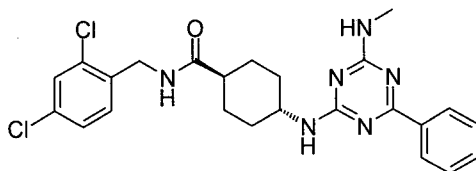
20

El Ejemplo 54 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando 1-[2-{(trifluorometil)oxi}fenil]metanamina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. MS (ES+): m/e 501,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 Ejemplo 55

trans-N-{[2,4-diclorofenil]metil}-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida

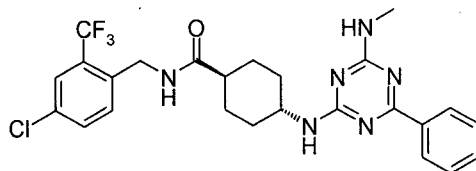
162



El Ejemplo 55 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando [(2,4-diclorofenil)metil]amina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. MS (ES+): m/e 485,2 [M+H]⁺

5 Ejemplo 56

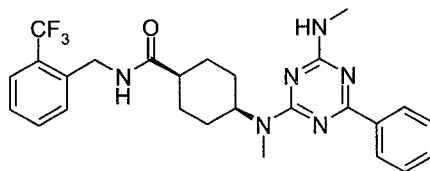
trans-N-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 56 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. MS (ES+): m/e 519,3 [M+H]⁺

Ejemplo 57

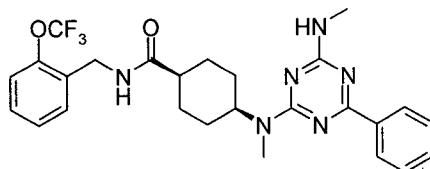
cis-4-{metil[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 57 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando el Intermedio 16 en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1, MS (ES+): m/e 499,3 [M+H]⁺

20 Ejemplo 58

cis-4-{metil[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)oxi]fenil}metil}ciclohexanocarboxamida

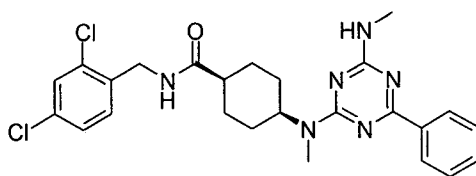


103

El Ejemplo 58 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando el Intermedio 16 en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1 y 1-[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metanamina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. MS (ES⁺): m/e 515,3 [M+H]⁺

Ejemplo 59

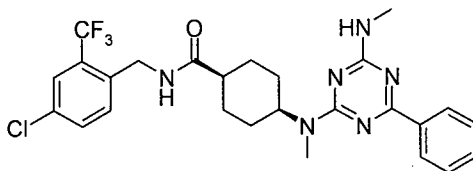
cis-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-{metil[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 59 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando el Intermedio 16 en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1 y [(2,4-diclorofenil)metil]amina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. MS (ES⁺): m/e 499,0 [M+H]⁺

Ejemplo 60

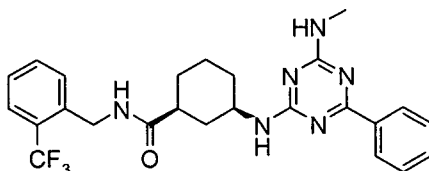
cis-N-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-{metil[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 60 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando el Intermedio 16 en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1 y 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. MS (ES⁺): m/e 533,1 [M+H]⁺

Ejemplo 61

3-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida

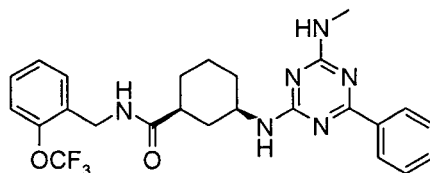


fol

El Ejemplo 61 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1. MS (ES⁺): m/e 485,3 [M+H]⁺

5 **Ejemplo 62**

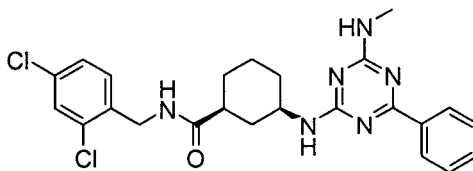
3-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-({2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida



10 El Ejemplo 62 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1 y 1-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metanamina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. MS (ES⁺): m/e 501,1 [M+H]⁺

Ejemplo 63:

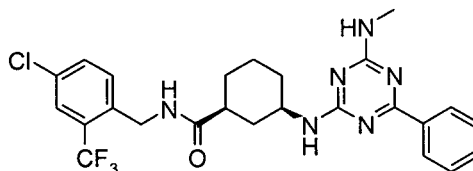
15 N-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



20 El Ejemplo 63 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1 y [(2,4-diclorofenil)metil]amina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. MS (ES⁺): m/e 485,2 [M+H]⁺

Ejemplo 64:

25 N-[(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)metil]-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



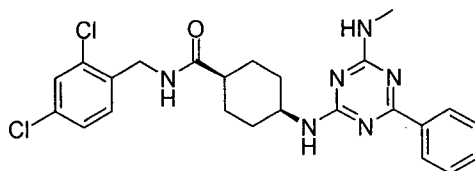
15

El Ejemplo 64 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1 y 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la

5 Etapa 2. MS (ES⁺): m/e 519,3 [M+H]⁺

Ejemplo 65

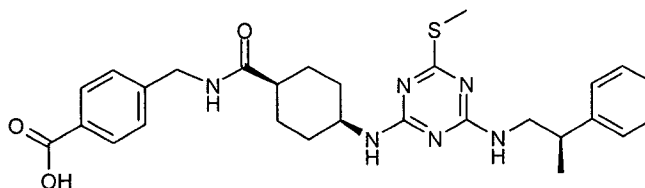
cis-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



10 El Ejemplo 65 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1 y [(2,4-diclorofenil)metil]amina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. MS (ES⁺): m/e 485,0 [M+H]⁺

15 Ejemplo 66

ácido 4-[[[*cis*-4-[(4-(metiltio)-6-[(2*R*)-2-fenilpropil]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexil]carbonil]amino]metil]benzoico



a) Preparación de 4,6-dicloro-N-[(2*R*)-2-fenilpropil]-1,3,5-triazin-2-amina

20 A una suspensión de cloruro cianúrico (677 mg, 3,67 mmol, 1,00 equiv.) en 1:1 de CH₃CN:H₂O (6,1 ml) a 0°C se le añadió una solución de (2*R*)-2-fenil-1-propanamina (0,52 ml, 3,7 mmol, 1,0 equiv.) en THF (1,8 ml). La mezcla de reacción se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10 y se agitó durante 10 min a 0°C. La suspensión resultante se usó en la siguiente etapa sin tratamiento ni

25 purificación. MS (ES⁺): m/e 282,9 [M+H]⁺

b) Preparación de 4-[[[*cis*-4-aminociclohexil]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo

Usando el procedimiento general descrito anteriormente en la etapa b del Ejemplo 1 y usando los materiales de partida apropiados, se preparó el compuesto

166

del título. MS (ES+): m/e 291,0 [M+H]⁺

c) Preparación de 4-(((cis-4-((4-cloro-6-((2R)-2-fenilpropil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)ciclohexil)carbonil)amino)metil}benzoato de metilo

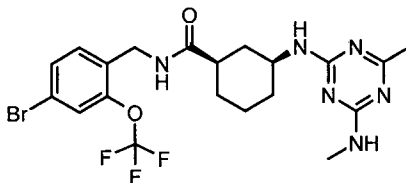
A la suspensión preparada en la etapa a se le añadió 4-(((cis-4-aminociclohexil)carbonil)amino)metil}benzoato de metilo (1,48 g, 3,67 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 40°C y se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin tratamiento ni purificación. MS (ES+): m/e 537,1 [M+H]⁺

d) Preparación de ácido 4-(((cis-4-((4-(metiltio)-6-((2R)-2-fenilpropil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)ciclohexil)carbonil)amino)metil}benzoico

A 1/5 de la mezcla de reacción en bruto (en volumen) preparada en la etapa c se le añadió NaSMe (51,4 mg, 7,34 mmol, 10,0 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 1 hora. La solución final se purificó por HPLC de fase inversa (Sunfire, CH₃CN al 25-40%, H₂O, TFA al 0,1%, 12 min) para producir 27,9 mg del compuesto del título. MS (ES+): m/e 535,2 [M+H]⁺

Ejemplo 67:

cis-N-((4-bromo-2-((trifluorometil)oxi)fenil)metil)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



20

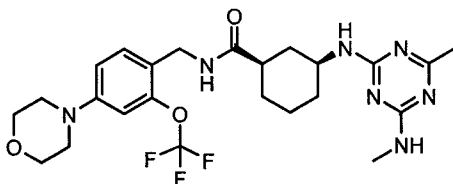
Una mezcla de ((4-bromo-2-((trifluorometil)oxi)fenil)metil)amina (0,4 g, 1,041 mmol), ácido 3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxílico (0,276 g, 1,041 mmol), hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (reactivo de BOP, 0,507 g, 1,146 mmol) y diisopropiletilamina (0,364 ml, 2,083 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se trató con agua, lo que provocó la formación de un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar N-((4-bromo-2-((trifluorometil)oxi)fenil)metil)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida (0,35 g, 0,543 mmol, 53%) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ES) m/e 517, 519 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 68:

167

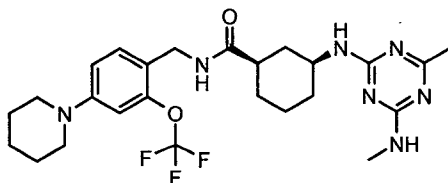
cis-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-({4-(4-morfolinil)-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida



Una mezcla de N-({4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-3-[[4-metil-6-
 5 (metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida (60 mg, 0,116 mmol),
 morfolina (20,21 mg, 0,232 mmol), Pd₂(dba)₃ (5,31 mg, 5,80 μmol), BINAP (5,42
 mg, 8,70 μmol) y carbonato de cesio (76 mg, 0,232 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se
 irradió con un reactor de microondas durante 20 min a 170°C. La mezcla de
 reacción en bruto se pasó a través de una columna de intercambio iónico SCX de 2
 10 gramos. La columna se lavó abundantemente con MeOH y después se lavó
 abundantemente con NH₃ 2 N en MeOH. La solución de NH₃ se recogió y el
 disolvente se evacuó para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa,
 dando como resultado 3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-({4-(4-
 morfolinil)-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida (15 mg, 0,022
 15 mmol, 19%). MS (ES) m/e 524 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

cis-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-({4-(1-piperidinil)-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida

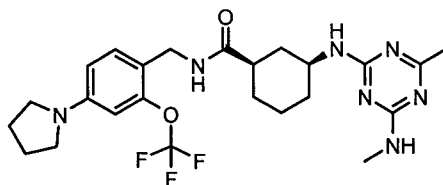


20 El Ejemplo 69 se preparó usando el procedimiento general descrito
 anteriormente en el Ejemplo 68 usando piperidina en vez de morfolina. MS (ES+):
 m/e 522 [M+H]⁺

Ejemplo 70

cis-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-({4-(1-pirrolidinil)-2-
 25 [(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida

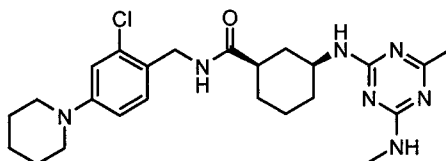
168



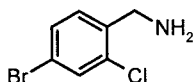
El Ejemplo 70 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 68 usando pirrolidina en vez de morfolina. MS (ES⁺): m/e 508 [M+H]⁺

5 **Ejemplo 71:**

cis-N-[[2-cloro-4-(1-piperidinil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



a) 1-(4-bromo-2-clorofenil)metanamina

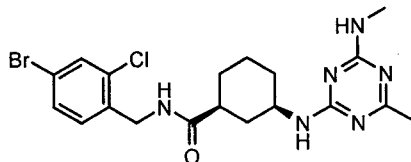


10

A una solución de 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (2 g, 9,24 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se le añadió hidruro de aluminio (37,0 ml, 18,48 mmol) en THF. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH = 4. La mezcla se lavó con éter (2 x 50 ml). La capa acuosa se separó y se ajustó con NaOH 1 N a pH = 10. La mezcla se extrajo con éter. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evacuó para dar 1-(4-bromo-2-clorofenil)metanamina (1,8 g, 8,2 mmol, 88%). MS (ES⁺): m/e 220, 222 [M + H]⁺.

15

b) N-[[4-bromo-2-clorofenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



20

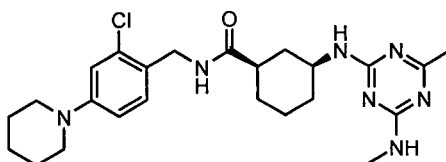
A una solución de ácido 3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxílico (0,324 g, 0,855 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (25 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,329 ml, 1,881 mmol) seguido de 1-(4-bromo-2-clorofenil)metanamina (0,286 g, 0,855 mmol) y hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (reactivo de BOP, 0,416 g,

25

VBL

0,940 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la reacción se le añadió NaHCO_3 saturado, momento en el que precipitaron sólidos de color blanco de la solución. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetonitrilo y se secaron para proporcionar *N*-[(4-bromo-2-clorofenil)metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida (160 mg, 0,34 mmol, 40%). MS (ES⁺): m/e 467, 469 [M + H]⁺.

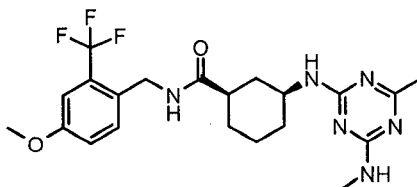
c) *cis*-*N*-[[2-cloro-4-(1-piperidinil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



En un recipiente de reacción para microondas se añadió carbonato de cesio (0,049 g, 0,150 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, al vial de reacción se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,89 mg, 5,34 μmol), BINAP (4,99 mg, 8,02 μmol), *N*-[(4-bromo-2-clorofenil)metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida (0,050 g, 0,107 mmol) y piperidina (10,58 μl , 0,107 mmol). Se añadió tolueno (4,00 ml) y la reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró la formación del producto deseado y el consumo de los materiales de partida. La reacción se enfrió, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar *cis*-*N*-[[2-cloro-4-(1-piperidinil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida (19 mg, 0,032 mmol, 30%). MS (ES⁺): m/e 472, 474 [M + H]⁺.

Ejemplo 72

(*cis*)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



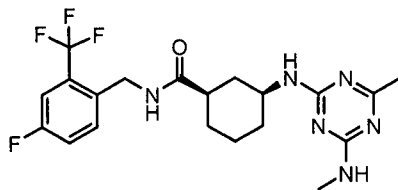
25

A una solución de ácido 3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxílico (0,100 g, 0,377 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se le añadió ([4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil)amina (0,132 g, 0,415 mmol), seguido de diisopropiletilamina (0,197 ml, 1,131 mmol) y

hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (reactivo de BOP, 0,183 g, 0,415 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (cis)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-[[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida (31 mg, 0,06 mmol, 16%). MS (ES+): m/e 453 [M+H]⁺

Ejemplo 73

(cis)-N-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



10

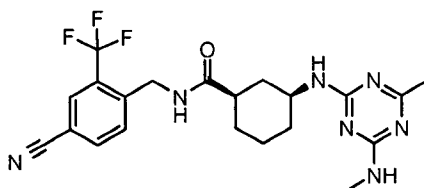
A una solución de ácido 3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxílico (0,100 g, 0,264 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (4 ml) se le añadió ([4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil)amina (0,051 g, 0,264 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,101 ml, 0,580 mmol) y hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (reactivo de BOP, 0,128 g, 0,290 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (cis)-N-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida (82 mg, 0,148 mmol, 56%). MS (ES) m/e 441 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,6 (s a, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,5 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,2 - 2,1 (m, 1H), 1,7 - 1,6 (m a, 1H), 1,5 (s, 3H), 1,3 - 1,1 (m a, 4H), 0,8 - 0,5 (m a, 4H)

20

Ejemplo 74

(cis)-N-[[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida

25



A una solución de ácido 3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxílico (0,100 g, 0,264 mmol) en N,N-dimetilformamida

(DMF) (4 ml) se le añadió 4-(aminometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (0,053 g, 0,264 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,101 ml, 0,580 mmol) y hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (reactivo de BOP, 0,128 g, 0,290 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (cis)-N-[[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida (83 mg, 0,148 mmol, 56%). MS (ES) m/e 448 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 7,8 (s a, 1H), 7,3 (s a, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 3,8 (s a, 2H), 3,3 (m a, 1 H), 2,2 (m a, 4H), 1,8 – 1,5 (m a, 4H), 1,3 – 1,1 (m a, 4H), 0,8 – 0,5 (m a, 4H)

Como se ha usado anteriormente, la frase "usando el procedimiento general descrito anteriormente" indica que el procedimiento usado emplea condiciones de reacción similares, pero no necesariamente iguales, a las indicadas.

Actividad Biológica

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son inhibidores de sEH. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son útiles en el tratamiento de hipertensión y otras afecciones que implican actividad de sEH. Como se ha indicado anteriormente, la mEH proporciona una importante ruta de detoxificación en mamíferos. Por lo tanto, los compuestos que presentan selectividad farmacológica por sEH con respecto a mEH son deseables en los métodos de tratamiento descritos más adelante. Por consiguiente, en una realización la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en la que el compuesto presenta una relación de selectividad igual o mayor que 10:1 para sEH con respecto a mEH. En otra realización la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en la que el compuesto presenta una relación de selectividad igual o mayor que 100:1 para sEH con respecto a mEH. En otra realización la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en la que el compuesto presenta una relación de selectividad igual o mayor que 1000:1 para sEH con respecto a mEH.

La actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I puede determinarse usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como un inhibidor de sEH y / o mEH, así como tejidos y / o modelos *in vivo* adecuados.

Ensayo de fluorescencia *in vitro*

La inhibición de la actividad de la epóxido hidrolasa soluble (sEH) se mide

172

en un ensayo fluorescente basado en el formato descrito por Wolf et al. (Analytical Biochemistry Vol. 355 (2006) pp. 71-80). En presencia de sEH, el PHOME (ciano-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metil éster del ácido (3-fenil-oxiranil)-acético) se hidroliza para dar un diol que experimenta una ciclación y la liberación y descomposición de cianohidrina (productos = cianuro y 6-metoxi-2-naftaldehído). La producción de 6-metoxi-2-naftaldehído se monitoriza a una excitación de 360 nm y una emisión de 465 nm.

El ensayo se usa en un formato de ensayo interrumpido añadiendo secuencialmente enzima (5 μ l; sEH 200 pM en Hepes 25 mM a pH 7,0, CHAPS al 0,01% (p/v), Caseína al 0,005% (p/v); 10 minutos de preincubación en condiciones ambientales después de la adición) y después sustrato PHOME (5 μ l; sustrato PHOME 10 μ M en Hepes 25 mM a pH 7,0, CHAPS al 0,01% (p/v), Caseína al 0,005% (p/v)) en una placa de ensayo de 384 pocillos (Greiner 784076) marcada previamente con 25-100 nl de compuesto a la concentración deseada. La reacción se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se interrumpe mediante la adición de solución de terminación (5 μ l; ZnSO₄ 10 mM en Hepes 25 mM a pH 7,0, CHAPS al 0,01% (p/v), Caseína al 0,005% (p/v)). Las placas de microtitulación se centrifugan después de cada adición durante 30 segundos a 500 rpm. La fluorescencia se mide en una plataforma de lector de placas EnVision (Perkin Elmer) usando un filtro de excitación de 360 nm, un filtro de emisión de 465 nm y un filtro dicróico de 400 nm.

Los compuestos primero se preparan en DMSO puro a una concentración de 10 mM, y después se diluyen cuando es necesario para conseguir la concentración de ensayo deseada. Para las curvas de inhibición, los compuestos se diluyen usando una dilución seriada de tres veces y se ensayan a 11 concentraciones (por ejemplo 50 μ M-0,8 nM o 25 μ M-0,42 nM o de 2,5 μ M a 42 pM). Las curvas se analizan usando un ajuste ActivityBase y XL, y los resultados se expresan como valores de pCI₅₀.

Ensayo de inhibidor de sEH basado en células

La inhibición de sEH basada en células se mide usando el kit ELISA de inmunoensayo de 14,15-DHET disponible en Detroit R&D (Nº de Cat. DH1), de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- Se transducen células HEK293 (BioCat ID 80556) por virus BacMam con sEH para aumentar la expresión de sEH (pueden ser adecuadas otras líneas celulares) como se indica a continuación: Un día antes del experimento, se

- ponen 1,5 millones de células HEK293 (BioCat ID 80556) en 3 ml de DMEM/F12 (con L-Glutamina, con HEPES 15 mM, pH 7,30, de Media Prep Lab), con suero bovino fetal al 10% (de SAFC Biosciences, N° de Cat. 12176-1000M), sin antibiótico, en un matraz de 25 cm² (de Corning Incorporated, N° de Cat. 430639) y se añaden 30 µl de virus BacMam con sEH. Las células se mezclan cuidadosamente y después se incuban a 37°C, con 5% de CO₂, durante 24 horas.
- 5
- Las células se tripsinizan para liberarlas del matraz de crecimiento, se lavan una vez con PBS, y después se resuspenden en 5 ml de DMEM/F12 sin rojo de fenol (de Media Prep lab). La densidad celular debe ser aproximadamente 3 * 10⁵ células/ml (= 300 células/µl), contadas usando el Cedex AS²⁰ (de Innovatis).
- 10
- Las células después se diluyen en DMEM/F12 a 5,1 células/µl, y 98 µl/pocillo (= 500 células/pocillo) de esta suspensión celular se transfieren a una placa de ensayo (96 pocillos, poliestireno transparente, fondo plano, de Whatman, N° de Cat. 7701-1350).
- 15
- Después se añaden 2 µl del compuesto de ensayo diluido a las células en la placa de ensayo. La placa de reacción se agita cuidadosamente y se incuba a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se añaden 10 µl de solución de sustrato (la solución de sustrato se prepara diluyendo 1,24 ml de 14,15-EET de Cayman Chemical, N° de Cat. 50651 con 8,24 µl de DMEM/F12). La placa de ensayo después se incuba durante una hora a temperatura ambiente.
- 20
- Después de la hora de reacción, la mezcla de reacción se diluye 3 veces con tampón de dilución de muestra que se proporciona (por ejemplo, se añaden 220 µl a los 110 µl de mezcla de reacción), se mezcla bien y se centrifuga durante 5 min a 500 rpm.
- 25
- Después se transfieren 100 µl de la mezcla de reacción diluida desde las placas de reacción a las placas ELISA, y el ELISA se realiza de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en el kit.
- 30
- Después se calculan los valores de CI50 y pCI50. Los valores de CI50 pueden calcularse directamente usando la concentración de 14, 15-DHET o usando el % de inhibición [% de inhibición = 100*(1- (DHET de muestra – DHET de 0 células) / (DHET de 500 células – DHET de 0 células)].
- 35
- Los compuestos primero se preparan en DMSO puro a una concentración de 0,5 mM, y después se diluyen cuando es necesario para conseguir la

concentración de ensayo deseada. Para las curvas de inhibición, los compuestos se diluyen usando una dilución seriada de tres veces y se ensayan a 9 concentraciones (por ejemplo 10 μ M-1,5 nM). Las curvas se analizan usando ActivityBase y XLfit, y los resultados se expresan como valores de pCI50.

Resultados de Actividad Biológica

Todos los compuestos ejemplificados anteriormente se ensayaron con respecto a su actividad como inhibidores de sEH . Cuando el ensayo de un compuesto particular se realiza dos o más veces, la siguiente conclusión con respecto a sus actividades se basa en la media de los experimentos individuales. Se descubrió que todos los compuestos ejemplificados tenían un valor de CI50 en el intervalo de 0,1 y 10,000 nM.

Métodos de uso

Métodos de uso

Los compuestos de la invención inhiben a la enzima sEH y pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones en las que la patología subyacente es (al menos en parte) atribuible a la implicación de la sEH o en afecciones en las que la inhibición de la sEH ofrece algún beneficio clínico incluso a pesar de que la patología subyacente no sea (incluso en parte) atribuible a la implicación de la sEH. Los ejemplos de dichas afecciones incluyen hipertensión, insuficiencia/lesiones de órganos (incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal e insuficiencia hepática), fibrosis cardíaca y renal, enfermedad vascular periférica (incluyendo enfermedad isquémica de extremidades, claudicación intermitente, disfunción endotelial, disfunción eréctil, enfermedad de Raynaud y vasculopatías diabéticas, por ejemplo retinopatía), trastornos aterotrombóticos (incluyendo arteriopatía coronaria, vasoespasmo coronario, angina, ictus, isquemia de miocardio, infarto de miocardio e hiperlipidemia), trastornos metabólicos (incluyendo diabetes) y trastornos inflamatorios (incluyendo artritis, dolor inflamatorio, vejiga superactiva, asma y COPD). Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a métodos para tratar tales afecciones.

La hipertensión esencial comúnmente está asociada con el desarrollo de lesiones significativas en órganos diana tales como disfunción renal, endotelial, miocárdica y eréctil. Estas afecciones se producen de manera "secundaria" a una elevación de la presión sanguínea arterial sistémica. Las afecciones secundarias pueden prevenirse por tratamiento de la causa subyacente ("primaria"). Por

consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a métodos para prevenir tales afecciones secundarias.

La insuficiencia cardíaca es un trastorno heterogéneo complejo caracterizado por una reducción del rendimiento cardíaco, que tiene como resultado la incapacidad del corazón de satisfacer las demandas de perfusión del cuerpo. El reclutamiento de citocinas proinflamatorias cardíacas y la hipertrofia cardíaca descompensada, fibrosis y apoptosis/necrosis son factores asociados con la progresión de la insuficiencia cardíaca. Los compuestos de la invención se dirigen a métodos para el tratamiento de dichas afecciones.

Además, la sEH está implicada indirectamente en la regulación de la función de las plaquetas por medio de su efecto sobre los EET. Se cree que los fármacos que inhiben la agregación plaquetaria reducen el riesgo de acontecimientos aterotrombóticos tales como el infarto de miocardio y el ictus, en pacientes con enfermedad aterosclerótica cardiovascular establecida. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a métodos para prevenir acontecimientos aterotrombóticos tales como el infarto de miocardio y la ictus en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio, ictus, ataques isquémicos transitorios, angina inestable o aterosclerosis.

Los métodos de tratamiento y los métodos de prevención descritos anteriormente comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención a un paciente que lo necesita.

Como se usa en la presente memoria, "tratamiento", refiriéndose a una afección, significa: (1) el alivio o la prevención de la afección que se está tratando o de una o más de las manifestaciones biológicas de la afección que se está tratando, (2) la interferencia con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a la afección que se está tratando o que es responsable de la misma o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección que se está tratando, o (3) el alivio de uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección que se está tratando.

Como se ha indicado anteriormente, el "tratamiento" de una afección incluye la prevención de la afección. Los expertos en la materia apreciarán que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir esencialmente la probabilidad o gravedad de una afección o de una de sus manifestaciones biológicas, o para retardar el comienzo de dicha afección o de su

manifestación biológica.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad segura y eficaz" con respecto a un compuesto de la invención u otro agente farmacéuticamente activo se refiere a una cantidad del compuesto suficiente para

5 inducir significativamente una modificación positiva en la afección a tratar pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves (a una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del juicio médico. Una cantidad

segura y eficaz de un compuesto de la invención variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, dependiendo de la potencia, la eficacia y la semivida

10 del compuesto); la vía de administración elegida; la afección que se está tratando; la gravedad de la afección que se está tratando; la edad, el tamaño, el peso y el estado físico del paciente que se está tratando; la historia médica del paciente que se esté tratando; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia simultánea; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero, no obstante, puede

15 determinarse por el experto en la materia.

Como se usa en la presente memoria, "paciente" se refiere a un ser humano o a otro animal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo la administración sistémica y la

20 administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, la administración parenteral, la administración transdérmica, la administración rectal y la administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la entérica, transdérmica o por inhalación, y típicamente se realiza por inyección o perfusión. La administración parenteral incluye la

25 inyección o perfusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración a los pulmones del paciente, ya sea inhalada a través de la boca o a través de las fosas nasales. La administración tópica incluye la aplicación en la piel así como la administración intraocular, ótica, intravaginal e intranasal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse de una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Se pueden administrar las dosis hasta que se obtiene el efecto terapéutico deseado o

35 indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de

dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que pueden determinarse por el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la cantidad administrada y la duración a la que tales regímenes se administran, para un compuesto de la invención, dependen de la afección a tratar, de la gravedad de la enfermedad a tratar, de la edad y condiciones físicas del paciente a tratar, de la historia médica del paciente a tratar, de la naturaleza de cualquier terapia simultánea, la vía particular de administración elegida, del efecto terapéutico deseado, y de factores similares dentro del conocimiento y pericia del experto en la materia. Además, los expertos en la materia entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajustes en función de la respuesta individual del paciente al régimen de dosificación o con el transcurso del tiempo cuando el paciente individual necesite un cambio. La administración diaria típica está en el intervalo de 1 mg a 1000 mg.

Además, los compuestos de la invención pueden administrarse como profármacos. Como se usa el término en la presente memoria, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, al administrarse a un paciente, finalmente libera el compuesto de la invención *in vivo*. La administración de un compuesto de la invención en forma de un profármaco puede permitir al experto en la materia una o varias de las siguientes cosas: (a) modificar el comienzo de la acción del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos empleados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden química o enzimáticamente *in vivo*. Tales modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos, y carbamatos, son bien conocidas por los expertos en la materia.

30 **Composiciones**

Los compuestos de la invención normalmente, aunque no necesariamente, se formularán en una composición farmacéutica antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel, de donde se puede extraer una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y después se administrarse al paciente, tal como ocurre con los polvos o jarabes y soluciones inyectables. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en una forma de dosificación unitaria, donde cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen de 1 mg a 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender, opcionalmente, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales. A la inversa, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente más de un excipiente farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada uno de los excipientes debe ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezcle con ellos, de manera que se eviten interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administre al paciente, e interacciones que darían lugar a composiciones farmacéuticas que no fuesen farmacéuticamente aceptables. Además, por supuesto, cada uno de los excipientes debe tener una pureza suficientemente alta que lo haga farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración a un paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las que se

129

destinan a (1) administración por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y obleas; (2) administración parenteral tales como soluciones, suspensiones y polvos para reconstituir esterilizados; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración por vía rectal, tales como supositorios; (5) inhalación, tales como aerosoles y soluciones; y (6) administración tópica, tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular que se elija en cada caso. Además, se pueden elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, para una función particular que puedan desempeñar en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse en virtud de su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse en virtud de su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse en virtud de su capacidad para facilitar el soporte o transporte del compuesto o de los compuestos de la invención, una vez que se administran al paciente, desde un órgano o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse en virtud de su capacidad para mejorar el compromiso del paciente con el tratamiento.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, adecuados, incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saporíferos, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, y agentes reguladores del pH. Los expertos en la materia apreciarán que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente que está presente en la formulación y de los demás ingredientes que están presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen unos conocimientos y una experiencia en

la técnica que les permiten seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, en las cantidades apropiadas para el uso en la invención. Además, hay varias fuentes disponibles para los expertos en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles para elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Como ejemplos, se pueden citar

5 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y métodos que son conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los métodos utilizados comúnmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida, tal como un comprimido o una cápsula, que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Tales diluyentes y cargas incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato sódico, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, sal sódica de glicolato de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

15

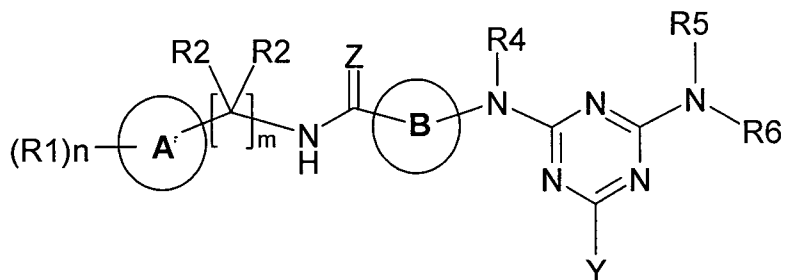
20

25

151

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



5 Fórmula I

en la que:

A es fenilo o heteroarilo monocíclico;

R1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra y S(O₂)NRcRc;

10 n es un número entero de 0 a 5;

R2 es H;

m es 1 ó 2;

Z es O o S;

15 B es cicloalquilo C3-C10;

R4 es H, o alquilo C1-C6;

Y es R7, R8, R9, R10, R11 o R12;

R5 es H, R51, R52, R53, R54, R55, -C(O)Rb, -C(O)NRcRc, -S(O₂)Ra, o -S(O₂)NRcRc;

20 cada R51 es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, ORd, SRk, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, Rg, Rh, Ri, Rj;

cada R52 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, alquilo C1-C3 y haloalquilo C1-C3;

25

R53 es heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C3;

R54 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc,

30 C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra y S(O₂)NReRe;

R55 es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ORd y NReRe;

R6 es H, R51 o R52; o

- 5 R5 y R6 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado que tiene de 5 a 7 átomos miembros donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional como un átomo miembro y donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo C1-C3, ORd y
- 10 NRfRf;

R7 es alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, NReRe, C3-C6 cicloalquilo, Ri y Rj;

- R8 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, NReRe, alquilo C1-C3 y haloalquilo C1-C3;
- 15

R9 es heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C3;

- R10 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra y S(O₂)NRcRc
- 20

R11 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra y S(O₂)NRcRc;

- 25 R12 es -OR8, -OR9, -OR10, -OR11, -SR7, -SR8, -SR9, -SR10 o SR11;
cada Ra es independientemente alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6;
cada Rb es independientemente H, alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6;
cada Rc es independientemente H o alquilo C1-C6;

- donde hay dos grupos Rc unidos a un nitrógeno;
- 30 los dos grupos Rc, independientemente en cada caso, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado que tiene de 5 a 7 átomos miembros donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional como un átomo miembro y donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo
- 35 que consiste en: alquilo C1-C3, ORd y NRfRf;

183

cada Rd es independientemente H, alquilo C1-C3 o haloalquilo C1-C3;

cada Re es independientemente H, alquilo C1-C3, CH₂-CF₃; o

los dos grupos Re, independientemente en cada caso, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado que
5 tiene de 5 a 7 átomos miembros donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional como un átomo miembro y donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo C1-C3, ORd y NReRf;

cada Rf es independientemente H o alquilo C1-C3.

10 cada Rg es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe y alquilo C1-C3;

cada Rh es heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C3;

15 cada Ri es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ORd y NReRe;

cada Rj es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ORd y NReRe; y
20

cada Rk es independientemente H, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3 o benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ORd y NReRe;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

A es fenilo, tiofenilo o piridilo;

R1 es CF₃, halo, OCF₃, CN, OC₁-C₆ alquilo, morfolino, CO₂H o N(CH₃)₂;

30 n es 1, 2 ó 3;

B es ciclohexilo;

R4 es hidrógeno;

Z es O;

Y es alquilo C1-C3, fenilo, tiofenilo o piridilo; donde el fenilo, tiofenilo o
35 piridilo puede estar sustituido con -CO₂H, SO₂Me, CF₃, halo o CN;

R5 es hidrógeno o alquilo C1-C6; y

R6 es hidrógeno o alquilo C1-C6.

3. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:
- 5 A es fenilo;
R1 es CF₃, halo, OCF₃, CN, Oalquilo C₁-C₆ o morfolino;
n es 1 ó 2;
B es ciclohexilo;
R4 es hidrógeno;
- 10 Z es O;
Y es metilo;
R5 es hidrógeno; y
R6 es metilo.
- 15 4. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre:
- cis*-4-{[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- 20 *cis*-4-{[4-(metilamino)-6-(3-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-{[4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- 25 *cis*-4-{[4-(2-fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-{[4-(4-cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-{[4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)oxi]fenil}metil}ciclohexano;
- 30 *cis*-4-{[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)oxi]fenil}metil}ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-{[4-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)oxi]fenil}metil}ciclohexanocarboxamida;
- ácido 3-{4-(metilamino)-6-[(*cis*-4-{[2-(trifluorometil)oxi]fenil}metil)amino]carbonil}ciclohexil)amino]-1,3,5-triazin-2-
- 35

- il}benzoico;
- ácido 3-[4-(metilamino)-6-({*cis*-4-[[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]amino)carbonil]ciclohexil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]benzoico;
- cis*-4-({4-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- 5 *cis*-4-({4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-({4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- 10 ácido 3-[4-(metilamino)-6-({*cis*-4-[[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)carbonil]ciclohexil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]benzoico;
- cis*-4-({4-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-({4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- 15 *cis*-4-({4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- ácido 3-[4-({*cis*-4-[[2-cloro-4-cianofenil]metil]amino)carbonil]ciclohexil}amino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]benzoico;
- 20 *cis*-*N*-[(2-cloro-4-cianofenil)metil]-4-{{4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-({4-[(2-hidroxietil)amino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-{{4-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- 25 *cis*-4-{{4-metil-6-[(fenilmetil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-{{4-metil-6-[[2-(metiloxi)etil]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- 30 *cis*-4-{{4-(dimetilamino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-{{4-metil-6-(1-piperidinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-{{4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
- 35

- N-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
cis-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- 5 *cis*-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-([2-(trifluorometil)oxi]fenil)metil]ciclohexanocarboxamida;
cis-N-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
(*cis*)-N-([2-cloro-4-[(metilsulfonil)amino]fenil]metil)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
- 10 (*cis*)-N-[[2-cloro-4-(dimetilamino)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
(*cis*)-N-[(2-cloro-4-cianofenil)metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
- 15 (*cis*)-N-[[2-cloro-4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
(*cis*)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-[[3-(trifluorometil)-4-piridinil]metil]ciclohexanocarboxamida;
(*cis*)-3-[[4-(2-fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- 20 (*cis*)-3-[[4-(4-fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
(*cis*)-3-[[4-(4-cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- 25 (*cis*)-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
cis-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-([2-(trifluorometil)oxi]fenil)metil]ciclohexanocarboxamida;
cis-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida
- 30 *cis*-N-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-([2-(trifluorometil)tio]fenil)metil]ciclohexanocarboxamida;
- 35 *trans*-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-[[2-

- (trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
trans-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-({2-
[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{metil[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-({2-
5 (trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{metil[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-({2-
[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida;
cis-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-{metil[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-
il]amino}ciclohexanocarboxamida;
10 *cis*-*N*-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-{metil[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-
triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
trans-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-({2-
(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
trans-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-({2-
15 [(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida
trans-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-
il]amino}ciclohexanocarboxamida;
trans-*N*-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-
il]amino}ciclohexanocarboxamida;
20 *cis*-4-{metil[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-({2-
(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
cis-4-{metil[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-({2-
[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida;
cis-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-{metil[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-
25 il]amino}ciclohexanocarboxamida;
cis-*N*-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-{metil[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-
triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida;
3-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-({2-
(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida;
30 3-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-*N*-({2-
[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida;
N-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-
il]amino}ciclohexanocarboxamida;
N-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-
35 il]amino}ciclohexanocarboxamida;

188

- cis*-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida;
ácido 4-[[[*cis*-4-[(4-(metiltio)-6-[(2*R*)-2-fenilpropil]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexil]carbonil)amino]metil]benzoico;
- 5 *cis*-N-([4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida;
cis-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-([4-(4-morfolinil)-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)ciclohexanocarboxamida;
cis-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-([4-(1-piperidinil)-2-10 [(trifluorometil)oxi]fenil]metil)ciclohexanocarboxamida;
cis-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-([4-(1-pirrolidinil)-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)ciclohexanocarboxamida;
cis-N-([2-cloro-4-(1-piperidinil)fenil]metil)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida;
- 15 (cis)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-([4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil)ciclohexanocarboxamida;
(cis)-N-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida; y
(cis)-N-[[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-20 2-il]amino]ciclohexanocarboxamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre:
(cis)-N-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-25 2-il]amino]ciclohexanocarboxamida; y
(cis)-N-[[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. Un método para tratar la hipertensión que comprende administrar una
35 cantidad segura y eficaz de un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones anteriores a un paciente que lo necesita.

8. Un método para tratar la insuficiencia cardíaca que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un paciente que lo necesita.

9. Un método para tratar la insuficiencia renal que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un paciente que lo necesita.

10. Un método para tratar la insuficiencia hepática que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un paciente que lo necesita.

11. Un método para tratar la enfermedad vascular periférica que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un paciente que lo necesita.

12. Un método para tratar la enfermedad de una arteriopatía coronaria que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un paciente que lo necesita.

13. Un método para tratar la isquemia miocárdica que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un paciente que lo necesita.

14. Un método para tratar la angina que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un paciente que lo necesita.

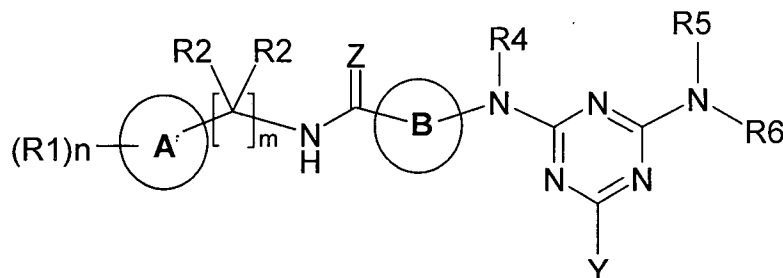
15. Un método para prevenir el infarto de miocardio que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un paciente que lo necesita.

16. Un método para prevenir el ictus que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un paciente que lo necesita.
- 5 17. Un método para tratar la COPD y el asma que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un ser humano que lo necesita.
- 10 18. Un método para tratar la intolerancia a la glucosa, la insensibilidad a la insulina, la diabetes y la obesidad que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un ser humano que lo necesita.

Handwritten signature

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos inhibidores de sEH y a su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima sEH. Específicamente, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula I:



Fórmula I

en la que R1, R2, R4, R5, R6, A, B, Y, Z, n y m se definen a continuación, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la invención son inhibidores de sEH y pueden usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima sEH, tales como hipertensión. Por consiguiente, la invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención. La invención también se refiere adicionalmente a métodos para inhibir sEH y para el tratamiento de afecciones asociadas con la misma, usando un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 04 February 2010 (04.02.2010)	To: HALL, Linda, E. Glaxosmithkline Corporate Intellectual Property, UW2220 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539 King Of Prussia, PA 19406-0939 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
Applicant's or agent's file reference PU62670	
International application No. PCT/US2008/079517	IMPORTANT NOTIFICATION
	International filing date (day/month/year) 10 October 2008 (10.10.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
One Franklin Plaza
P.O. Box 7929
Philadelphia, PA 19101
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

610-270-5016

Facsimile No.

610-270-5090

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

GLAXOSMITHKLINE LLC
One Franklin Plaza
200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

610-270-5016

Facsimile No.

610-270-5090

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Thorax Bernard

e-mail pt03.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 03

Facsimile No. +41 22 338 87 20

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: LINDA E. HALL
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY,
UW2220
709 SWEDELAND ROAD, P.O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

29 DEC 2008

Applicant's or agent's file reference
PU62670

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US 08/79517

International filing date
(day/month/year) 10 October 2008 (10.10.2008)

Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: +41 22 740 14 35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PU62670	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 08/79517	International filing date (<i>day/month/year</i>) 10 October 2008 (10.10.2008)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 11 October 2007 (11.10.2007)
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/79517

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/66; A61K 31/53 (2008.04) USPC - 514/246 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/246 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/241, 243 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB) and Google Web/Patent/Scholar Search terms: triazine, heteroaryl, cycloalkyl, amide, benzyl, thiophene, thiophenyl, pyridine, pyridyl, carboxamide		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/028467 A1 (Zhou et al.) 31 March 2005 (31.03.2005) pg 2, ln 23-24; pg 5, Formula Ia, ln 6-10; pg 21, ln 3-8; pg 22, ln 4, figure; pg 23, ln 6,12-13, figure; pg 28, ln 23-24	1-6
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 December 2008 (12.12.2008)		Date of mailing of the international search report 29 DEC 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/79517

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7-18
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To:
LINDA E. HALL
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY,
UW2220
709 SWEDELAND ROAD, P.O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

Date of mailing
(day/month/year) **29 DEC 2008**

Applicant's or agent's file reference
PU62670

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 08/79517

International filing date (day/month/year)

10 October 2008 (10.10.2008)

Priority date (day/month/year)

11 October 2007 (11.10.2007)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A01N 43/66; A61K 31/53 (2008.04)
USPC - 514/246

Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

12 December 2008 (12.12.2008)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 08/79517

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in electronic form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 08/79517

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 7-18

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 7-18 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 7-18 are improper multiple dependent claims because they are dependent claims because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 7-18

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 08/79517

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2-5	YES
	Claims	1, 6	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-6	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1 and 6 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by WO 2005/028467 A1 to Zhou et al. (hereinafter 'Zhou').

As for claim 1, Zhou discloses a compound according to Formula I: wherein: A is phenyl, or monocyclic heteroaryl; R1 is independently selected from the group consisting of: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O2)Ra, SRb, S(O2)Ra, and S(O2)NRcRc; n is an integer from 0 to 5; R2 is H; m is 1 or 2; Z is O or S; B is C3-C10 cycloalkyl; R4 is H, or C1-C6 alkyl; V is R7, R8, R9, R10, R11, or R12; R5 is H, R51, R52, R53, R54, R55, -C(O)Rb, -C(O)NRcRc, -S(O2)Ra, or -S(O2)NRcRc; each R51 is C1-C6 alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRk, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, Rg, Rh, Ri, Rj; each R52 is C3-C6 cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, C1-C3 alkyl, and C1-C3 haloalkyl; R53 is monocyclic heterocycloalkyl optionally substituted with one or more C1-C3 alkyl; R54 is phenyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O2)Ra, SRb, S(O2)Ra, and S(O2)NRcRc; R55 is monocyclic heteroaryl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, -CN, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, ORd, and NRcRc; R6 is H, R51, or R52; or R5 and R6 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated monocyclic ring having from 5 to 7 member atoms wherein said ring optionally contains one additional heteroatom as a member atom and wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: C1-C3 alkyl, ORd, and NRcRc; R7 is C1-C8 alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRd, NRcRc, C3-C6 cycloalkyl, Ri, and Rj; R8 is C3-C6 cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRd, NRcRc, C1-C3 alkyl, and C1-C3 haloalkyl; R9 monocyclic heterocycloalkyl optionally substituted with one or more C1-C3 alkyl; R10 is phenyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O2)Ra, SRb, S(O2)Ra, and S(O2)NRcRc; R11 is heteroaryl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O2)Ra, SRb, S(O2)Ra, and S(O2)NRcRc; R12 is -OR8, -OR9, -OR10, -OR11, -SR7, -SR8, -SR9, -SR10, or SR11; each Ra is independently C1-C6 alkyl or C1-C6 haloalkyl; each Rb is independently H, C1-C6 alkyl or C1-C6 haloalkyl; each Rc is independently H or C1-C6 alkyl; where there are two Rc groups attached to a nitrogen; both Rc groups, independently in each instance, taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated monocyclic ring having from 5 to 7 member atoms wherein said ring optionally contains one additional heteroatom as a member atom and wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: C1-C3 alkyl, ORd, and NRcRc; each Rd is independently H, C1-C3 alkyl or C1-C3 haloalkyl; each Re is independently H, C1-C3 alkyl, CHr CF3; or both Re groups, independently in each instance, taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated monocyclic ring having from 5 to 7 member atoms wherein said ring optionally contains one additional heteroatom as a member atom and wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: C1-C3 alkyl, ORd, and NRcRc; each Rf is independently H or C1-C3 alkyl; each Rg is C3-C6 cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, and C1-C3 alkyl; each Rh is monocyclic heterocycloalkyl optionally substituted with one or more C1-C3 alkyl; each Ri is phenyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, -CN, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, ORd, and NRcRc; each Rj is monocyclic heteroaryl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, -CN, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, ORd, and NRcRc; and each Rk is independently H, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, or benzyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: halo, -CN, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, ORd, and NRcRc; or a pharmaceutically acceptable salt thereof (pg 5, Formula Ia, pg 5, In 6-10, where M1 is.... 'unsubstituted or substituted -(C1-C6)alkyl...aryl...heteroaryl,' 'R1...selected from...substituted...cycloalkyl' where substituted cycloalkyl is '-C(O)NH2...substituted with one or more substituents independently selected from...unsubstituted aryls...unsubstituted heteroaryls,' and 'R2...selected from -H').

As for claim 6, Zhou further teaches a pharmaceutical composition comprising a compound or salt according to any of the preceding claims and one or more pharmaceutically-acceptable excipients (pg 28, In 23-24, 'pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a therapeutically effective amount of a Formula I compound').

-----continued in Supplemental Box-----

International application No.

PCT/US 08/79517

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box No. V 2. Citations and explanations:

Claims 2-5 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Zhou.

As for claim 2, Zhou further teaches a compound or salt according to claim 1, wherein: A is phenyl, thiophenyl, or pyridyl (pg 5, ln 6-10, 'unsubstituted aryls...heteroaryls,' where aryl is explicitly phenyl (pg 22, ln 4, figure), and heteroaryl is explicitly thiophenyl or pyridyl (pg 23, ln 12-13, figure). Zhou also teaches that B is cyclohexyl (pg 21, ln 3-8, 'cycloalkyl groups include,' figure showing cyclohexane ring); R4 is hydrogen (pg 5, ln 6-10, 'R2...selected from -H'); Z is O (pg 23, ln 6, 'C(O)NH2...substituted'); Y is C1- C3 alkyl, phenyl, thiophenyl, or pyridyl (pg 5, ln 6-7, 'M1 is.... 'unsubstituted or substituted -(C1-C6)alkyl...aryl...heteroaryl'; wherein the phenyl, thiophenyl or pyridyl may be substituted by -CO2H, SO2Me, CF3, halo, or CN (pg 23, 'substituents independently selected from...halogens...CN...haloalkyl...-C(O)OH'); and that R5 and R6 are alkyl groups constrained into a 6-membered piperidine ring (pg 5, Formula la). Zhou does not teach that R5 is hydrogen or unconnected C1 - C6 alkyl; and R6 is hydrogen or unconnected C1 - C6 alkyl, or that the aromatic group A may be substituted by groups R1 is CF3, halo, OCF3, CN, OC1-C6 alkyl, morpholino, CO2H, or N(CH3)2, n is 1-3. However, it would be obvious to one of ordinary skill in the art to employ regular alkyl or hydrogen substitution in Zhou's compounds as N,N-dialkyl and N-piperidino groups were known equivalents in the art and the substitution could be arrived at without undue experimentation. Furthermore, it would be obvious to one of ordinary skill in the art that Zhou's aromatic and/or heteroaromatic rings for the A group could be substituted by one or more CF3, halo, OCF3, CN, OC1-C6 alkyl, morpholino, CO2H, or N(CH3)2 groups, as such substituents were well known in the art and Zhou employed such substituents on the other aryl and heteroaryl rings in his compounds.

As for claim 3, Zhou further teaches a compound or salt according to claim 1, wherein: A is phenyl; R1 is CF₃, halo, OCF₃, CN, OC1-C6 alkyl, or morpholino; n is 1, or 2; B is cyclohexyl; R4 is hydrogen; Z is O; and Y is methyl (per discussion of claims 1 and 2 above). Zhou does not teach that R5 is hydrogen; and R6 is methyl. However, it would be obvious to one of ordinary skill in the art to employ regular methyl or hydrogen substitution in Zhou's compounds as primary alkylamino and N-piperidino groups were known equivalents in the art and the substitution could be arrived at without undue experimentation.

For as claim 4, Zhou teaches the 4-((4-(piperidino)-6-(3-aryl or heteroaryl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-benzyl)cyclohexanecarboxamides of claims 1-3 (per discussion of claim 1-3 above) or a pharmaceutically acceptable salt thereof (pg 2, In 23-24, 'pharmaceutically acceptable salts'). Zhou does not teach that the compound is chosen from: cis-4-((4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-(methylamino)-6-phenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-(methylamino)-6-(3-thienyl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-(1,1-dimethylethyl)phenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-(2-fluorophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-(4-cyanophenyl)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-(methylamino)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)oxy)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)oxy)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-(methylamino)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)oxy)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; 3-(4-(methylamino)-6-((cis-4-(((4-(methylamino)-6-((cis-4-(((4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)amino)carbonyl)cyclohexyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)benzoic acid; cis-4-((4-(methylamino)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-(methylamino)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((4-(methyloxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; 3-(4-(methylamino)-6-((cis-4-(((4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl)methyl)amino)carbonyl)cyclohexyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)benzoic acid; cis-4-((4-(methylamino)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-(methylamino)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; 3-(4-((cis-4-(((2-chloro-4-cyanophenyl)methyl)amino)carbonyl)cyclohexyl)amino)-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)benzoic acid; cis-N-((2-chloro-4-cyanophenyl)methyl)-4-((4-(methylamino)-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-((2-hydroxyethyl)amino)-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-methyl-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-methyl-6-((phenylmethyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-methyl-6-((methoxyethyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-(dimethylamino)-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-methyl-6-(1-piperidinyl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-4-((4-amino-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; N-((2,4-dichlorophenyl)methyl)-3-((4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)cyclohexanecarboxamide; cis-3-((4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-3-((4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-N-((2(trifluoromethyl)oxy)phenyl)methyl)cyclohexanecarboxamide; cis-N-((4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-3-((4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)cyclohexanecarboxamide; (cis)-N-((2-chloro-4-(methylsulfonyl)amino)phenyl)methyl)-3-((4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)cyclohexanecarboxamide; (cis)-N-((2-chloro-4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-3-((4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)cyclohexanecarboxamide; (cis)-N-((2-chloro-4-cyanophenyl)methyl)-3-((4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)cyclohexanecarboxamide;

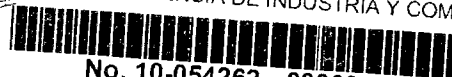
-continued in next Supplemental Box-----

International application No.
PCT/US 08/79517

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

As for claim 5, Zhou teaches the compound of claims 1-3 (per discussion of claims 1-3 above) or a pharmaceutically acceptable salt thereof (pg 2, in 23-24, 'pharmaceutically acceptable salts'). Zhou does not disclose that the compound is chosen from: (cis)-N-([4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)-3-([4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)cyclohexanecarboxamide; and (cis)-N-([4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)-3-([4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)cyclohexanecarboxamide. However, it would be obvious to one of ordinary skill in the art that the aromatic ring of the benzyl group could be substituted with halo, haloalkyl, or cyano groups, as such groups were well known in the art, and given Zhou's teachings regarding other substituents, to arrive at the compounds of the present invention without undue experimentation.

Claims 1-6 have industrial applicability under PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.



No. 10-054262-00000-0000

Fecha: 2010-05-06 16:33:43
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 202

S

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue, presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

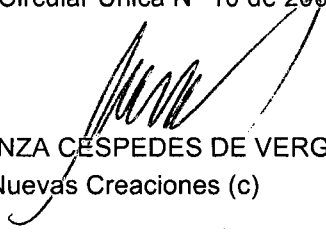
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXOSMITHKLINE LLC

REFERENCIA	Radicación No.	10 054262
	Solicitud internacional	PCT/US2008/079517
	Fecha inicio fase nacional	11/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>06639</u>

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

21 MAY 2010



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXOSMITHKLINE LLC

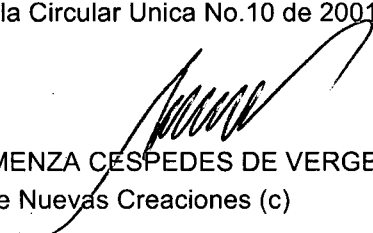
REFERENCIA	Radicación No.	10 054262
	Solicitud internacional	PCT/US2008/079517
	Fecha inicio fase nacional	11/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06638

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
2. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **21 MAYO 2010**
adpa11