Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 25059 0000 0000	2016-02-03 16:40:19	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 38
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	9632	$ 328000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

2	**Datos del Solicitante / Titular**			
	Nombre:	AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.	**Dirección Electrónica:**	notificaciones@clarkemodet.com.co
	Dirección:	88 Sidney Street Cambridge, Massachusetts 02139	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MASSACHUSETTS - CAMBRIDGE

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 1044701-

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.	NN	1044701

4	**Datos del Inventor**

Nombre:	Zenon D. KONTEATIS	**Dirección Electrónica:**	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	137 Southern Blvd Chatham, NJ 07928	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - NEW JERSEY - CHATHAM

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE ☒ No Aplica

Número: -

5	**Inventor(es)**

	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	KONTEATIS Zenon D.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2.	POPOVICI-MULLER Janeta	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3.	TRAVINS Jeremy M.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4.	ZAHLER Robert	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5.	CAI Zhenwei	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
6.	ZHOU Ding	REPUBLICA POPULAR DE CHINA

6	**Datos Inventor(es)**

	País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	CHATHAM	137 Southern Blvd Chatham, NJ 07928
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW HAMPSHIRE	WINDHAM	12 Clarke Farm Rd. Windham, NH 03087

3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	SOUTHBOROUGH	59 Flagg Rd. Southborough, Massachusetts 01772
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PENNINGTON	5 East Welling Avenue Pennington NJ 08534
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	BELLE MEAD	36 Hills Drive Belle Mead, NJ 08502
6.	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	SHANGHAI	SHANGHAI	52 Yishashi Garden 188 Chunjiu Road Shanghai 201612

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	**Dirección Electrónica:**	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 66783790-

Presentación de Poder	
Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/CN2014/081957	**Fecha Solicitud:**	10/07/2014

Número Publicacion:	WO 2015/003640	**Fecha Publicacion:**	15/01/2015

9	**Declaraciones de prioridad**	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	CN	PCT/CN2013/079200	11/07/2013

10	**Reivindicaciones**			
Número reivindicaciones:	18	**Pago Reivindicaciones:**	Si	

11	**Reducción de tasas.**

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	**Documentos Anexos**

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Internacional No. de Serie PCT/CN2013/079200, presentada el 11 de julio de 2013, que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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

La IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP+), citosólica) también se conoce como IDH; IDP; IDCD; IDPC o PICD. La proteína codificada por este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) que se encuentra en el citoplasma y los peroxisomas. La misma contiene la secuencia

de señal objetivo peroxisomal PTS-1. La presencia de esta enzima en peroxisomas sugiere participaciones en la regeneración de NADPH para reducciones intraperoxisomales, tales como la conversión de 2,4-dienoil-CoAs en 3-enoil-CoAs, así como en reacciones peroxisomales que consumen 2-oxoglutarato, a saber, la alfa-hidroxilación de ácido fitánico. La enzima citoplásmica desempeña un papel importante en la producción citoplásmica de NADPH.

El gen IDH1 humano codifica una proteína de 414 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para la IDH1 humana pueden encontrarse en los registros de GenBank NM_005896.2 y NP_005887.2, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para la IDH1 también se describen, por ejemplo, en Nekrutenko *et al.*, Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht *et al.*, J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann *et al.*, Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec *et al.*, Entregadas (DIC-2008) a UniProtKB; Kullmann *et al.*, Entregadas (JUN-1996) a las bases de datos EMBL/GenBank/DDBJ; y Sjoeblom *et al.*, Science 314:268-274(2006).

La IDH1 no mutante, por ejemplo, natural, cataliza la descarboxilación oxidativa del isocitrato para producir α-cetoglutarato, reduciendo así la NAD^+ ($NADP^+$) a NADH (NADPH), por ejemplo, en la siguiente reacción:

Isocitrato + NAD^+ ($NADP^+$) → α-KG + CO_2 + NADH (NADPH) + H^+.

Se ha descubierto que mutaciones de IDH1 presentes en ciertas células cancerosas resultan en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato (2HG). Se cree que la producción de 2HG contribuye a la formación y el avance del cáncer (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

La IDH2 (isocitrato deshidrogenasa 2 (NADP+) mitocondrial) también se conoce como IDH, IDP, IDHM, IDPM, ICD-M o mNADP-IDH. La proteína codificada por este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) que se encuentra en el citoplasma y las mitocondrias. Juega un papel en el metabolismo intermedio y la producción de energía. Esta proteína puede asociarse o interactuar fuertemente con el complejo de piruvato deshidrogenasa. El gen IDH2 humano codifica una proteína de 452 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para la IDH2 humana pueden encontrarse en los registros de GenBank NM_002168.2 y NP_002159.2, respectivamente. La secuencia de nucleótidos y aminoácidos para IDH2 humano también se describe, por ejemplo, en Huh *et al.*, Entregadas (NOV-1992) a las bases de datos EMBL/GenBank/DDBJ; y The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

La IDH2 no mutante, por ejemplo, natural, cataliza la descarboxilación oxidativa del isocitrato para producir α-cetoglutarato (α-KG), reduciendo así la NAD^+ ($NADP^+$) a NADH (NADPH), por ejemplo, en la siguiente reacción:

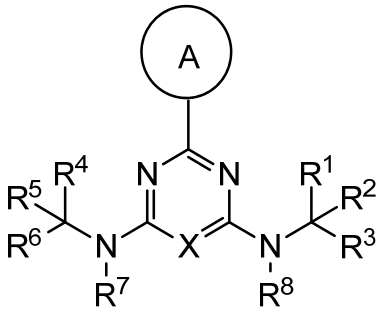
Isocitrato + NAD^+ ($NADP^+$) → α-KG + CO_2 + NADH (NADPH) + H^+.

Se ha descubierto que mutaciones de IDH2 presentes en ciertas células cancerosas resultan en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)2-hidroxiglutarato (2HG). El 2HG no se forma por IDH2 natural. Se cree que la producción de 2HG contribuye a la formación y el avance del cáncer (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

La inhibición de la IDH1 mutante y/o IDH2 mutante y su neoactividad constituye, por lo tanto, un posible tratamiento terapéutico para el cáncer. Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores mutantes de IDH1 y/o IDH2 que tengan neoactividad de alfa-hidroxilo.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

En la presente se describen compuestos de Fórmula I, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



(I), en donde:

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

X es N, CH o C-halo;

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_4)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-Q, -C(O)N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-C(O)- (alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-

(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-S(O)$_{0-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-S(O)$_{0-2}$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) cuando X es N y A es fenilo opcionalmente sustituido, entonces (a) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$,4-[[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]amino] y (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos NHEt, NH(n-propilo), NH(n-butilo), NH(n-docecilo), NH-[(4-metoxifenil)metilo], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$fenilo, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$fenilo, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ o

$NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) cuando X es CH o C-Cl y A es fenilo opcionalmente sustituido por F, Cl o SO_2CH_3, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)CH_2C(O)NH$-i-propilo, $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OSO_3H$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O$-fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$,$N(CH_2CH_3)_2$, NH-i-propilo, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$ o $NHCH_2$-fenilo;

(iii) cuando X es CH y A es piridilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2$-fenilo, $NHCH_2$-(2,4-difluorofenilo), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$-t-butilo, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$-fenilo, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iv) cuando X es CH y A es 1-imidazolilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolilo opcionalmente sustituido o 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-cloro-fenilo) o $NHCH_2CH_2OH$;

(v) cuando X es N y A es un piridilo opcionalmente sustituido, entonces (A) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHC(O)-[2-cloro-4-(metilsulfonilo)],$N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$,

$NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ o $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-ciclohexilo, $NHCH_2$-fenilo, NHC(O)fenilo, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ y NHC(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido y (C) cuando $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ es $NHC(CH_3)_3$, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$-fenilo o $NH-CH_2CH_3$;

(vi) cuando X es N y A es un heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propilo, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ y $NHC(O)CH_3$;

(vii) cuando X es CH y A es 2-piridinilo insustituido, entonces el anillo formado por R^4 y R^5 no es 5-metil-1H-pirazol-3-ilo;

(viii) cuando A es 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, NHAc, NHisopropilo, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ o $N(CH_2CH_3)_2$;

(ix) cuando X es N y A es fenilo, tienilo o piridinilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHciclohexilC(O)$NHCH_2$R, en donde R es fenilo o piridinilo que está sustituido por uno o más de OCF_3, OCH_3, cloro o CF_3;

(x) cuando X es N, A es un fenilo opcionalmente

sustituido y R^4 y R^5 forman un fenilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$(4-fluorofenilo), $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$fenilo), $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ o $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, en donde R es fenilo opcionalmente sustituido o naftilo;

(xi) cuando X es N, A es un oxadiazol sustituido por un piridinilo opcionalmente sustituido, entonces R^4 y R^5 no forman un fenilo opcionalmente sustituido;

(xii) cuando A es 1-pirazolilo sustituido, entonces (A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(CH_3)_3$ y (B) A no es sustituido por N=N-R, en donde R es un anillo;

(xiii) el anillo A no es un triazolilo opcionalmente sustituido, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo;

(xix) cuando R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un ciclohexilo insustituido y R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un ciclohexilo insustituido, entonces A no es un 1-pirazolilo disustituido o un fenilo insustituido; y

(xx) el compuesto no se selecciona del grupo:

(1) N-(2-aminofenil)-4-[[[4-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]-benzamida;

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

(3) 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acetamida;

(4) N^2-ciclopropil-N^4-etil-6-[3-[(fenilmetil)tio]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina;

(5) éster metílico de ácido 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acético;

(6) N-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil] metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;

(7) N^2-ciclopropil-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N^4-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina;

(8) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(4-metoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina;

(9) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina;

(10) N^2,N^4-diciclohexil-6-[5-(metiltio)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina;

(11) N^2,N^4-diciclohexil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina;

(12) 1,1'-[(6-fenil-s-triazina-2,4-diil)diimino]bis[dodecahidro-antraquinona];

(13) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(iminometileno)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol;

(14) N-[4-[(4-aminobutil)amino]-6-[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil] amino]-2-metilfenil]-1,3,5-triazin-2-il]-glicina;

(15) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(3- fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol;

(16) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(4- fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol;

(17) 6-(4-aminopiridin-3-il)-N^2-bencil-N^4-(terc-butil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina;

(18) N^2,N^4-bis(ciclohexilmetil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina;

(19) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis(imino- 3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol;

(20) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(imino-3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol;

(21) N-[6-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-2-(2-piridinil)-4-pirimidinil]-β alanina;

(22) N^4-ciclopentil-2-fenil-N^6-(fenilmetil)-4,6-pirimidinadiamina;

(23) 2-[[6-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-2-fenil-4-pirimidinil]amino]-etanol;

(24) N^2-isopropil-6-fenil-N4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina;

(25) 2-cloro-4-(metilsulfonil)-*N*-[4-[(fenilmetil)amino]-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida;

(26) *N*-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil]metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;

(27) [[4-[[[[[4-amino-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol;

(28) [[4-[[[[[4-[bis(hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil](hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol;

(29) éster etílico de ácido 5-[4,6-bis(dietilamino)-1,3,5-triazin-2-il]- 2H-tetrazol-2-acético;

(30) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetil-6-(2*H*-tetrazol-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina;

(31) *N*,*N*'-[6-[4-(acetilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis-acetamida;

(32) N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-[[4-(dimetilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-1,3,4-Oxadiazol-2-carboxamida;

(33) N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-piridinil)-N6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,6-Pirimidinadiamina;

(34) 6-(4-clorofenil)-N2-[4-cloro-3-

(trifluorometil)fenil]-N4-[3-(dietilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina;

(35) 6-(4-clorofenil)-N2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N4-[3-(dimetilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina;

(36) N2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-6-(4-clorofenil)-N4-[3-(dietilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina;

(37) N2,N4-bis[(4-metoxifenil)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina;

(38) N,N''-(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis[N'-(2-cloroetil)-Urea;

(39) N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N'-[4-metil-3-[[4-fenil-6-(propilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]fenil]-urea;

(40) N-[4-[[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-2-metilfenil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-glicina;

(41) N-[4-[[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-2-metilfenil]amino]-6-(5-tiazolil)-1,3,5-triazin-2-il]-L-Valina;

(42) s-Triazina, 2-fenil-4,6-bis[[6-[[4-fenil-6-[[6-[[4-fenil-6-(triclorometil)-s-triazin-2-il]amino]hexil]amino]-s-

triazin-2-il]amino]hexil]amino]-;

(43) α,α'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis[imino(1,1,2,2-tetrafluoro-3-oxo-3,1-propanodiil)]]bis[ω-[tetrafluoro(trifluorometil)etoxi]-Poli[oxi[trifluoro(trifluorometil)-1,2-etanodiil]];

(44)α-[[4-[[(3-clorofenil)metil]amino]-6-(1H-imidazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-, (αR)-Ciclohexanopropanamida;

(45)6-(1H-imidazol-1-il)-N2,N4-bis(1-metiletil)-1,3,5-Triazina-2,4-diamina;y

(46) N2,N4-bis(1-metilpropil)-6-fenil-1,3,5-Triazina-2,4-diamina.

Los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc y IIId o como se describen en cualquiera de las realizaciones en la presente inhiben la IDH1 mutante o la IDH2 mutante. También se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc y IIId y métodos de uso de dichas composiciones para tratar cánceres que se caracterizan por la presencia de una IDH1 mutante o una IDH2 mutante.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los detalles de construcción y la disposición de los componentes que se indican en la siguiente descripción o se

ilustran en los dibujos no son taxativos. Otras realizaciones y formas diferentes de poner en práctica la invención están expresamente incluidas. Asimismo, la fraseología y terminología utilizada en la presente es a efectos descriptivos y no debería considerarse como taxativa. El uso de "que incluye", "que comprende" o "que tiene", "que contiene", "que implica" y variaciones de las mismas en la presente abarca los elementos enumerados a continuación y equivalentes de los mismos, así como elementos adicionales.

Definiciones:

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

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos totalmente saturada o insaturada que puede ser una cadena recta o cadena ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_1-C_{12} indica que el grupo puede tener de 1 a 12 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el cual uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por halo, e incluye restos alquilo en los cuales todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto alquilo en el cual un átomo de hidrógeno de alquilo es reemplazado por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los cuales más de un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo arilo. Ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, bencidrilo y tritilo.. El término "alquilo" incluye "alquenilo" y "alquinilo".

El término “alquileno” se refiere a un alquilo divalente, por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

El término “alquenilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces dobles. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, a modo no taxativo, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos de enlace doble puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente de alquenilo.

El término “alquinilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y se caracteriza por tener uno o más enlaces triples. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, a modo no taxativo, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos de triple enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente de alquinilo.

El término “alcoxi” se refiere a un radical -O-alquilo. El término “haloalcoxi” se refiere a un alcoxi en el cual uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por halo, e incluye restos alcoxi en los cuales todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo (por ejemplo, perfluoroalcoxi).

A menos que se especifique de otra forma, el término “arilo” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclico, bicíclico o tricíclico completamente aromático. Ejemplos de restos arilo son fenilo, naftilo y antracenilo. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de anillo en un arilo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes. La expresión “arilo monocíclico” significa un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclico completamente aromático, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que no pueden formar un anillo bicíclico o tricíclico fusionado.

El término “carbociclilo” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático. Los grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillos completamente saturados (por ejemplo, cicloalquilos) y sistemas de anillos parcialmente saturados.. Grupos carbociclilo también incluyen restos espirocíclicos. Ejemplos de restos espirocíclicos incluyen, a modo no taxativo, biciclo[3.1.0]hexanilo, espiro[2.2]pentanilo, espiro[3.3]heptanilo, espiro[2.5]octanilo, espiro[3.5]nonanilo, espiro[4.5]decanilo y espiro[3.6]decanilo. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de anillo en un carbociclilo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes.

Los sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos en donde un arilo está fusionado al carbociclilo y el punto de unión del sistema de anillos al resto de la molécula es a través del anillo no aromático se consideran carbociclilo (por ejemplo, cicloalquilo). Ejemplos de dichos restos carbociclilo incluyen, a modo no taxativo, 2,3-dihidro-1H-indeno y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

El término “cicloalquilo”, tal como se emplea en la presente, incluye grupos hidrocarburo cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos saturados que tienen de 3 a 12 carbonos. Cualquier átomo puede sustituirse (por ejemplo, por

uno o más sustituyentes). Ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbonilo.

A menos que se indique de otra forma, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros completamente aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S (o las formas oxidadas tales como N^+-O^-, S(O) y $S(O)_2$). La expresión "heteroarilo monocíclico" significa un sistema de anillos monocíclico completamente aromático que tiene 1-3 heteroátomos, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que no pueden formar un anillo bicíclico o tricíclico fusionado.

El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros no aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S (o las formas oxidadas tales como N^+-O^-, S(O) y $S(O)_2$). El heteroátomo puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente de

heterociclilo. Ejemplos de heterociclilo incluyen, a modo no taxativo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, pirrolinilo, pirimidinilo y pirrolidinilo. Los grupos heterociclilo incluyen sistemas de anillos completamente saturados y sistemas de anillos parcialmente saturados.

Se considera que los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos y anillos aromáticos y no aromáticos son grupos heterocíclico o heteroarilo. Los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos y ambos anillos aromáticos y no aromáticos se consideran grupos heterociclilo o heteroarilo. Los sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos en donde un arilo o un heteroarilo está fusionado al carbociclilo o heterociclilo y el punto de unión del sistema de anillos al resto de la molécula es a través de un anillo aromático se consideran grupos arilo o heteroarilo, respectivamente. Los sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos en donde un arilo o un heteroarilo está fusionado al carbociclilo o heterociclilo y el punto de unión del sistema de anillos al resto de la molécula es a través del anillo no aromático se consideran grupos carbociclilo (por ejemplo, cicloalquilo) o heterociclilo, respectivamente.

Los grupos arilo, heteroarilo, carbociclilo (incluyendo cicloalquilo) y heterociclilo, ya sea solos o como parte de un grupo (por ejemplo, la porción arilo de un grupo aralquilo), están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos sustituibles, a menos que se indique lo contrario, por sustituyentes que se seleccionan independientemente de: halo, -C≡N, alquilo C_1-C_4, =O, $-OR^b$, $-OR^{b'}$, $-SR^b$, $-SR^{b'}$, -(alquilo C_1-C_4)-$N(R^b)(R^b)$, -(alquilo C_1-C_4)-$N(R^b)(R^{b'})$, $-N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)(R^{b'})$, -O-(alquilo C_1-C_4)-$N(R^b)(R^b)$, -O-(alquilo C_1-C_4)-$N(R^b)(R^{b'})$, -(alquilo C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4)-$N(R^b)(R^b)$, -(alquilo C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4)-$N(R^b)(R^{b'})$, $-C(O)-N(R^b)(R^b)$, -(alquilo C_1-C_4)-$C(O)-N(R^b)(R^b)$, -(alquilo C_1-C_4)-$C(O)-N(R^b)(R^{b'})$, $-OR^{b'}$, $R^{b'}$, -C(O)(alquilo C_1-C_4), $-C(O)R^{b'}$, $-C(O)N(R^{b'})(R^b)$, $-N(R^b)C(O)(R^b)$, $-N(R^b)C(O)(R^{b'})$, $-N(R^b)SO_2(R^b)$, $-SO_2N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)SO_2(R^{b'})$ y $-SO_2N(R^b)(R^{b'})$, en donde cualquier sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más de -OH, -O-(alquilo C_1-C_4), halo, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_4) o $-N(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)_2$;

cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno y -alquilo C_1-C_4; o

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

cada $R^{b'}$ se selecciona independientemente de carbociclilo C_3-C7, fenilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde una o más posiciones sustituibles en dicho sustituyente fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente adicionalmente sustituida por uno o más de -(alquilo C_1-C_4), -(fluoroalquilo C_1-C_4), -OH, -O-(alquilo C_1-C_4), -O-(fluoroalquilo C_1-C_4), halo, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

Los grupos heterociclilo, ya sea solos o como parte de un grupo, están opcionalmente sustituidos en uno o más de cualquier átomo de nitrógeno sustituible por oxo, alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido por fluoro.

El término “sustituido” se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno por otro grupo. La frase “fluido corporal” incluye uno o más de fluido amniótico de un feto, humor acuoso, sangre (por ejemplo, plasma de sangre), suero, fluido cerebroespinal, cerumen, quimo, fluido de Cowper, eyaculación femenina, fluido intersticial, linfa, leche materna, moco (por ejemplo, drenaje nasal o flema), fluido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción urinaria o vaginal o vómito.

Tal como se utilizan en la presente, los términos “inhibir” o “evitar” incluyen la inhibición y prevención

completa y parcial. Un inhibidor puede inhibir completamente o parcialmente el objetivo pretendido.

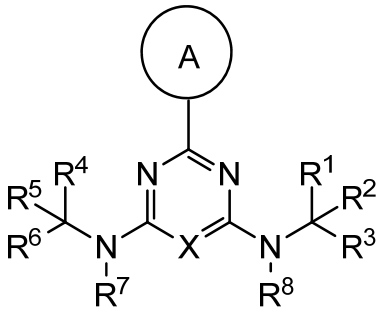
El término "tratar" significa reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o avance de una enfermedad/trastorno (por ejemplo, un cáncer), disminuir la gravedad de la enfermedad/trastorno (por ejemplo, un cáncer) o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad/trastorno (por ejemplo, un cáncer).

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

Tal como se utiliza en la presente, el término "sujeto" incluye animales humanos y no humanos. Sujetos humanos ejemplares incluyen un paciente humano (denominado paciente) que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente o un sujeto normal. La expresión "animales no humanos" de un aspecto de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos tales como primates no humanos, animales domesticados o útiles para la agricultura, por ejemplo, oveja, perro, gato, vaca, cerdo, etc.

Compuestos

Se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I), en donde:

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

X es N, CH o C-halo;

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_4)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-Q, -C(O)N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-C(O)- (alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-

(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-S(O)$_{0-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-S(O)$_{0-2}$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) cuando X es N y A es fenilo opcionalmente sustituido, entonces (a) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, 4-[[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]amino] y (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos NHEt, NH(n-propilo), NH(n-butilo), NH(n-docecilo), NH-[(4-metoxifenil)metilo], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$fenilo, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$fenilo, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ o

$NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) cuando X es CH o C-Cl y A es fenilo opcionalmente sustituido por F, Cl o SO_2CH_3, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)CH_2C(O)NH$-i-propilo, $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OSO_3H$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O$-fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$,$N(CH_2CH_3)_2$, NH-i-propilo, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$ o $NHCH_2$-fenilo;

(iii) cuando X es CH y A es piridilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2$-fenilo, $NHCH_2$-(2,4-difluorofenilo), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$-t-butilo, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$-fenilo, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iv) cuando X es CH y A es 1-imidazolilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolilo opcionalmente sustituido o 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-cloro-fenilo) o $NHCH_2CH_2OH$;

(v) cuando X es N y A es un piridilo opcionalmente sustituido, entonces (A) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHC(O)-[2-cloro-4-(metilsulfonilo)],$N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$,

$NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ o $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-ciclohexilo, $NHCH_2$-fenilo, NHC(O)fenilo, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ y NHC(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido y (C) cuando $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ es $NHC(CH_3)_3$, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$-fenilo o $NH-CH_2CH_3$;

(vi) cuando X es N y A es un heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propilo, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ y $NHC(O)CH_3$;

(vii) cuando X es CH y A es 2-piridinilo insustituido, entonces el anillo formado por R^4 y R^5 no es 5-metil-1H-pirazol-3-ilo,

(viii) cuando A es 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, NHAc, NHisopropilo, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ o $N(CH_2CH_3)_2$,

(ix) cuando X es N y A es fenilo, tienilo o piridinilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHciclohexilC(O)$NHCH_2$R, en donde R es fenilo o piridinilo que está sustituido por uno o más de OCF_3, OCH_3, cloro o CF_3,

(x) cuando X es N, A es un fenilo opcionalmente

sustituido y R^4 y R^5 forman un fenilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$(4-fluorofenilo), $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$fenilo) o $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ o $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, en donde R es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido,

(xi) cuando X es N, A es un oxadiazol sustituido por un piridinilo opcionalmente sustituido, entonces R^4 y R^5 no forman un fenilo opcionalmente sustituido,

(xii) cuando A es 1-pirazolilo sustituido, entonces (A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(CH_3)_3$ y (B) A no es sustituido por N=N-R, en donde R es un anillo,

(xiii) el anillo A no es un triazolilo opcionalmente sustituido, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo,

(xix) cuando R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un ciclohexilo insustituido y R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un ciclohexilo insustituido, entonces A no es un 1-pirazolilo disustituido o un fenilo insustituido; y

(xx) el compuesto no se selecciona del grupo:

(1) N-(2-aminofenil)-4-[[[4-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]-benzamida,

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

(3) 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acetamida,

(4) N^2-ciclopropil-N^4-etil-6-[3-[(fenilmetil)tio]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(5) éster metílico de ácido 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acético,

(6) N-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil] metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(7) N^2-ciclopropil-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N^4-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(8) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(4-metoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(9) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(10) N^2,N^4-diciclohexil-6-[5-(metiltio)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(11) N^2,N^4-diciclohexil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(12) 1,1'-[(6-fenil-s-triazina-2,4-diil)diimino]bis[dodecahidro-antraquinona],

(13) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(iminometileno)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(14) N-[4-[(4-aminobutil)amino]-6-[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil] amino]-2-metilfenil]-1,3,5-triazin-2-il]-glicina,

(15) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(3- fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(16) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(4- fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(17) 6-(4-aminopiridin-3-il)-N^2-bencil-N^4-(terc-butil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(18) N^2,N^4-bis(ciclohexilmetil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(19) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis(imino- 3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(20) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(imino-3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(21) N-[6-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-2-(2-piridinil)-4-pirimidinil]-β alanina,

(22) N^4-ciclopentil-2-fenil-N^6-(fenilmetil)-4,6-pirimidinadiamina,

(23) 2-[[6-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-2-fenil-4-pirimidinil]amino]-etanol,

(24) N^2-isopropil-6-fenil-N4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(25) 2-cloro-4-(metilsulfonil)-*N*-[4-[(fenilmetil)amino]-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida,

(26) *N*-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil]metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(27) [[4-[[[[[4-amino-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

(28) [[4-[[[[[4-[bis(hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil](hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

(29) éster etílico de ácido 5-[4,6-bis(dietilamino)-1,3,5-triazin-2-il]- 2H-tetrazol-2-acético,

(30) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetil-6-(2*H*-tetrazol-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(31) *N*,*N*'-[6-[4-(acetilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis-acetamida,

(32) N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-[[4-(dimetilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-1,3,4-Oxadiazol-2-carboxamida,

(33) N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-piridinil)-N6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,6-Pirimidinadiamina,

(34) 6-(4-clorofenil)-N2-[4-cloro-3-

(trifluorometil)fenil]-N4-[3-(dietilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(35) 6-(4-clorofenil)-N2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N4-[3-(dimetilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(36) N2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-6-(4-clorofenil)-N4-[3-(dietilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(37) N2,N4-bis[(4-metoxifenil)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(38) N,N''-(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis[N'-(2-cloroetil)-Urea,

(39) N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N'-[4-metil-3-[[4-fenil-6-(propilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]fenil]-urea,

(40) N-[4-[[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-2-metilfenil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-glicina,

(41) N-[4-[[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-2-metilfenil]amino]-6-(5-tiazolil)-1,3,5-triazin-2-il]-L-Valina,

(42) s-Triazina, 2-fenil-4,6-bis[[6-[[4-fenil-6-[[6-[[4-fenil-6-(triclorometil)-s-triazin-2-il]amino]hexil]amino]-s-

triazin-2-il]amino]hexil]amino]-,

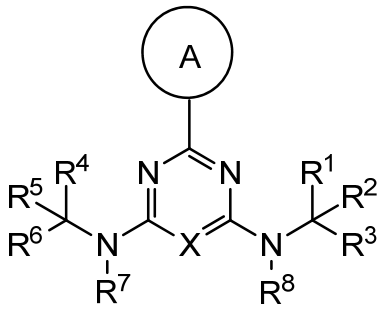
(43) α,α'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis[imino(1,1,2,2-tetrafluoro-3-oxo-3,1-propanodiil)]]bis[ω-[tetrafluoro(trifluorometil)etoxi]-Poli[oxi[trifluoro(trifluorometil)-1,2-etanodiil]],

(44) α-[[4-[[(3-clorofenil)metil]amino]-6-(1H-imidazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-, (αR)-Ciclohexanopropanamida,

(45)6-(1H-imidazol-1-il)-N2,N4-bis(1-metiletil)-1,3,5-Triazina-2,4-diamina, y

(46) N2,N4-bis(1-metilpropil)-6-fenil-1,3,5-Triazina-2,4-diamina.

Se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I), en donde:

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

X es N, CH o C-halo;

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo

C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cualquier porción alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada una independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_4)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-Q, -C(O)N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-C(O)- (alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-S(O)$_0$-

$_2$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-S(O)$_{0-2}$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) cuando X es N y A es fenilo opcionalmente sustituido, entonces (a) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es 4-[[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]amino] y (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos NHEt, NH(n-propilo), NH(n-butilo), NH(n-docecilo), NH-[(4-metoxifenil)metilo], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$fenilo, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$fenilo, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ o $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) cuando X es CH o C-Cl y A es fenilo opcionalmente sustituido por F, Cl o SO_2CH_3, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)CH_2C(O)$NH-i-propilo, $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OSO_3H$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O$-fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$,$N(CH_2CH_3)_2$, NH-i-propilo, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$ o $NHCH_2$-fenilo;

(iii) cuando X es CH y A es piridilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2$-fenilo, $NHCH_2$-(2,4-difluorofenilo),

$N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$-t-butilo, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$-fenilo, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iv) cuando X es CH y A es 1-imidazolilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolilo opcionalmente sustituido o 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-cloro-fenilo) o $NHCH_2CH_2OH$;

(v) cuando X es N y A es un piridilo opcionalmente sustituido, entonces (A) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHC(O)-[2-cloro-4-(metilsulfonilo)], (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-ciclohexilo, $NHCH_2$-fenilo, NHC(O)fenilo, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ y NHC(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido y (C) cuando $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ es $NHC(CH_3)_3$, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$-fenilo o NH-CH_2CH_3;

(vi) cuando X es N y A es un heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propilo, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ y $NHC(O)CH_3$;

(vii) el compuesto no se selecciona del grupo:

(1) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(2) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(3) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(3-nitrofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(4) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(4-fluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(5) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(4-trifluorometoxifenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(6) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(4-t-butilfenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(7) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(2-tienil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(8) N-(2-aminofenil)-4-[[[4-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]-benzamida,

(9) 2-cloro-N-[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(metilsulfonil)-benzamida,

(10) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(11) 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acetamida,

(12) N^2-ciclopropil-N^4-etil-6-[3-[(fenilmetil)tio]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(13) éster metílico de ácido 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-

1,2,4-triazol-3-il]tio]-acético,

(14) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-(2,4,6-trimetilfenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(15) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(16) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(17) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-(4-clorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(18) N-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil] metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(19) N^2-ciclopropil-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N^4-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(20) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(4-metoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(21) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(22) N^2,N^4-diciclohexil-6-[5-(metiltio)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(23) N^2,N^4-diciclohexil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(24) 1,1'-[(6-fenil-s-triazina-2,4-diil)diimino]bis[dodecahidro-antraquinona],

(25) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(iminometileno)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(26) N-[4-[(4-aminobutil)amino]-6-[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil] amino]-2-metilfenil]-1,3,5-triazin-2-il]-glicina,

(27) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(3- fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(28) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(4- fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(29) 6-(4-aminopiridin-3-il)-N^2-bencil-N^4-(terc-butil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(30) N^2,N^4-bis(ciclohexilmetil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(31) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis(imino- 3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(32) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(imino-3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(33) N-[6-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-2-(2-piridinil)-4-pirimidinil]-β alanina,

(34) N^4-ciclopentil-2-fenil-N^6-(fenilmetil)-4,6-pirimidinadiamina,

(35) 2-[[6-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-2-fenil-4-pirimidinil]amino]-etanol,

(36) N^2-isopropil-6-fenil-N4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(37) 2-cloro-4-(metilsulfonil)-*N*-[4-[(fenilmetil)amino]-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida,

(38) *N*-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil]metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(39) [[4-[[[[4-amino-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

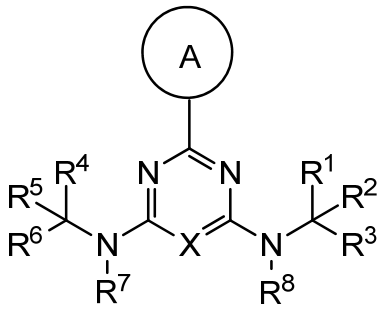
(40) [[4-[[[[4-[bis(hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil](hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

(41) éster etílico de ácido 5-[4,6-bis(dietilamino)-1,3,5-triazin-2-il]- 2H-tetrazol-2-acético,

(42) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetil-6-(2*H*-tetrazol-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina, y

(43) *N*,*N*'-[6-[4-(acetilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis-acetamida.

Se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I), en donde:

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

X es N o CH;

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cualquier porción alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada una independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_4)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-Q, -

$C(O)N(R^6)$-(alquileno C_1-C_6)-C(O)- (alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -C(O)$N(R^6)$-(alquileno C_1-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)$N(R^6)$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)$N(R^6)$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)$C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)$C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)$-C(O)-$N(R^6)$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$ o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) cuando X es N y A es fenilo opcionalmente sustituido, entonces (a) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es 4-[[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]amino] y (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos NHEt, NH(n-propilo), NH(n-butilo), NH(n-docecilo), NH-[(4-metoxifenil)metilo], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$fenilo, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$fenilo, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ o $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) cuando X es CH o C-Cl y A es fenilo opcionalmente

sustituido por F, Cl o SO_2CH_3, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)CH_2C(O)NH$-i-propilo, $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OSO_3H$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O$-fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$,$N(CH_2CH_3)_2$, NH-i-propilo, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$ o $NHCH_2$-fenilo;

(iii) cuando X es CH y A es piridilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2$-fenilo, $NHCH_2$-(2,4-difluorofenilo), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$-t-butilo, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$-fenilo, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iv) cuando X es CH y A es 1-imidazolilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolilo opcionalmente sustituido o 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-cloro-fenilo) o $NHCH_2CH_2OH$;

(v) cuando X es N y A es un piridilo opcionalmente sustituido, entonces (A) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHC(O)-[2-cloro-4-(metilsulfonilo)], (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-ciclohexilo, $NHCH_2$-fenilo, NHC(O)fenilo, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$,

$NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ y NHC(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido y (C) cuando $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ es $NHC(CH_3)_3$, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$-fenilo o $NH\text{-}CH_2CH_3$;

(vi) cuando X es N y A es un heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propilo, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ y $NHC(O)CH_3$;

(vii) el compuesto no se selecciona del grupo:

(1) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(2) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(3) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(3-nitrofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(4) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(4-fluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(5) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(6) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(4-t-butil-fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(7) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(2-tienil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(8) N-(2-aminofenil)-4-[[[4-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]-benzamida,

(9) 2-cloro-N-[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(metilsulfonil)-benzamida,

(10) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(11) 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acetamida,

(12) N^2-ciclopropil-N^4-etil-6-[3-[(fenilmetil)tio]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(13) éster metílico de ácido 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acético,

(14) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-(2,4,6-trimetilfenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(15) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(16) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(17) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-(4-clorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(18) N-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil] metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(19) N^2-ciclopropil-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N^4-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(20) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(4-metoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(21) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(22) N^2,N^4-diciclohexil-6-[5-(metiltio)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(23) N^2,N^4-diciclohexil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(24) 1,1'-[(6-fenil-s-triazina-2,4-diil)diimino]bis[dodecahidro-antraquinona],

(25) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(iminometileno)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(26) N-[4-[(4-aminobutil)amino]-6-[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil] amino]-2-metilfenil]-1,3,5-triazin-2-il]-glicina,

(27) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(3- fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(28) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(4- fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(29) 6-(4-aminopiridin-3-il)-N^2-bencil-N^4-(terc-butil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(30) N^2,N^4-bis(ciclohexilmetil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(31) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-

hidroxifenil]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis(imino- 3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(32) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(imino-3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(33) N-[6-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-2-(2-piridinil)-4-pirimidinil]-β alanina,

(34) N^4-ciclopentil-2-fenil-N^6-(fenilmetil)-4,6-pirimidinadiamina,

(35) 2-[[6-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-2-fenil-4-pirimidinil]amino]-etanol,

(36) N^2-isopropil-6-fenil-N4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(37) 2-cloro-4-(metilsulfonil)-*N*-[4-[(fenilmetil)amino]-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida,

(38) *N*-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil]metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(39) [[4-[[[[4-amino-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

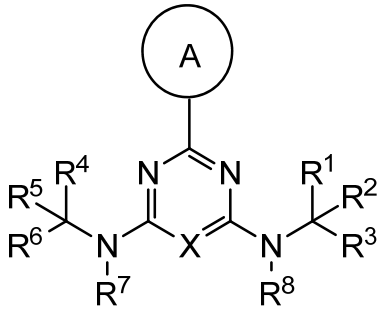
(40) [[4-[[[[4-[bis(hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil](hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

(41) éster etílico de ácido 5-[4,6-bis(dietilamino)-1,3,5-triazin-2-il]- 2H-tetrazol-2-acético,

(42) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetil-6-(2*H*-tetrazol-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina, y

(43) *N*,*N*'-[6-[4-(acetilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis-acetamida.

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



(I), en donde:

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

X es N o CH;

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-

CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)$-(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)(R^6)$, -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)$-$S(O)_{1-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)$-$S(O)_{1-2}$-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-$S(O)_{1-2}$-$N(R^6)(R^6)$, -(alquileno C_1-C_4)-$S(O)_{1-2}$-$N(R^6)$-(alquileno C_1-C_6)-Q, -$C(O)N(R^6)$-(alquileno C_1-C_6)-C(O)- (alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -$C(O)N(R^6)$-(alquileno C_1-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-$C(O)N(R^6)$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-$C(O)N(R^6)$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)C(O)$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)C(O)$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)$-C(O)-$N(R^6)$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$ o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) cuando X es N y A es fenilo opcionalmente

sustituido, entonces (a) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, 4-[[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]amino] y (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos NHEt, NH(n-propilo), NH(n-butilo), NH(n-docecilo), NH-[(4-metoxifenil)metilo], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$fenilo, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$fenilo, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ o $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) cuando X es CH o C-Cl y A es fenilo opcionalmente sustituido por F, Cl o SO_2CH_3, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)CH_2C(O)$NH-i-propilo, $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OSO_3H$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O$-fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$,$N(CH_2CH_3)_2$, NH-i-propilo, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$ o $NHCH_2$-fenilo;

(iii) cuando X es CH y A es piridilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2$-fenilo, $NHCH_2$-(2,4-difluorofenilo), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$-t-butilo, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$-fenilo, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iv) cuando X es CH y A es 1-imidazolilo opcionalmente

sustituido, 1-pirrolilo opcionalmente sustituido o 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-cloro-fenilo) o $NHCH_2CH_2OH$;

(v) cuando X es N y A es un piridilo opcionalmente sustituido, entonces (A) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHC(O)-[2-cloro-4-(metilsulfonilo)],$N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ o $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-ciclohexilo, $NHCH_2$-fenilo, NHC(O)fenilo, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ y NHC(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido y (C) cuando $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ es $NHC(CH_3)_3$, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$-fenilo o NH-CH_2CH_3;

(vi) cuando X es N y A es un heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propilo, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ y $NHC(O)CH_3$;

(vii) cuando X es CH y A es 2-piridinilo insustituido, entonces el anillo formado por R^4 y R^5 no es 5-metil-1H-pirazol-3-ilo,

(viii) cuando A es 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$

es $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, NHAc, NHisopropilo, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ o $N(CH_2CH_3)_2$,

(ix) cuando X es N y A es fenilo, tienilo o piridinilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHciclohexilC(O)$NHCH_2$R, en donde R es fenilo o piridinilo que está sustituido por uno o más de OCF_3, OCH_3, cloro o CF_3,

(x) cuando X es N, A es un fenilo opcionalmente sustituido y R^4 y R^5 forman un fenilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$(4-fluorofenilo), $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$fenilo) o $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ o $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, en donde R es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido,

(xi) cuando X es N, A es un oxadiazol sustituido por un piridinilo opcionalmente sustituido, entonces R^4 y R^5 no forman un fenilo opcionalmente sustituido,

(xii) cuando A es 1-pirazolilo sustituido, entonces (A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(CH_3)_3$ y (B) A no es sustituido por N=N-R, en donde R es un anillo,

(xiii) el anillo A no es un triazolilo opcionalmente sustituido, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo,

(xix) cuando R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un ciclohexilo insustituido y R^4 y R^5 opcionalmente se

toman juntos para formar un ciclohexilo insustituido, entonces A no es un 1-pirazolilo disustituido o un fenilo insustituido; y

(xx) el compuesto no se selecciona del grupo:

(1) N-(2-aminofenil)-4-[[[4-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]-benzamida,

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

(3) 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acetamida,

(4) N^2-ciclopropil-N^4-etil-6-[3-[(fenilmetil)tio]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(5) éster metílico de ácido 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acético,

(6) N-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil] metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(7) N^2-ciclopropil-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N^4-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(8) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(4-metoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(9) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(10) N^2,N^4-diciclohexil-6-[5-(metiltio)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(11) N^2,N^4-diciclohexil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(12) 1,1'-[(6-fenil-s-triazina-2,4-diil)diimino]bis[dodecahidro-antraquinona],

(13) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(iminometileno)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(14) N-[4-[(4-aminobutil)amino]-6-[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil] amino]-2-metilfenil]-1,3,5-triazin-2-il]-glicina,

(15) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(3- fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(16) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(4- fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(17) 6-(4-aminopiridin-3-il)-N^2-bencil-N^4-(terc-butil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(18) N^2,N^4-bis(ciclohexilmetil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(19) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis(imino- 3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(20) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(imino-3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(21) N-[6-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-2-(2-piridinil)-4-pirimidinil]-β alanina,

(22) N^4-ciclopentil-2-fenil-N^6-(fenilmetil)-4,6-pirimidinadiamina,

(23) 2-[[6-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-2-fenil-4-pirimidinil]amino]-etanol,

(24) N^2-isopropil-6-fenil-N4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(25) 2-cloro-4-(metilsulfonil)-*N*-[4-[(fenilmetil)amino]-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida,

(26) *N*-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil]metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(27) [[4-[[[[[4-amino-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

(28) [[4-[[[[[4-[bis(hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil](hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

(29) éster etílico de ácido 5-[4,6-bis(dietilamino)-1,3,5-triazin-2-il]- 2H-tetrazol-2-acético,

(30) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetil-6-(2*H*-tetrazol-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(31) *N*,*N*'-[6-[4-(acetilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis-acetamida,

(32) N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-[[4-(dimetilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-1,3,4-Oxadiazol-2-carboxamida,

(33) N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-piridinil)-N6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,6-Pirimidinadiamina,

(34) 6-(4-clorofenil)-N2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N4-[3-(dietilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(35) 6-(4-clorofenil)-N2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N4-[3-(dimetilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(36) N2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-6-(4-clorofenil)-N4-[3-(dietilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(37) N2,N4-bis[(4-metoxifenil)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(38) N,N''-(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis[N'-(2-cloroetil)-Urea,

(39) N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N'-[4-metil-3-[[4-fenil-6-(propilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]fenil]-urea,

(40) N-[4-[[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-2-

metilfenil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-glicina,

(41) N-[4-[[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-2-metilfenil]amino]-6-(5-tiazolil)-1,3,5-triazin-2-il]-L-Valina,

(42) s-Triazina, 2-fenil-4,6-bis[[6-[[4-fenil-6-[[6-[[4-fenil-6-(triclorometil)-s-triazin-2-il]amino]hexil]amino]-s-triazin-2-il]amino]hexil]amino]-,

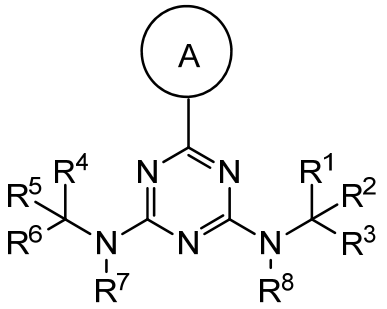
(43) α,α'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis[imino(1,1,2,2-tetrafluoro-3-oxo-3,1-propanodiil)]]bis[ω-[tetrafluoro(trifluorometil)etoxi]-Poli[oxi[trifluoro(trifluorometil)-1,2-etanodiil]],

(44) α-[[4-[[(3-clorofenil)metil]amino]-6-(1H-imidazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-, (αR)-Ciclohexanopropanamida,

(45)6-(1H-imidazol-1-il)-N2,N4-bis(1-metiletil)-1,3,5-Triazina-2,4-diamina, y

(46) N2,N4-bis(1-metilpropil)-6-fenil-1,3,5-Triazina-2,4-diamina.

También se proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ia), en donde:

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

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cualquier porción alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada una independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_4)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-Q, -C(O)N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-C(O)- (alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6),

-(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-S(O)$_{0-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-S(O)$_{0-2}$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) cuando A es fenilo opcionalmente sustituido, entonces (a) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es 4-[[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]amino] y (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos NHEt, NH(n-propilo), NH(n-butilo), NH(n-docecilo), NH-[(4-metoxifenil)metilo], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$fenilo, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$fenilo, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ o $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) cuando X es N y A es un piridilo opcionalmente sustituido, entonces (A) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHC(O)-[2-cloro-4-(metilsulfonilo)], (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos

$NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-ciclohexilo, $NHCH_2$-fenilo, NHC(O)fenilo, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ y NHC(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido y (C) cuando $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ es $NHC(CH_3)_3$, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$-fenilo o $NH-CH_2CH_3$;

(iii) cuando X es N y A es un heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propilo, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ y $NHC(O)CH_3$; y

(iv) el compuesto no se selecciona del grupo:

(1) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(2) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(3) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(3-nitrofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(4) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(4-fluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(5) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(6) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(4-t-butil-fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(7) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopentil-6-(2-tienil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(8) N-(2-aminofenil)-4-[[[4-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]-benzamida,

(9) 2-cloro-N-[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(metilsulfonil)-benzamida,

(10) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(11) 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acetamida,

(12) N^2-ciclopropil-N^4-etil-6-[3-[(fenilmetil)tio]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(13) éster metílico de ácido 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acético,

(14) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-(2,4,6-trimetilfenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(15) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(16) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(17) N^2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N^4-ciclopropil-6-(4-clorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(18) N-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil] metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(19) N^2-ciclopropil-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N^4-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(20) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(4-metoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(21) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(22) N^2,N^4-diciclohexil-6-[5-(metiltio)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(23) N^2,N^4-diciclohexil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(24) 1,1'-[(6-fenil-s-triazina-2,4-diil)diimino]bis[dodecahidro-antraquinona],

(25) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(iminometileno)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(26) N-[4-[(4-aminobutil)amino]-6-[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil] amino]-2-metilfenil]-1,3,5-triazin-2-il]-glicina,

(27) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(3-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(28) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(4-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(29) 6-(4-aminopiridin-3-il)-N^2-bencil-N^4-(terc-butil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(30) N^2,N^4-bis(ciclohexilmetil)-6-fenil-1,3,5-triazina-

2,4-diamina,

(31) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis(imino-3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(32) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(imino-3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(33) N^2-isopropil-6-fenil-N4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(34) 2-cloro-4-(metilsulfonil)-*N*-[4-[(fenilmetil)amino]-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida,

(35) *N*-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil]metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(36) [[4-[[[[4-amino-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

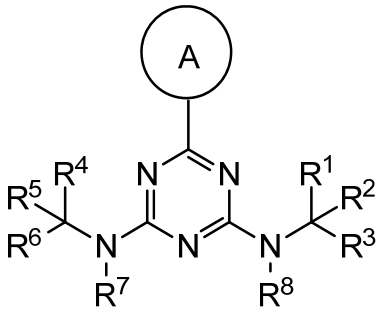
(37) [[4-[[[[4-[bis(hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil](hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

(38) éster etílico de ácido 5-[4,6-bis(dietilamino)-1,3,5-triazin-2-il]- 2H-tetrazol-2-acético,

(39) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetil-6-(2*H*-tetrazol-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina, y

(40) *N*,*N*'-[6-[4-(acetilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis-acetamida.

También se proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ia), en donde:

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

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6),

-(alquileno C_1-C_4)-$S(O)_{1-2}$-$N(R^6)$-(alquileno C_1-C_6)-Q, -$C(O)N(R^6)$-(alquileno C_1-C_6)-C(O)- (alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -$C(O)N(R^6)$-(alquileno C_1-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-$C(O)N(R^6)$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-$C(O)N(R^6)$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)C(O)$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)C(O)$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-$N(R^6)$-$C(O)$-$N(R^6)$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$ o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) cuando A es fenilo opcionalmente sustituido, entonces (a) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ o 4-[[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]amino] y (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos NHEt, NH(n-propilo), NH(n-butilo), NH(n-docecilo), NH-[(4-metoxifenil)metilo], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$,

$NHCH_2CH_2OC(O)$fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$fenilo, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$fenilo, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ o $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) cuando A es un piridilo opcionalmente sustituido, entonces (A) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHC(O)$-[2-cloro-4-(metilsulfonilo)],$N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ o $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-ciclohexilo, $NHCH_2$-fenilo, $NHC(O)$fenilo, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ y $NHC(O)NH$-fenilo opcionalmente sustituido y (C) cuando $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ es $NHC(CH_3)_3$, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$-fenilo o NH-CH_2CH_3;

(iii) cuando A es un heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propilo, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ y $NHC(O)CH_3$;

(iv) cuando A es 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, NHAc, NHisopropilo, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ o $N(CH_2CH_3)_2$,

(v) cuando A es fenilo, tienilo o piridinilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHciclohexilC(O)NHCH_2R$, en donde R es

fenilo o piridinilo que está sustituido por uno o más de OCF_3, OCH_3, cloro o CF_3,

(vi) cuando A es un fenilo opcionalmente sustituido y R^4 y R^5 forman un fenilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$(4-fluorofenilo), $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$fenilo) o $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ o $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, en donde R es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido,

(vii) cuando A es un oxadiazol sustituido por un piridinilo opcionalmente sustituido, entonces R^4 y R^5 no forman un fenilo opcionalmente sustituido,

(viii) cuando A es 1-pirazolilo sustituido, entonces (A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(CH_3)_3$ y (B) A no es sustituido por N=N-R, en donde R es un anillo,

(ix) el anillo A no es un triazolilo opcionalmente sustituido, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo,

(x) cuando R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un ciclohexilo insustituido y R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un ciclohexilo insustituido, entonces A no es un 1-pirazolilo disustituido o un fenilo insustituido;

(xi) el compuesto no se selecciona del grupo:

(1) N-(2-aminofenil)-4-[[[4-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]-benzamida,

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

(3) 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acetamida,

(4) N^2-ciclopropil-N^4-etil-6-[3-[(fenilmetil)tio]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(5) éster metílico de ácido 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acético,

(6) N-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil] metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(7) N^2-ciclopropil-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N^4-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(8) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(4-metoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(9) N^2,N^4-diciclohexil-6-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(10) N^2,N^4-diciclohexil-6-[5-(metiltio)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(11) N^2,N^4-diciclohexil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(12) 1,1'-[(6-fenil-s-triazina-2,4-diil)diimino]bis[dodecahidro-antraquinona],

(13) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(iminometileno)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(14) N-[4-[(4-aminobutil)amino]-6-[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil] amino]-2-metilfenil]-1,3,5-triazin-2-il]-glicina,

(15) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(3-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(16) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(4-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(17) 6-(4-aminopiridin-3-il)-N^2-bencil-N^4-(terc-butil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(18) N^2,N^4-bis(ciclohexilmetil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(19) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis(imino-3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(20) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(imino-3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(21) N^2-isopropil-6-fenil-N4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(22) 2-cloro-4-(metilsulfonil)-*N*-[4-[(fenilmetil)amino]-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida,

(23) *N*-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil]metil]-4-fluoro-

bencenosulfonamida,

(24) [[4-[[[[[4-amino-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

(25) [[4-[[[[[4-[bis(hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil](hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

(26) éster etílico de ácido 5-[4,6-bis(dietilamino)-1,3,5-triazin-2-il]- 2H-tetrazol-2-acético,

(27) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetil-6-(2*H*-tetrazol-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(28) *N*,*N*'-[6-[4-(acetilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis-acetamida,

(29) N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-[[4-(dimetilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-1,3,4-Oxadiazol-2-carboxamida,

(30) 6-(4-clorofenil)-N2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N4-[3-(dietilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(31) 6-(4-clorofenil)-N2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N4-[3-(dimetilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(32) N2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-6-(4-clorofenil)-

N4-[3-(dietilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(33) N2,N4-bis[(4-metoxifenil)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(34) N,N''-(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis[N'-(2-cloroetil)-Urea,

(35) N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N'-[4-metil-3-[[4-fenil-6-(propilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]fenil]-urea,

(36) N-[4-[[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-2-metilfenil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-glicina,

(37) N-[4-[[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-2-metilfenil]amino]-6-(5-tiazolil)-1,3,5-triazin-2-il]-L-Valina,

(38) s-Triazina, 2-fenil-4,6-bis[[6-[[4-fenil-6-[[6-[[4-fenil-6-(triclorometil)-s-triazin-2-il]amino]hexil]amino]-s-triazin-2-il]amino]hexil]amino]-,

(39) α,α'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis[imino(1,1,2,2-tetrafluoro-3-oxo-3,1-propanodiil)]]bis[ω-[tetrafluoro(trifluorometil)etoxi]-Poli[oxi[trifluoro(trifluorometil)-1,2-etanodiil]],

(40) α-[[4-[[(3-clorofenil)metil]amino]-6-(1H-imidazol-

1-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-, (αR)-Ciclohexanopropanamida,

(41) *N*,*N*'-[6-[4-(acetilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis-acetamida,

(42)6-(1H-imidazol-1-il)-N2,N4-bis(1-metiletil)-1,3,5-Triazina-2,4-diamina, y

(43) N2,N4-bis(1-metilpropil)-6-fenil-1,3,5-Triazina-2,4-diamina.

En algunas realizaciones, R^1 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,$-CH_2OH$, $-CH(-CH_3)OH$,$-C(-CH_3)_{-2}OH$, CF_3, CN, o R^1 y R^3 se toman juntos para formar =O; o R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O).

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman juntos para formar carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, por ejemplo, fluoro, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, -CN, =O, -OH y -C(O)alquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, por ejemplo, fluoro, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, -CN, =O, -OH, arilo,

heteroaril-SO_2alquilo C_1-C_4, -CO_2alquilo C_1-C_4, -C(O)arilo y -C(O)alquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones R^1 y R^2 se toman juntos para formar un carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por arilo o heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por hasta 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, -CN y –OH. En algunas realizaciones R^1 y R^2 se toman juntos para formar un carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por fenilo, piridinilo o pirimidinilo, que está opcionalmente sustituido por hasta 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, -CN y –OH.

En algunas realizaciones, R^4 y R^5 se toman juntos para formar carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, por ejemplo, fluoro, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, -CN, =O, -OH y -C(O)alquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, R^4 y R^5 se toman juntos para formar un carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, por ejemplo, fluoro, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, -CN, =O, -OH, arilo,

heteroarilo -SO_2alquilo C_1-C_4, -CO_2alquilo C_1-C_4, -C(O)arilo y -C(O)alquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones R^1 y R^2 se toman juntos para formar un carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por arilo o heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por hasta 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, -CN y –OH. En algunas realizaciones R^1 y R^2 se toman juntos para formar un carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por fenilo, piridinilo o pirimidinilo, que está opcionalmente sustituido por hasta 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, -CN y –OH.

En algunas realizaciones, cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6),

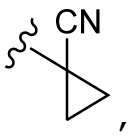
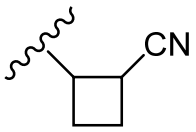
-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6) y -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde Q está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, =O, -C(O)-alquilo C_1-C_4, -CN y halo.

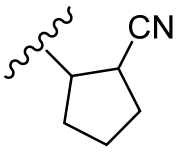
En algunas realizaciones, cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido por halo, por ejemplo, fluoro o -OH;-(alquileno C0-C4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquileno C0-C2)-N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2,-(alquileno C0-C2)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6) y -O-(alquileno C0-C2)-Q, en donde Q está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, =O, -C(O)-alquilo C_1-C_4, -CN y halo. En un aspecto de estas realizaciones, Q se selecciona de piridinilo, tetrahidrofuranilo, ciclobutilo, ciclopropilo, fenilo, pirazolilo, morfolinilo y oxetanilo, en donde Q está opcionalmente sustituido por hasta 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, =O, fluoro, cloro y bromo. En otro aspecto de estas realizaciones, Q se selecciona de piridinilo, tetrahidrofuranilo, ciclobutilo, ciclopropilo, fenilo, pirazolilo, morfolinilo y oxetanilo, en donde Q está opcionalmente sustituido por hasta 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de $-CH_3$ y =O.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman juntos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxetanilo,

biciclo[2.2.1]heptanilo, oxobiciclo[3.1.0]hexanilo, azetidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hasta 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, -OH, -C(O)CH_3, fluoro y cloro.

En algunas realizaciones, R^4 y R^5 se toman juntos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxetanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, oxobiciclo[3.1.0]hexanilo, o azetidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hasta 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, -OH, -C(O)CH_3, fluoro y cloro. En algunas realizaciones, R^4 y R^5 se toman juntos para formar fenilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo o isotiazolilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hasta 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo,-OH, -C(O)CH_3, en donde cualquier resto alquilo, cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido por fluoro, cloro, -OH, -NH_2 o –CN. En algunas

realizaciones el cicloalquilo C_3-C_6 es  , 

o  .

En algunas realizaciones, R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$; y cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6) y -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), en donde: cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$ o halo; y

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H; o R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de

carbono al que están unidos para formar C(=O); o R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido; o R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, en donde, cuando A es un fenilo, 2-pirrolilo o 1-imidazolilo opcionalmente sustituido entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ no es igual a $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ y el compuesto no es 2-(1,2-dibromoetil)-4-fenil-6-(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridecafluorohexil)-1,3,5-Triazina.

En algunas realizaciones, el anillo A es un arilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el anillo A es un arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros sustituido, que está sustituido por hasta dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -hidroxialquilo C_1-C_4, -NH-$S(O)_2$-(alquilo C_1-C_4), -$S(O)_2$NH(alquilo C_1-C_4), -CN, -$S(O)_2$-(alquilo C_1-C_4), alcoxi C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4), -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)-N(alquilo C_1-$C_4)_2$, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), azetidinilo, fenilo y

ciclopropilo opcionalmente sustituido por OH. En algunas realizaciones, el anillo A es un arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros sustituido, que está sustituido por hasta dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, cloro, CF_3, CF_2, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, -CN, $-NH_2$. En algunas realizaciones, el anillo A es un arilo monocíclico de 6 miembros sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 5-6 miembros sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros sustituido.

En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido por hasta dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -hidroxialquilo C_1-C_4, $-NH-S(O)_2$-(alquilo C_1-C_4), $-S(O)_2NH$(alquilo C_1-C_4), -CN, $-S(O)_2$-(alquilo C_1-C_4), alcoxi C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4), -OH, $-OCF_3$, -CN, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)-N(alquilo C_1-$C_4)_2$ y ciclopropilo opcionalmente sustituido por OH.

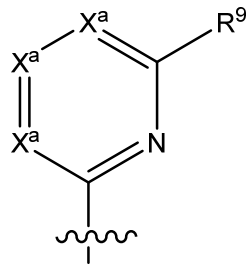
En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de fenilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo,tiazolilo, tiadiazolilo e isotiazolilo, en donde

el anillo A está opcionalmente sustituido por hasta dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -hidroxialquilo C_1-C_4, -NH-$S(O)_2$-(alquilo C_1-C_4), -$S(O)_2$NH(alquilo C_1-C_4), -CN, -$S(O)_2$-(alquilo C_1-C_4), alcoxi C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4), -OH, -CN y -NH_2.

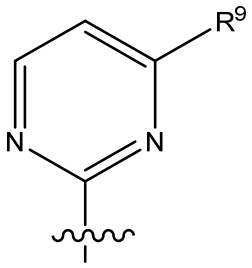
En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido por halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -O-haloalquilo C_1-C_4, -OH, -CN y -NH_2; R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4; y R^2 y R^5 son cada uno independientemente -(alquileno C_0-C_6)-Q; o R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; o R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido por halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -O-haloalquilo C_1-C_4, -OH, -CN y -NH_2; R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4; y R^2 y R^5 son cada uno independientemente -(alquileno C_0-C_6)-Q; o R^1 y R^2

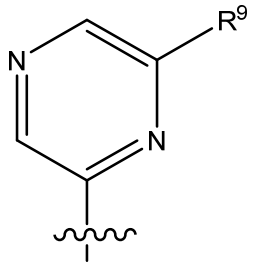
opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido; o R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.



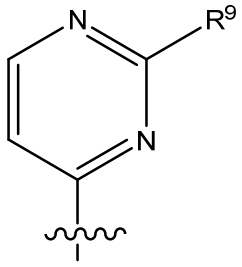
En algunas realizaciones, el anillo A es: , en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4; cada X^a es independientemente N o C-R^{9a}, siempre que cuando un X^a es N, entonces los otros dos X^a son ambos C-R^{9a}; y R^{9a} se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4.



En algunas realizaciones, el anillo A es: , en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es:

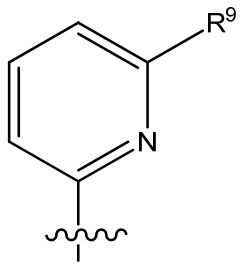


, en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es:

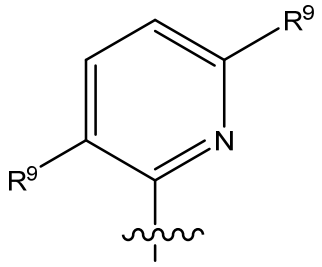


, en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4.

En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo opcionalmente sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es piridin-2-ilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, $-CHF_2$ y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es:

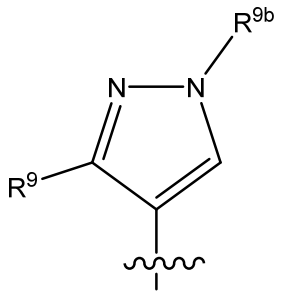


, en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es:

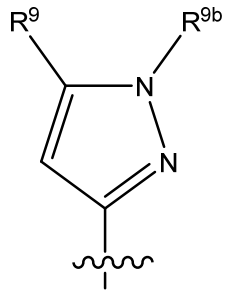


, en donde cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, R^9 es cloro o fluoro. En algunas realizaciones, R^9 es $-CHF_2$ o CF_3. En algunas realizaciones, R^9 es CF_3 o cloro. En algunas realizaciones, R^9 es CF_3.

En algunas realizaciones, el anillo A es:

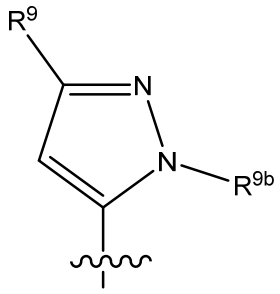


, en donde R^{9b} se selecciona de hidrógeno y -alquilo C_1-C_4 y en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4.



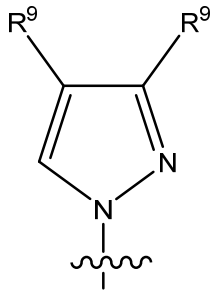
En algunas realizaciones, el anillo A es: , en donde R^{9b} se selecciona de hidrógeno y -alquilo C_1-C_4 y en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4.

En algunas realizaciones, el anillo A es:

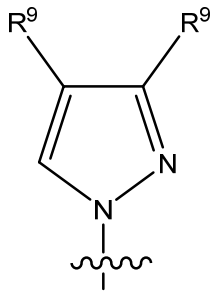


, en donde R^{9b} se selecciona de hidrógeno y -alquilo C_1-C_4 y en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4.

En algunas realizaciones, el anillo A es:

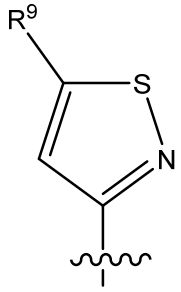


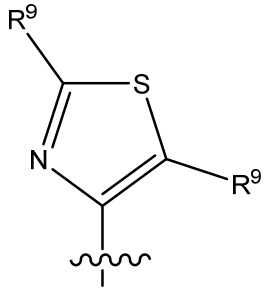
, en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo opcionalmente sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es 1H-pirazol-1-ilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, $-CHF_2$ y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es:

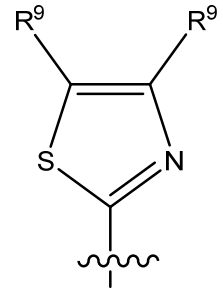


,

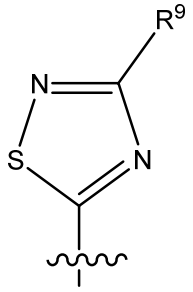
en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, R^9 es cloro o fluoro. En algunas realizaciones, R^9 es $-CHF_2$ o CF_3. En algunas realizaciones, R^9 es CF_3 o cloro. En algunas realizaciones, R^9 es CF_3.

En algunas realizaciones, el anillo A es:  , en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4.

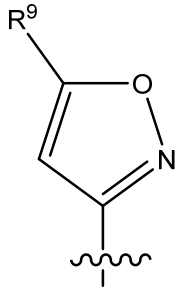
En algunas realizaciones, el anillo A es:  , en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4.



En algunas realizaciones, el anillo A es: , en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4.

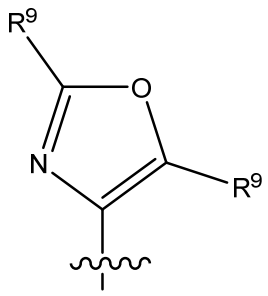


En algunas realizaciones, el anillo A es: , en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4.



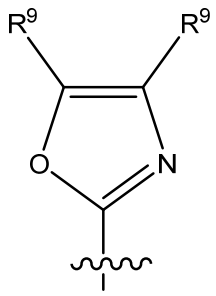
En algunas realizaciones, el anillo A es: , en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4.

En algunas realizaciones, el anillo A es:



, en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4.

En algunas realizaciones, el anillo A es:



, en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4.

En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, $-CHF_2$ y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazinilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazinilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazinilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por

ejemplo, $-CHF_2$ y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, $-CHF_2$ y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, $-CHF_2$ y CF_3.

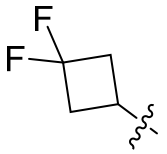
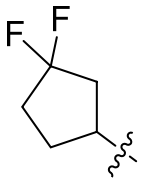
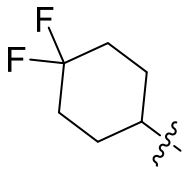
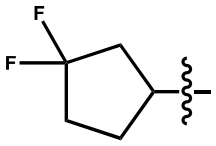
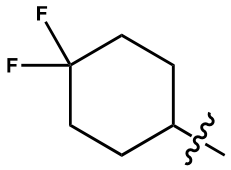
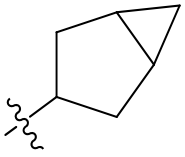
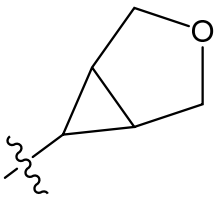
En algunas realizaciones, R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4; y R^2 y R^5 son cada uno independientemente -(alquileno C_0-C_6)-Q. En algunas realizaciones, R^1 y R^4 son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, R^3 y R^6 son cada uno alquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, R^3 y R^6 son cada uno haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Q es carbociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Q es ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Q es ciclopropilo

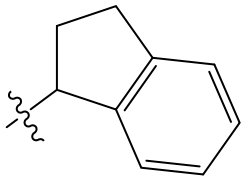
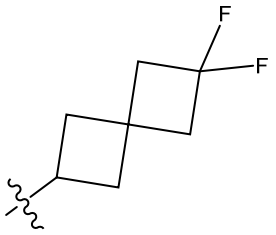
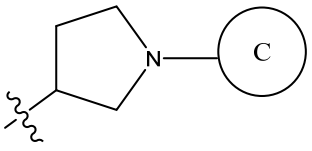
insustituido. En algunas realizaciones, R^2 y R^5 son cada uno independientemente ciclopropilo insustituido. En algunas realizaciones, R^1 y R^4 son cada uno hidrógeno, R^3 y R^6 son cada uno $-CH_3$ y R^2 y R^5 son cada uno ciclopropilo insustituido. En algunas realizaciones, R^2 es -(alquileno C_0-C_6)-ciclopropilo y R^5 es -(alquileno C_0-C_6)-arilo, por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es ciclopropilo y R^5 es fenilo sustituido por halo, por ejemplo, fluoro.

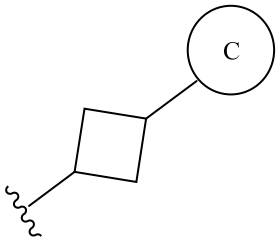
En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, $-CHF_2$ y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazinilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazinilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazinilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, $-CHF_2$ y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas

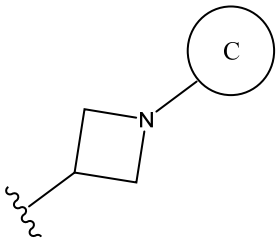
realizaciones, el anillo A es pirimidinilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, -CHF_2 y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, -CHF_2 y CF_3.

En algunas realizaciones, R^3 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4; R^1 y R^2 se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido; y R^4 y R^5 se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 y R^5 se toman juntos para formar un ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 y R^5 se toman juntos para formar un ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno

sustituido por uno o más halo, por ejemplo, fluoro; y R^4 y R^5 se toman juntos para formar un ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno sustituido por uno o más halo, por ejemplo, fluoro. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un biciclo[3.1.0]hexanilo; y R^4 y R^5 se toman juntos para formar un biciclo[3.1.0]hexanilo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 tomados juntos y R^4 y R^5 tomados juntos forman:  ,  o  . En algunas realizaciones, R^1 y R^2 tomados juntos y R^4 y R^5 tomados juntos forman:  o  . En algunas realizaciones, R^1 y R^2 tomados juntos y R^4 y R^5 tomados juntos forman:  . En algunas realizaciones, R^1 y R^2 tomados juntos y R^4 y R^5 tomados juntos forman:  . En algunas realizaciones, R^1 y R^2 tomados juntos y R^4 y R^5

tomados juntos forman:  , que está opcionalmente sustituido por ciano o halo, por ejemplo fluoro, cloro o bromo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 tomados juntos y R^4 y R^5 tomados juntos forman:  . En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno sustituido por uno o más arilo monocíclico de 6 miembros, por ejemplo, fenilo, que está opcionalmente sustituido por halo, por ejemplo fluoro, cloro o bromo; y R^4 y R^5 se toman juntos para formar un ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno sustituido por uno o más arilo monocíclico de 6 miembros, por ejemplo, fenilo, que está opcionalmente sustituido por halo, por ejemplo fluoro, cloro o bromo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 o R^4 y R^5 se toman juntos forman:  , en donde el Anillo C es fenilo, piridilo o pirimidinilo, que está opcionalmente sustituido por ciano o halo, por ejemplo fluoro, cloro o bromo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 o R^4

y R^5 se toman juntos forman: 

, en donde el Anillo C es fenilo, piridilo o pirimidinilo, que está opcionalmente sustituido por ciano o halo, por ejemplo fluoro, cloro o bromo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 o R^4 y R^5 se toman juntos forman: 

, en donde el Anillo C es fenilo, piridilo o pirimidinilo, que está opcionalmente sustituido por ciano o halo, por ejemplo fluoro, cloro o bromo.

En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, $-CHF_2$ y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazinilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazinilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el

anillo A es pirazinilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, -CHF_2 y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, -CHF_2 y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, -CHF_2 y CF_3.

En algunas realizaciones, R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y -CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, -NH_2, -CN, -O-alquilo C_1-C_4; y R^2 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de -(alquilo C_1-C_6) y -(alquileno C_0-C_6)-Q. En algunas realizaciones, R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y -CN; y R^2 y R^5 son cada uno independientemente -(alquilo C_1-C_6) y -(alquileno C_0-C_6)-Q. En algunas realizaciones, R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno,

alquilo C_1-C_4 y -CN; R^2 es -(alquilo C_1-C_6); y R^5 es -(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde Q es carbociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Q es carbociclilo insustituido. En algunas realizaciones, Q es ciclopropilo.

En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, -CHF_2 y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazinilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazinilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazinilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, -CHF_2 y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, -CHF_2 y CF_3. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo opcionalmente sustituido por halo o -haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo sustituido por halo, por ejemplo, cloro o fluoro. En algunas realizaciones, el

anillo A es pirazolilo sustituido por -haloalquilo C_1-C_4, por ejemplo, $-CHF_2$ y CF_3.

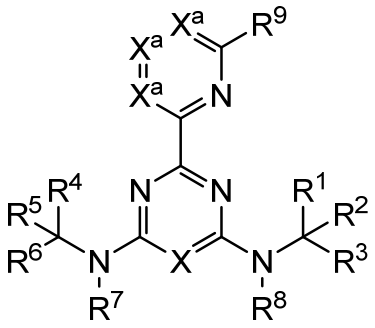
En algunas realizaciones, R^1, R^3 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$; R^2 es -(alquileno C_0-C_6)-Q; y R^4 y R^5 tomados juntos forman un carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o opcionalmente sustituido heteroarilo. En algunas realizaciones, R^4 y R^5 tomados juntos forman un carbociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el carbociclilo se selecciona de ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituido por -OH, -O(alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$ o halo. En algunas realizaciones, R^4 y R^5 tomados juntos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido por -OH, -O(alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$ o halo. En algunas realizaciones, R^4 y R^5 tomados juntos forman un tetrahidrofurano opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1, R^3 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4; R^2 es -(alquileno C_0-C_6)-Q; y R^5 es alquilo C_1-C_4. En algunas

realizaciones, R^1, R^3 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, o carbociclilo, en donde cualquier porción alquilo o carbociclilo de R^1, R^3 y R^6 se sustituye cada una independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, $-SO_2$-alquilo C_1-C_4, $-C(O)NH_2$, $-O-R^{12}$, $-CO_2R^{12}$ o $-C(O)R^{12}$, en donde R^{12} es morfolino, piperidinilo, fenilo, piridilo o pirimidinilo. En algunas realizaciones, R^1, R^3 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, $-O-R^{12}$, en donde R^{12} es fenilo, piridilo o pirimidinilo; R^2 es -(alquileno C_0-C_6)-Q; y R^5 es alquilo C_1-C_4.

En algunas realizaciones, R^7 es H. En algunas realizaciones, R^8 es H. En algunas realizaciones, ambos R^7 y R^8 son H.

En algunas realizaciones, anillo A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 se seleccionan de cualquiera de las realizaciones precedentes.

También se proporciona un compuesto de fórmula B, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(B), en donde:

X es N, CH o C-halo;

X^a es N o C-R^{9a}, siempre que cuando un X^a es N, entonces los otros dos X^a son ambos C-R^{9a};

R^9 es halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -hidroxialquilo C_1-C_4, -NH-S(O)$_2$-(alquilo C_1-C_4), -S(O)$_2$NH(alquilo C_1-C_4), -CN, -S(O)$_2$-(alquilo C_1-C_4), alcoxi C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)-N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), arilo y ciclopropilo opcionalmente sustituido por OH;

cada R^{9a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -hidroxialquilo C_1-C_4, -NH-S(O)$_2$-(alquilo C_1-C_4), -S(O)$_2$NH(alquilo C_1-C_4), -CN, -S(O)$_2$-(alquilo C_1-C_4), alcoxi C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)-N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), arilo y ciclopropilo opcionalmente sustituido por OH;

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-Q,-(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), y-(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

en donde el compuesto no se selecciona del grupo:

(1) 4,6-Pirimidinadiamina, 2-(6-metil-2-piridinil)-N4,N6-dipropil-;

(2) 4,6-Pirimidinadiamina, N4-etil-2-(6-metil-2-piridinil)-N6-propil-;

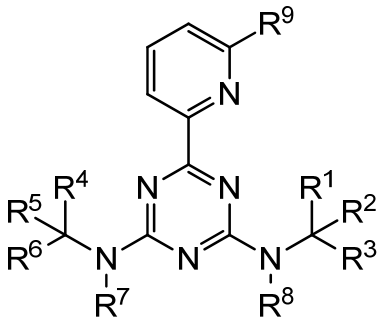
(3) 4,6-Pirimidinadiamina, N4,N4-dietil-2-(6-metil-2-piridinil)-N6-propil-;

(4) [2,4'-Bipirimidina]-2',4,6-triamina, N6-[2-(dimetilamino)etil]-N2',N2',N4,N4-tetrametil-; o

(5) [2,4'-Bipirimidina]-2',4,6-triamina, N6-[2-(dimetilamino)etil]-N2',N2',N4,N4-tetrametil-, fosfato.

En algunas realizaciones, X es N y R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

También se proporciona un compuesto de Fórmula Ib, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ib), en donde:

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6;

R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHC(O)-[2-cloro-4-(metilsulfonil)] o $N(CH_3)_2$,

(ii) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-ciclohexilo, $NHCH_2$-fenilo, NHC(O)fenilo, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ y NHC(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido y

(iii) cuando $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ es $NHC(CH_3)_3$, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$-fenilo o $NH-CH_2CH_3$; y

en donde el compuesto no es:

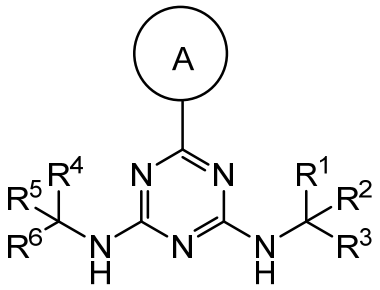
(1) 2-cloro-N-[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(metilsulfonil)-benzamida,

(2) N-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil] metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(3) 2-cloro-4-(metilsulfonil)-*N*-[4-[(fenilmetil)amino]-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida, o

(4) *N*-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil]metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida.

También se proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ig), en donde:

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

R^3 y R^6 son ambos hidrógeno;

R^1 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4; y

R^2 y R^5 son cada uno -(alquilo C_1-C_6); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo monocíclico opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo monocíclico opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) el anillo A no es un triazolilo opcionalmente sustituido, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo,

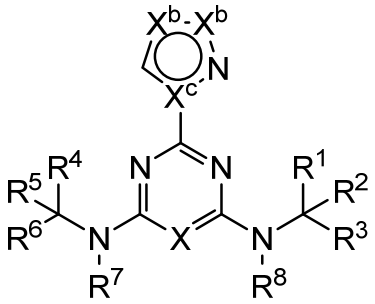
(ii) cuando R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un ciclohexilo insustituido y R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un ciclohexilo insustituido, entonces A no es un 1-pirazolilo disustituido o un fenilo insustituido; y

(iii) el compuesto no se selecciona del grupo:

(1)6-(1H-imidazol-1-il)-N2,N4-bis(1-metiletil)-1,3,5-Triazina-2,4-diamina, o

(2) N2,N4-bis(1-metilpropil)-6-fenil-1,3,5-Triazina-2,4-diamina.

También se proporciona un compuesto de fórmula C, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(C), en donde:

X es N, CH o C-halo;

cada X^b es independientemente N-R^{9b}, O, S, C-H o C-R^{9c}, siempre que al menos un X^b sea C-R^{9c} y cuando un X^b es C-H o C-R^9 y el otro es C-R^{9c} entonces X^c es N y cuando un X^b es N-R^{9b}, O o S, entonces X^c es C;

R^{9b} es hidrógeno o -alquilo C_1-C_4;

R^{9c} es halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -hidroxialquilo C_1-C_4, -NH-S(O)$_2$-(alquilo C_1-C_4), -S(O)$_2$NH(alquilo C_1-C_4), -CN, -S(O)$_2$-(alquilo C_1-C_4), alcoxi C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)-N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), arilo y ciclopropilo opcionalmente sustituido por OH;

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

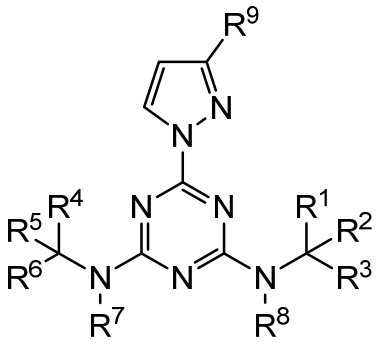
R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) cuando X es CH y A es 1-imidazolilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolilo opcionalmente sustituido o 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-cloro-fenilo) o $NHCH_2CH_2OH$; y

(ii) cuando X y X^c ambos son N, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$ o $N(CH_2CH_3)_2$.

También se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula Id, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Id), en donde:

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$ o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6;

R^9 es halo o-haloalquilo C_1-C_4; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O);

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

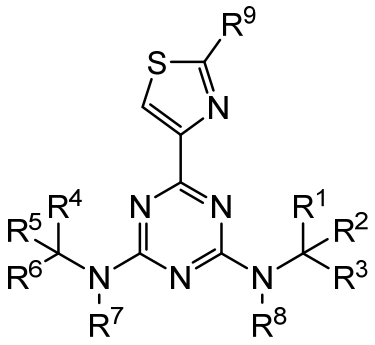
R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde el compuesto no es:

(1) N2,N2,N4-trimetil-6-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina, o

(2) N4-etil-N2,N2-dimetil-6-[3-(trifluorometil-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina.

Un compuesto que tiene la Fórmula Ie, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ie), en donde

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$ o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6;

R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

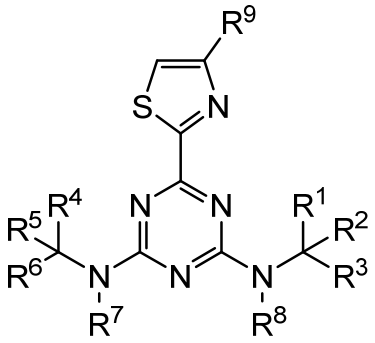
R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O);

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

Un compuesto que tiene la Fórmula If, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(If), en donde

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo

C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6;

R^9 se selecciona de hidrógeno, halo y -haloalquilo C_1-C_4; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

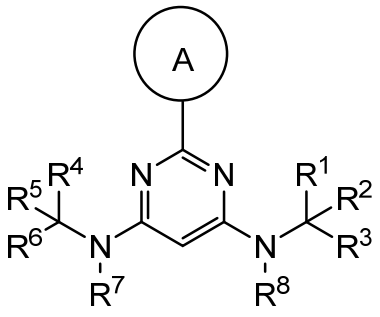
R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O);

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

También se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II), en donde:

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

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_4)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-Q, -C(O)N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-C(O)- (alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-S(O)$_{0-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-S(O)$_{0-2}$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$ o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) cuando A es fenilo opcionalmente sustituido por F,

Cl o SO_2CH_3, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)CH_2C(O)NH$-i-propilo, $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OSO_3H$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O$-fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$,$N(CH_2CH_3)_2$, NH-i-propilo, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$ o $NHCH_2$-fenilo;

(ii) cuando A es piridilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2$-fenilo, $NHCH_2$-(2,4-difluorofenilo), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$-t-butilo, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$-fenilo, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iii) cuando A es 1-imidazolilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolilo opcionalmente sustituido o 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-cloro-fenilo) o $NHCH_2CH_2OH$;

(iv) cuando A es 2-piridinilo insustituido, entonces el anillo formado por R^4 y R^5 no es 5-metil-1H-pirazol-3-ilo; y

(v) cuando A es 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, NHAc, NHisopropilo, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ o $N(CH_2CH_3)_2$,

(vi) el anillo A no es un triazolilo opcionalmente sustituido, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo,

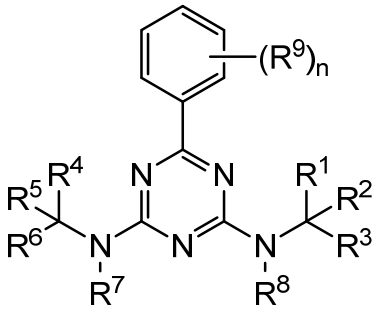
(vii) cuando R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un ciclohexilo insustituido y R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un ciclohexilo insustituido, entonces A no es un 1-pirazolilo disustituido o un fenilo insustituido; y

(viii) el compuesto no se selecciona del grupo:

(1)6-(1H-imidazol-1-il)-N2,N4-bis(1-metiletil)-1,3,5-Triazina-2,4-diamina, o

(2) N2,N4-bis(1-metilpropil)-6-fenil-1,3,5-Triazina-2,4-diamina.

También se proporciona un compuesto de Fórmula Ic, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ic), en donde:

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno

independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^9 se selecciona independientemente de halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -hidroxialquilo C_1-C_4, -NH-$S(O)_2$-(alquilo C_1-C_4), $-S(O)_2NH$(alquilo C_1-C_4), -CN, $-S(O)_2$-(alquilo C_1-C_4), alcoxi C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -OH, $-OCF_3$, -CN, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)-N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), arilo y ciclopropilo opcionalmente sustituido por OH;

n es 1 a 3;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-$C(O)$-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-$C(O)N(R^6)$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6) y -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$ o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido;

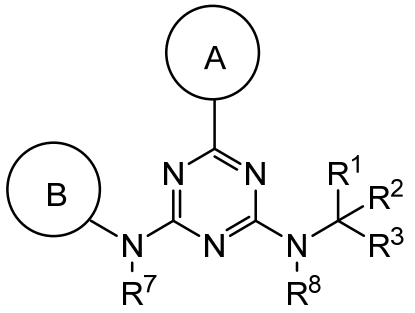
en donde:

(i) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, o 4-[[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]amino],

(ii) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos NHEt, NH(n-propilo), NH(n-butilo), NH(n-docecilo), NH-[(4-metoxifenil)metilo], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$fenilo, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$fenilo, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ o $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$; y

(iii) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHciclohexil$C(O)NHCH_2R$, en donde R es fenilo o piridinilo que está sustituido por uno o más de OCF_3, OCH_3, cloro o CF_3.

También se proporciona un compuesto de Fórmula III, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(III), en donde:

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

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

R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

R^2 se selecciona de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6),-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6) y -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 se reemplaza opcionalmente por -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

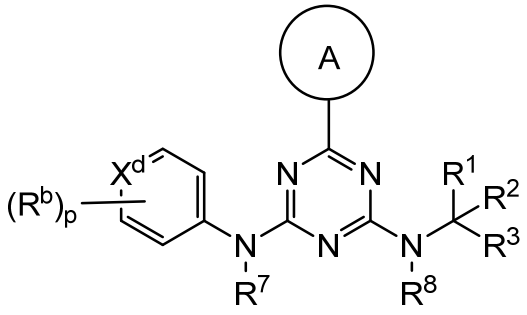
R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

en donde cuando A es un oxadiazol sustituido por un piridinilo opcionalmente sustituido, entonces G no es un fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, G está sustituido por 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de halo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, -CN, =O, -OH, arilo, heteroarilo -SO_2alquilo C_1-C_4, -CO_2alquilo C_1-C_4, -C(O)arilo y -C(O)alquilo C_1-C_4.

También se proporciona un compuesto de Fórmula IIIa, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIIa), en donde:

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

X^d es C o N;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, -OH, $-C(O)CH_3$, en donde cualquier resto alquilo, cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido por fluoro, cloro, -OH, $-NH_2$ o –CN;

p es 1 a 2;

R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

R^2 se selecciona de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-$C(O)$-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-

C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6),

-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6) y -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 se reemplaza opcionalmente por -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

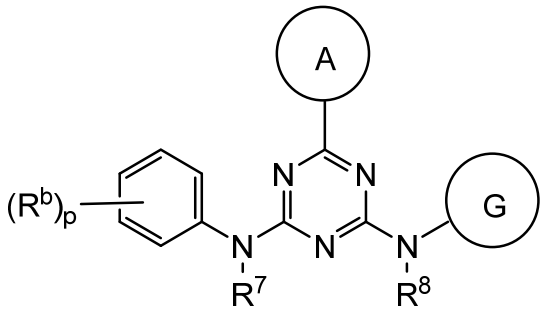
Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

en donde cuando A es un oxadiazol sustituido por un piridinilo opcionalmente sustituido, entonces X^d no es C.

También se proporciona un compuesto de Fórmula IIIb, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIIb), en donde:

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

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6;

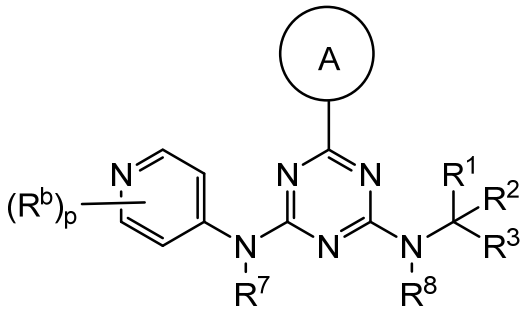
cada R^b se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, -OH, $-C(O)CH_3$, en donde cualquier resto alquilo, cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido por fluoro, cloro, -OH, $-NH_2$ o –CN;

p es 1 a 2;y

G es un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo,

en donde A no es un oxadiazol sustituido por un piridinilo opcionalmente sustituido.

También se proporciona un compuesto de Fórmula IIIc, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIIc), en donde:

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

R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

R^2 se selecciona de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6) y -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

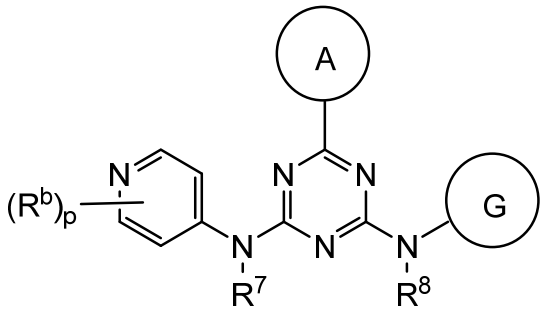
R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, -OH, $-C(O)CH_3$, en donde cualquier resto alquilo, cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido por fluoro, cloro, -OH, $-NH_2$ o –CN; y

p es 1 a 2.

También se proporciona un compuesto de Fórmula IIId, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIId), en donde:

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

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, -OH, $-C(O)CH_3$, en donde cualquier resto alquilo, cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido por fluoro, cloro, -OH, $-NH_2$ o –CN;

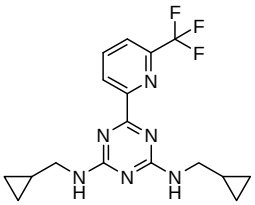
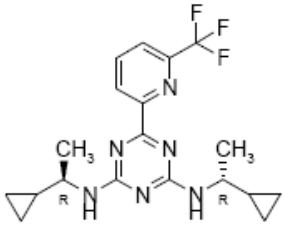
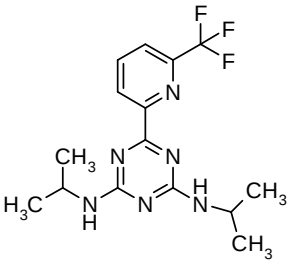
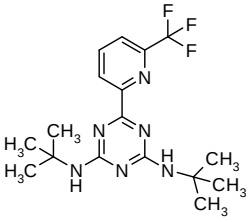
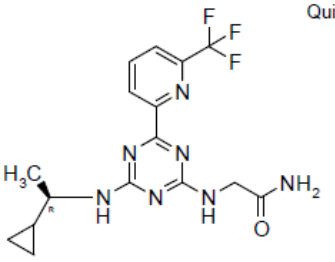
p es 1 a 2; y

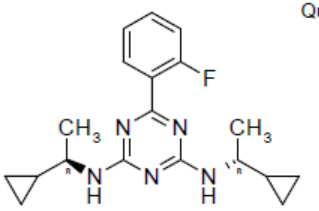
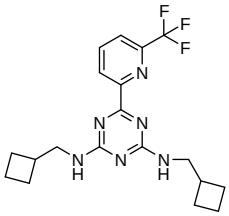
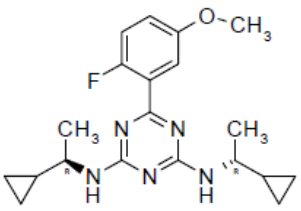
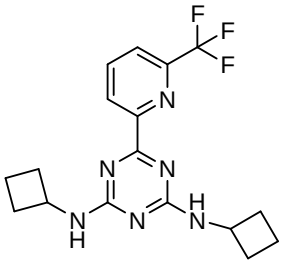
G es un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo.

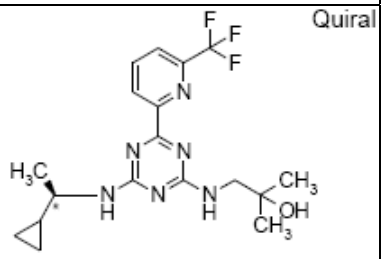
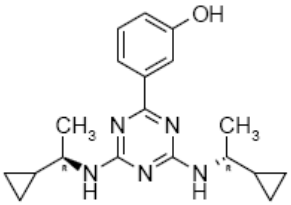
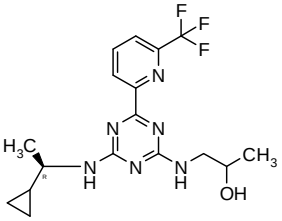
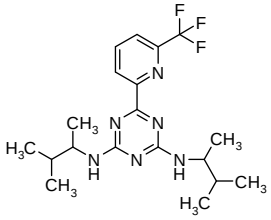
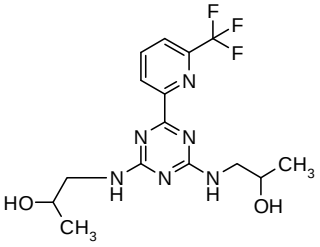
Realizaciones adicionales proporcionadas en la presente incluyen combinaciones de una o más de las realizaciones particulares que se describen anteriormente.

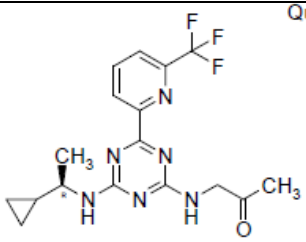
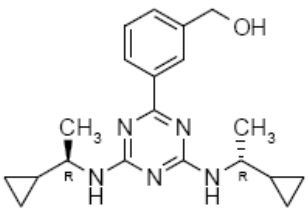
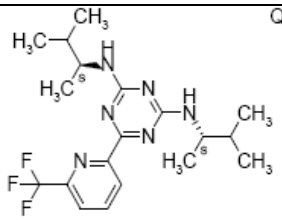
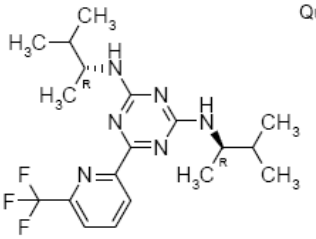
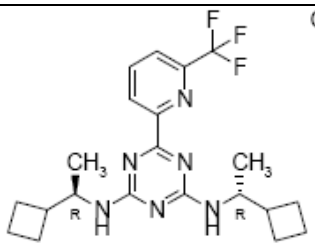
En otra realización, el compuesto se selecciona de cualquiera de los compuestos que figuran en la Tabla 1, a continuación.

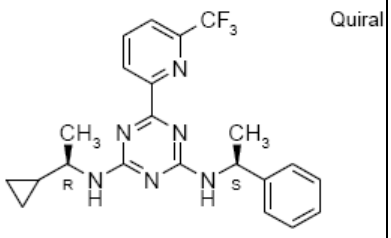
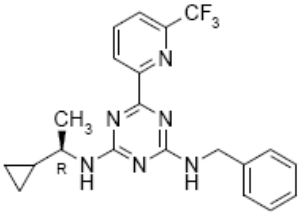
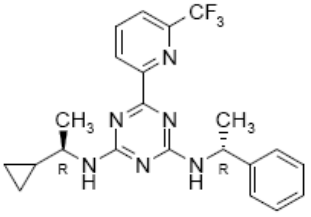
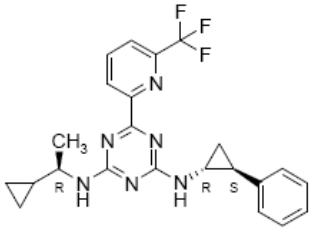
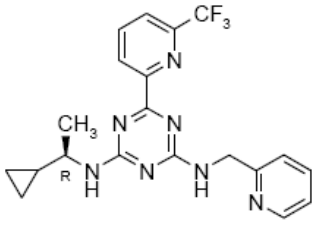
Tabla 1. Compuestos representativos

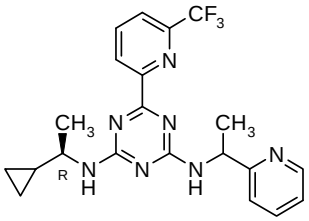
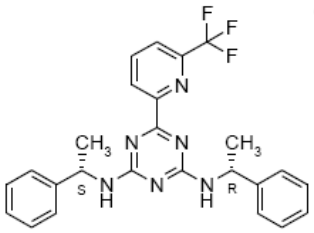
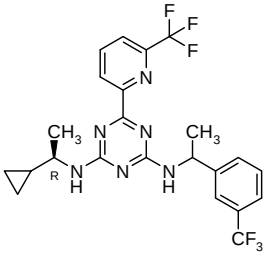
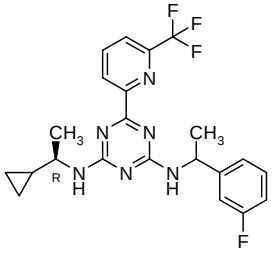
Número de Compuesto	Estructura
1	
2	Quiral 
3	
4	
5	Quiral 

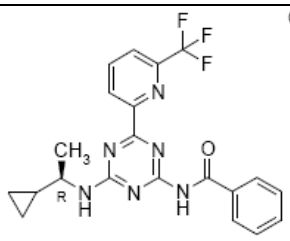
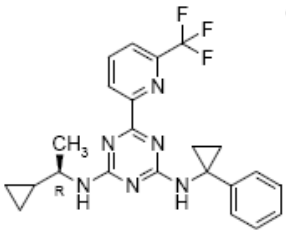
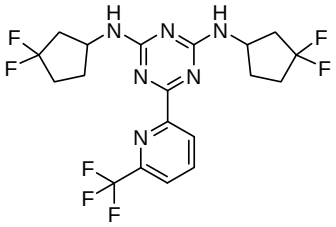
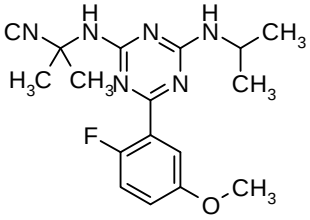
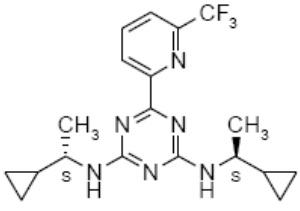
Número de Compuesto	Estructura
6	Quiral 
7	
8	Quiral 
9	

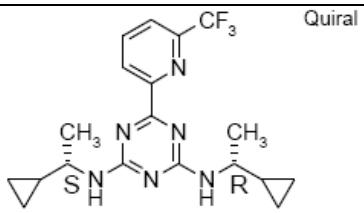
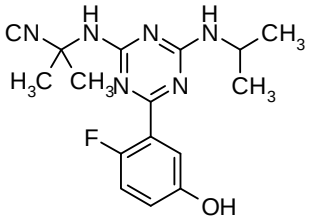
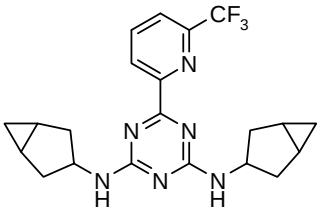
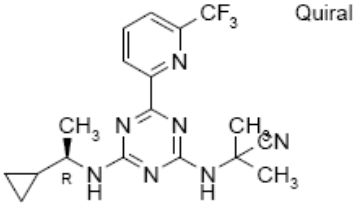
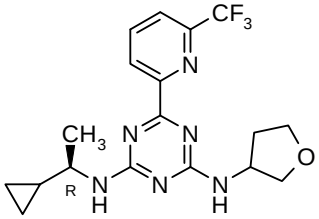
Número de Compuesto	Estructura
10	 Quiral
11	 Quiral
12	
13	
14	

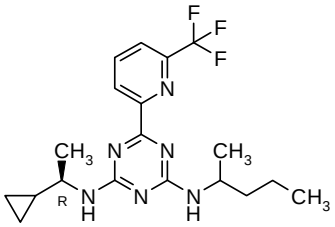
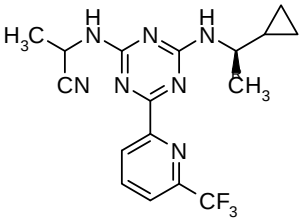
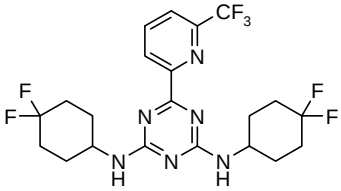
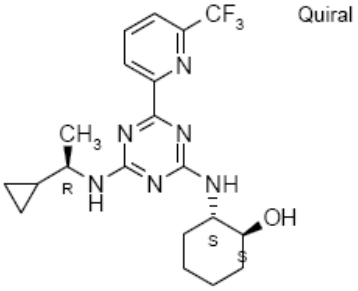
Número de Compuesto	Estructura
15	 Quiral
16	 Quiral
17	 Quiral
18	 Quiral
19	 Quira

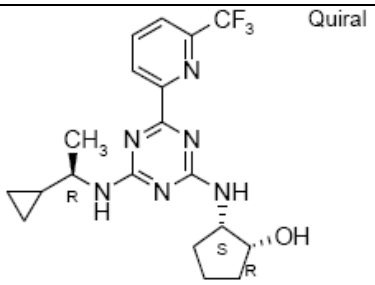
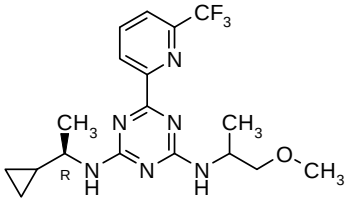
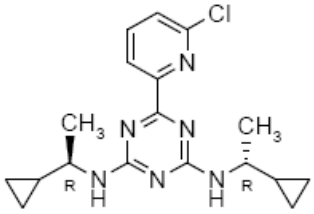
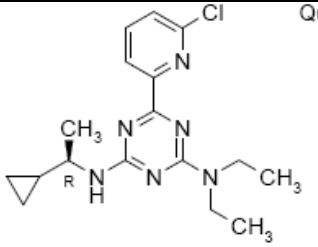
Número de Compuesto	Estructura
20	 Quiral
21	 Quiral
22	 Quiral
23	 Quiral
24	 Quiral

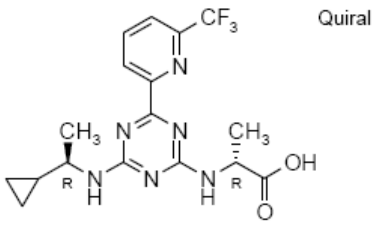
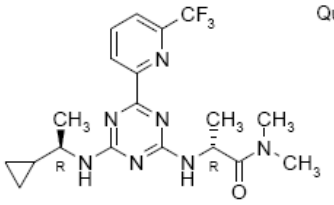
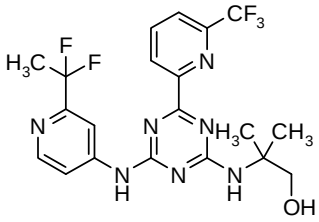
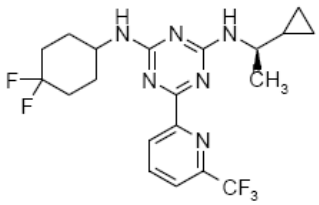
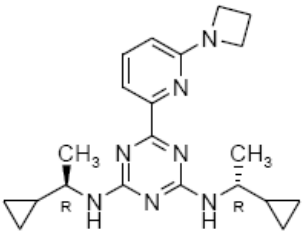
Número de Compuesto	Estructura
25	
26	 Quiral
27	
28	

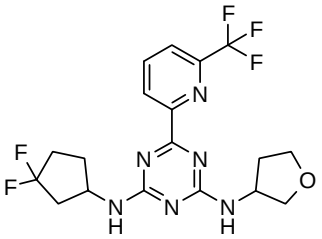
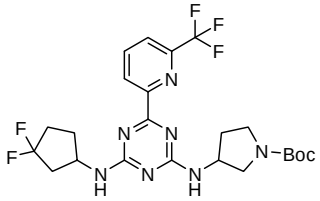
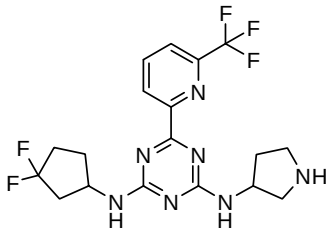
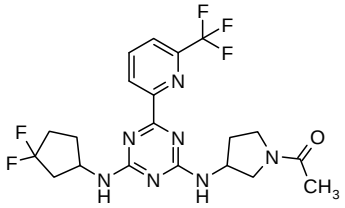
Número de Compuesto	Estructura
29	 Quiral
30	 Quiral
31	
32	
33	 Quiral

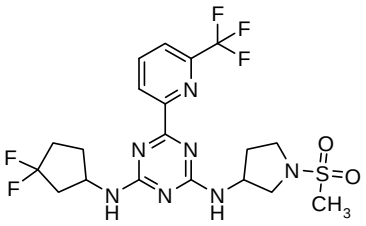
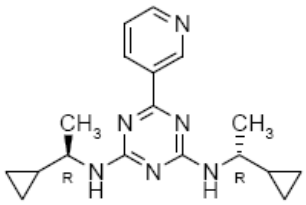
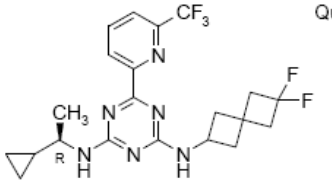
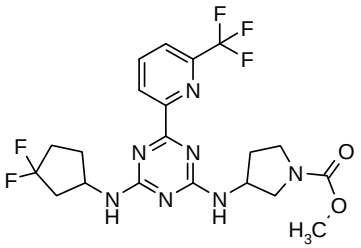
Número de Compuesto	Estructura
34	 Quiral
35	
36	
37	 Quiral
38	

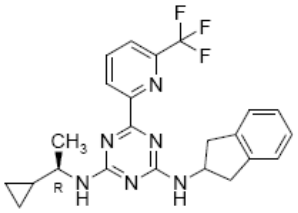
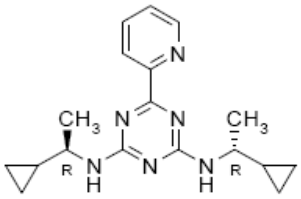
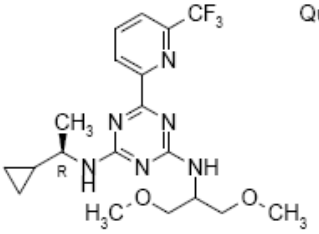
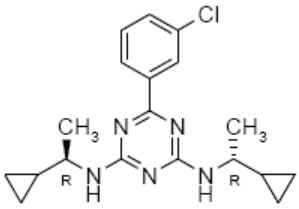
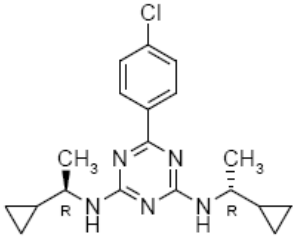
Número de Compuesto	Estructura
39	
40	
41	
42	 Quiral

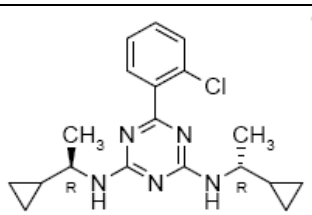
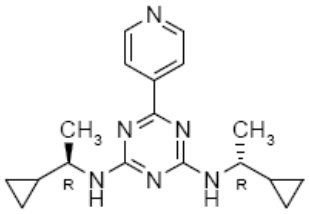
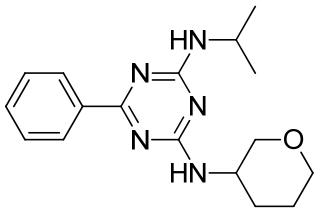
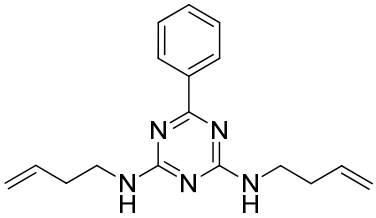
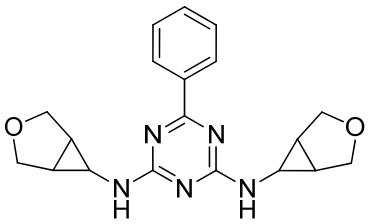
Número de Compuesto	Estructura
43	 Quiral
44	
45	 Quiral
46	 Quiral

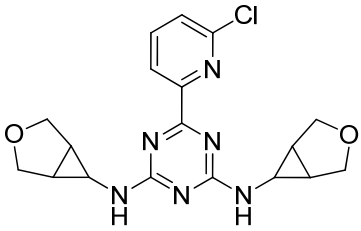
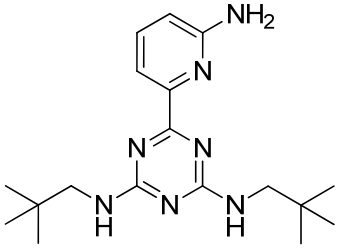
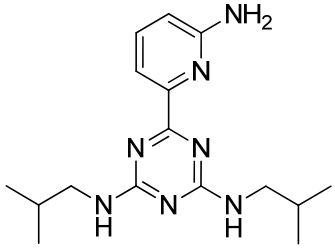
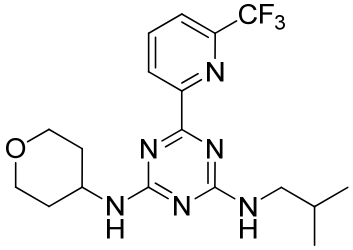
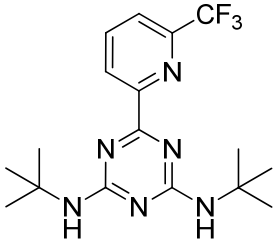
Número de Compuesto	Estructura
47	 Quiral
48	 Quiral
49	
50	 Quiral
51	 Quiral

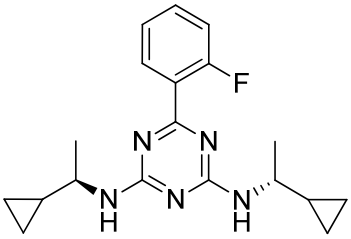
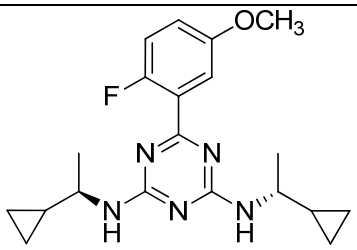
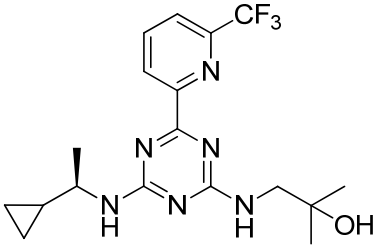
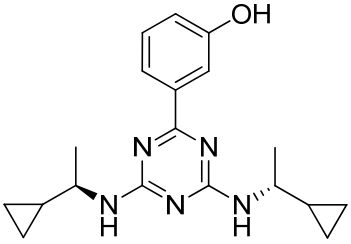
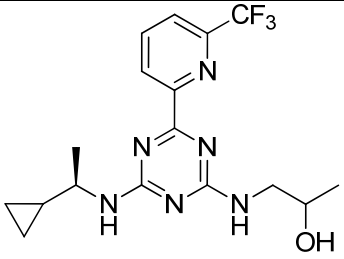
Número de Compuesto	Estructura
52	
53	
54	
55	

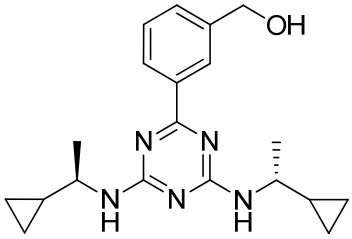
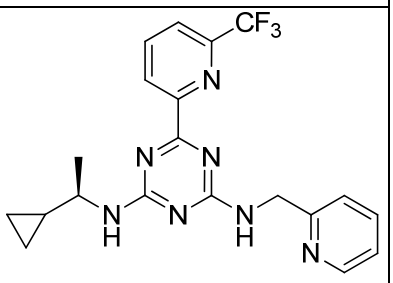
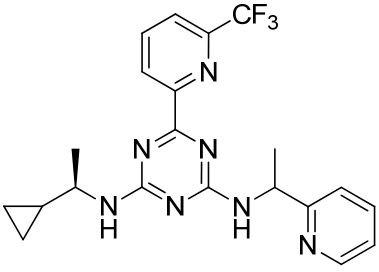
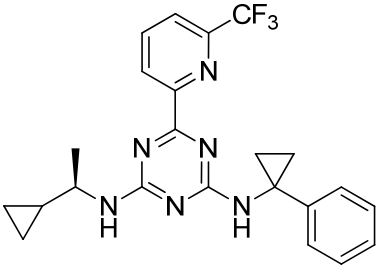
Número de Compuesto	Estructura
56	
57	 Quiral
58	 Quiral
59	

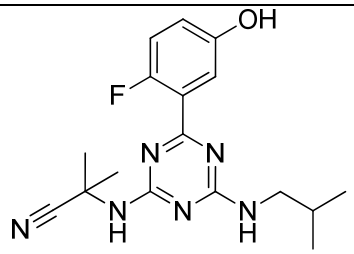
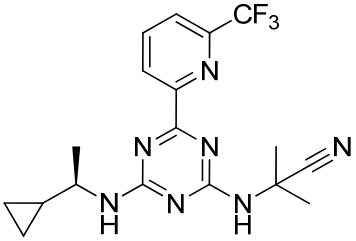
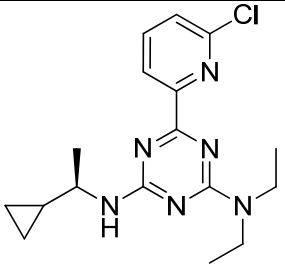
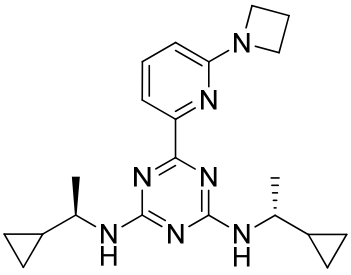
Número de Compuesto	Estructura
60	 Quiral
61	 Quiral
63	 Quiral
64	 Quiral
65	 Quiral

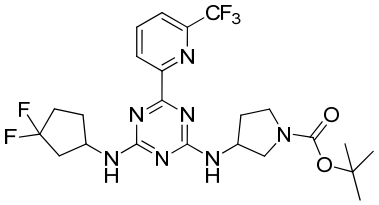
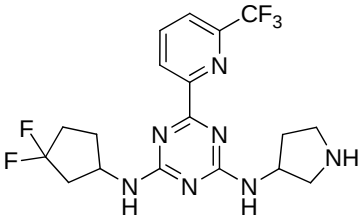
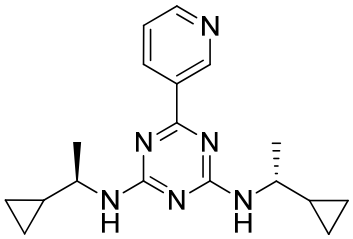
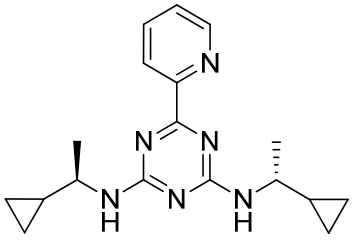
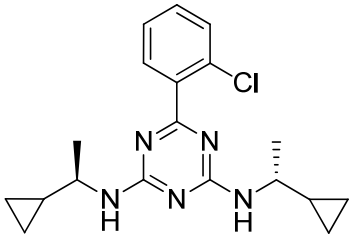
Número de Compuesto	Estructura
66	
67	
69	
70	
71	

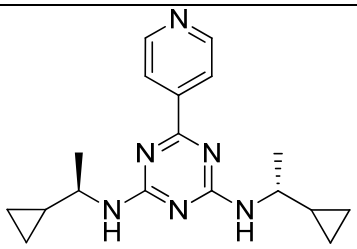
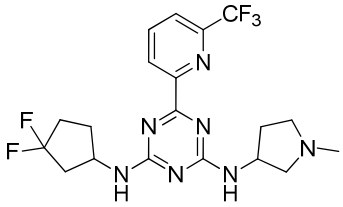
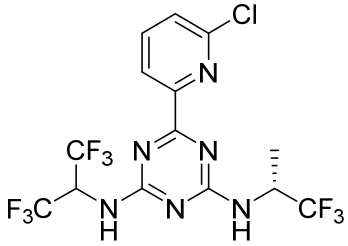
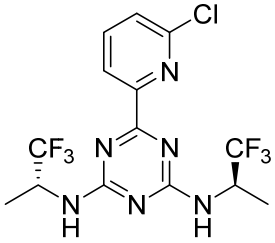
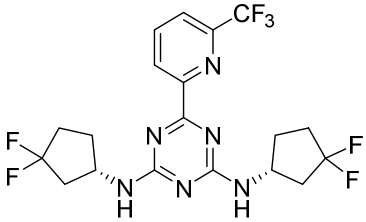
Número de Compuesto	Estructura
72	
73	
74	
75	
76	

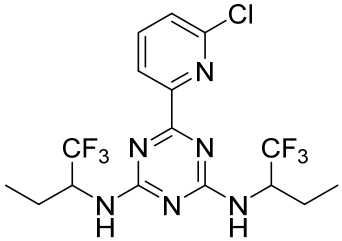
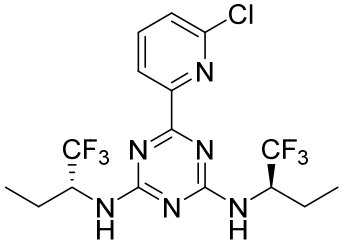
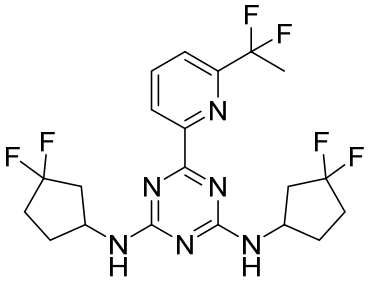
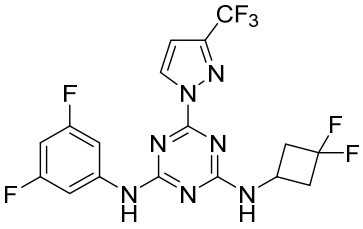
Número de Compuesto	Estructura
77	
78	
79	
80	
81	

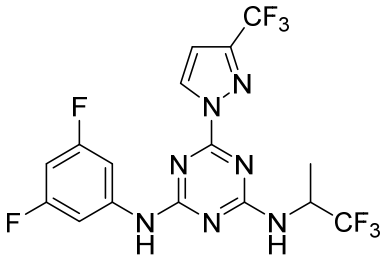
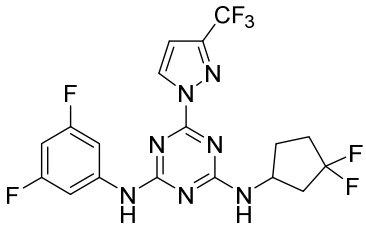
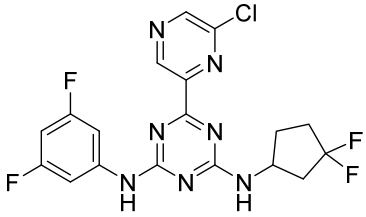
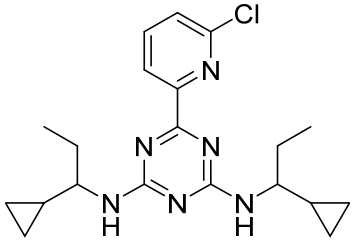
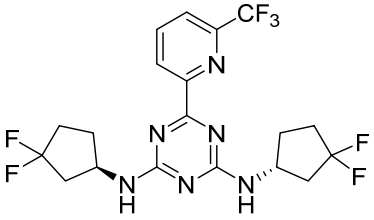
Número de Compuesto	Estructura
82	
83	
84	
85	

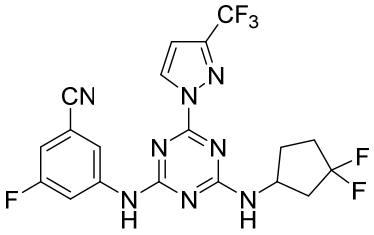
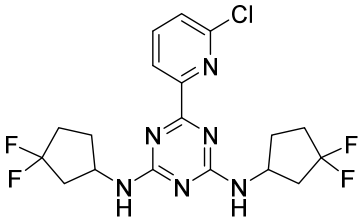
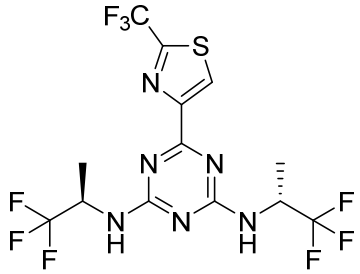
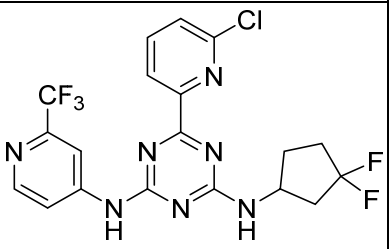
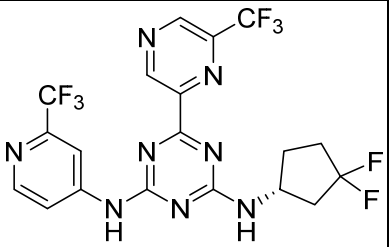
Número de Compuesto	Estructura
86	
87	
88	
89	

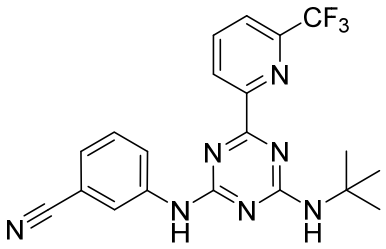
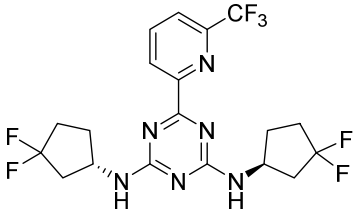
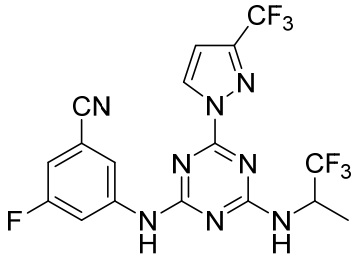
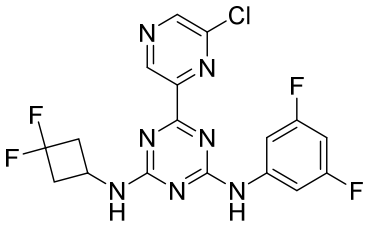
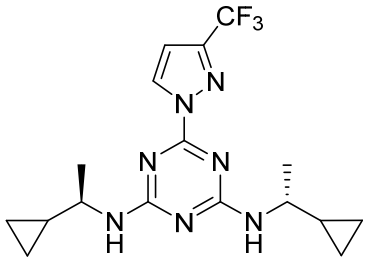
Número de Compuesto	Estructura
90	
91	
92	
93	
94	

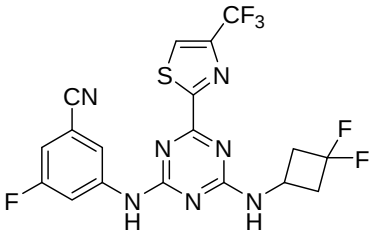
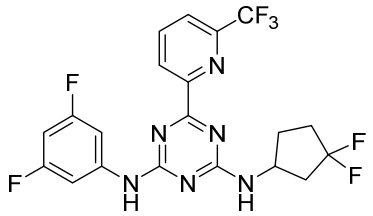
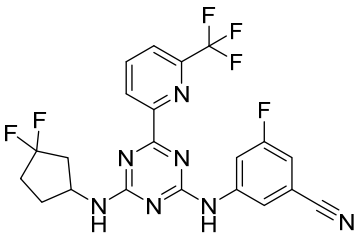
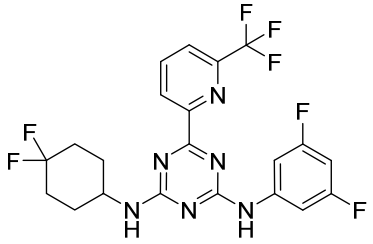
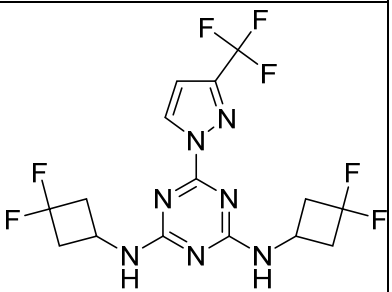
Número de Compuesto	Estructura
95	
96	
100	
101	
102	

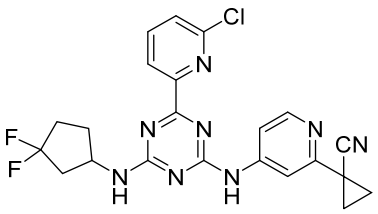
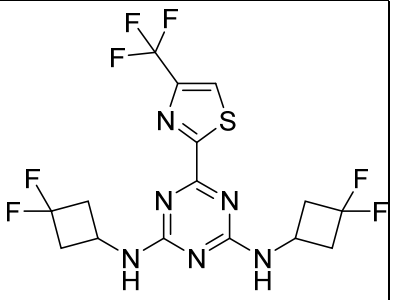
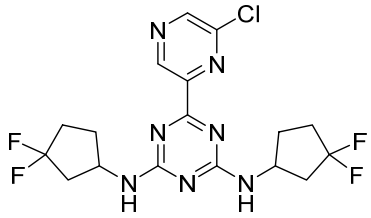
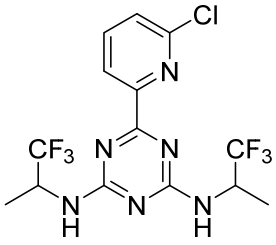
Número de Compuesto	Estructura
103	
104	
105	
106	

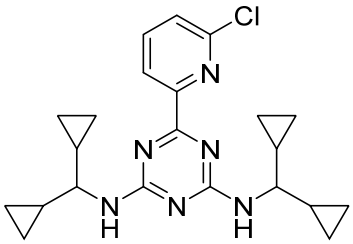
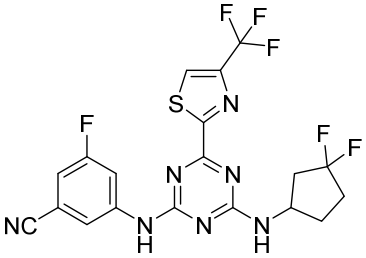
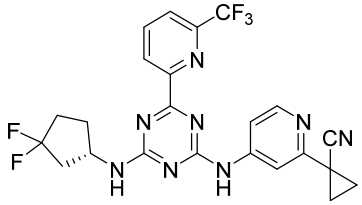
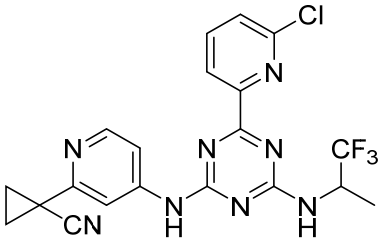
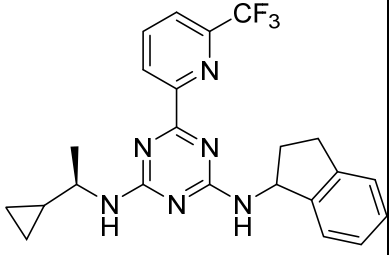
Número de Compuesto	Estructura
107	
108	
109	
110	
111	

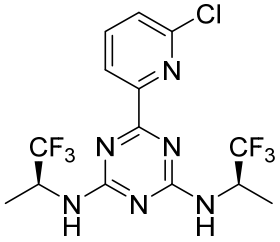
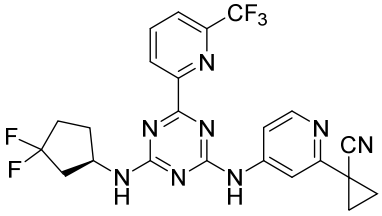
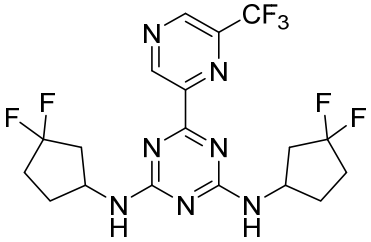
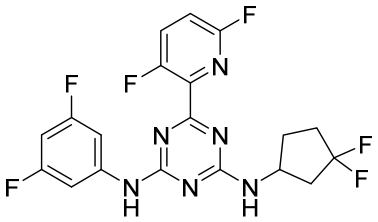
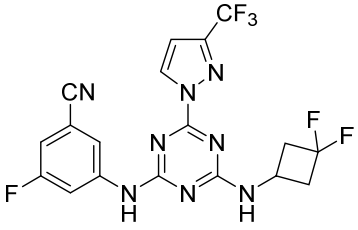
Número de Compuesto	Estructura
112	
113	
114	
115	
116	

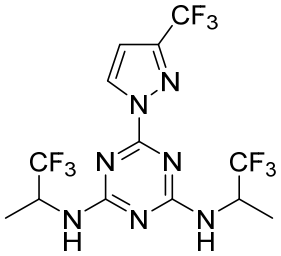
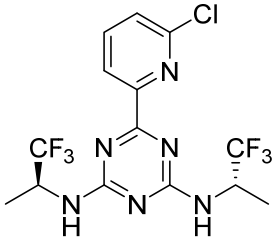
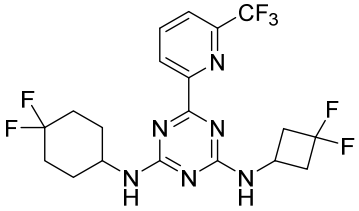
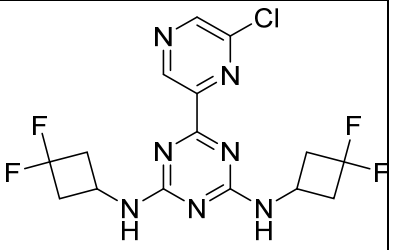
Número de Compuesto	Estructura
117	
118	
119	
120	
121	

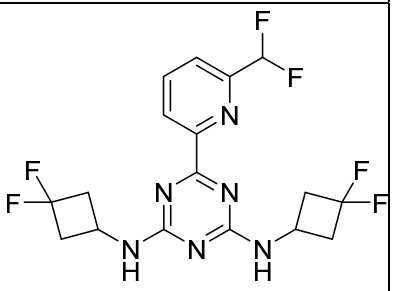
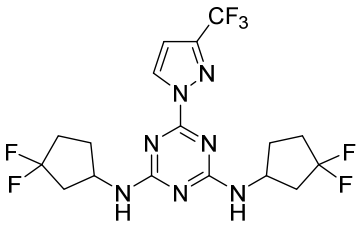
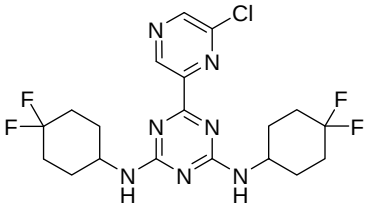
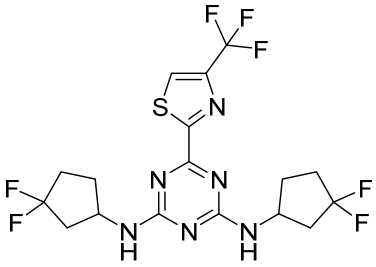
Número de Compuesto	Estructura
122	
123	
124	
125	
126	

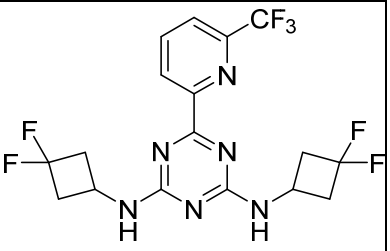
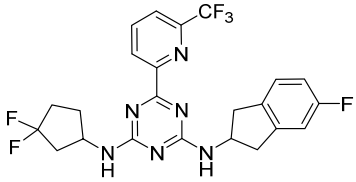
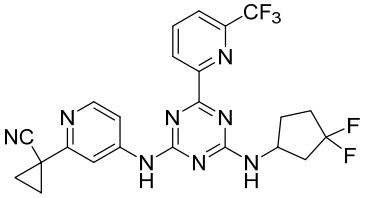
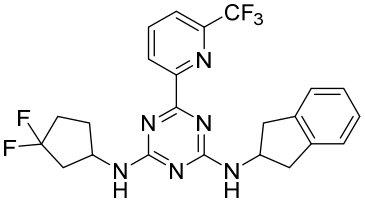
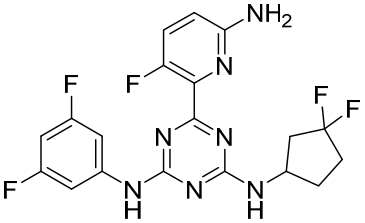
Número de Compuesto	Estructura
127	
128	
129	
130	

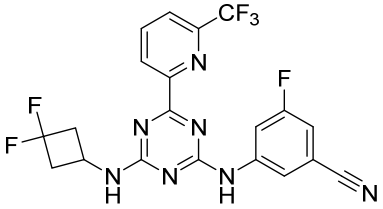
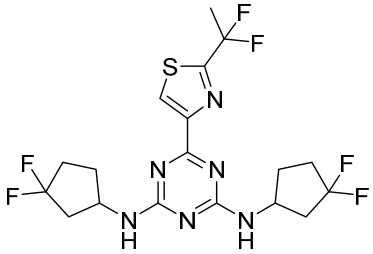
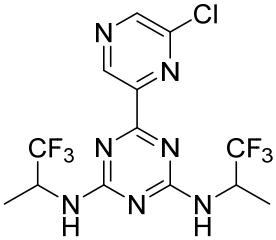
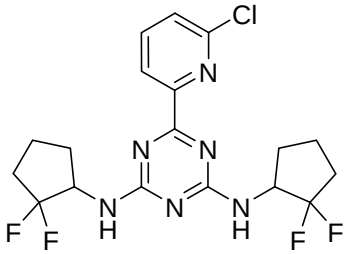
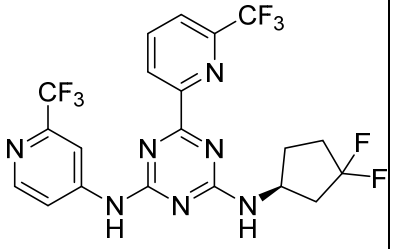
Número de Compuesto	Estructura
131	
132	
133	
134	
135	

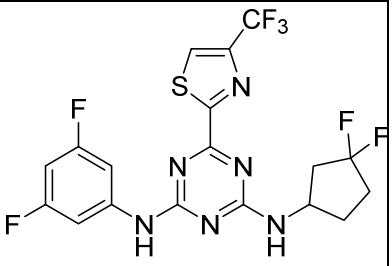
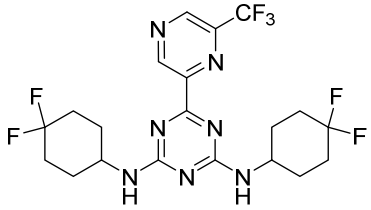
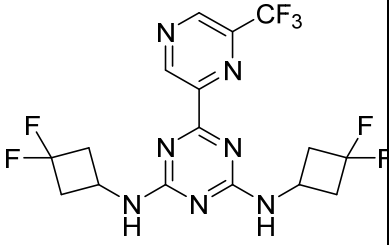
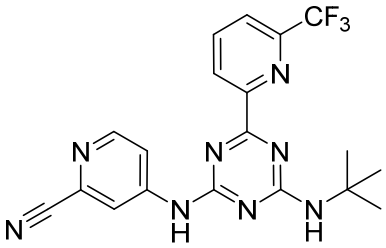
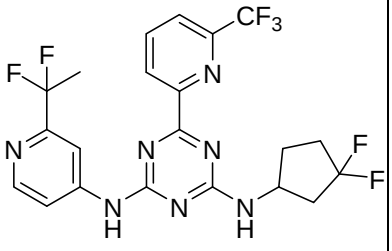
Número de Compuesto	Estructura
136	
137	
138	
139	
140	

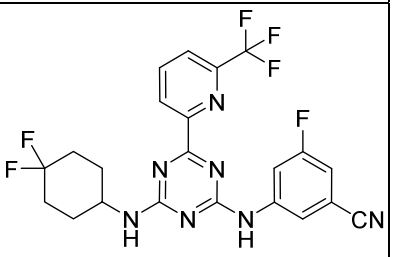
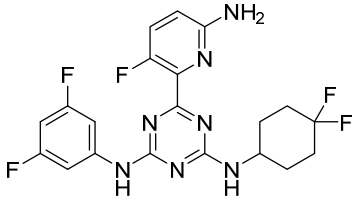
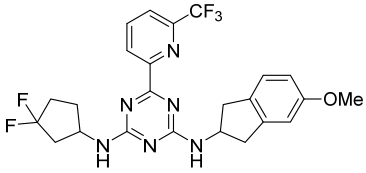
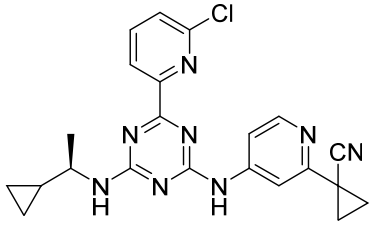
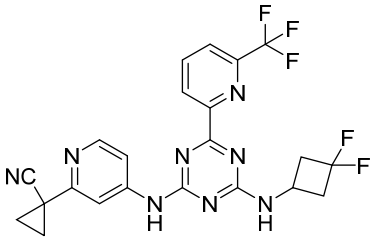
Número de Compuesto	Estructura
141	
142	
143	
144	

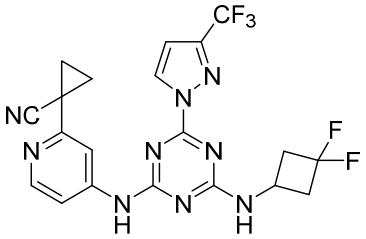
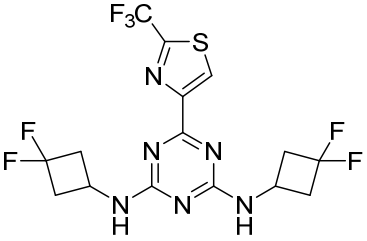
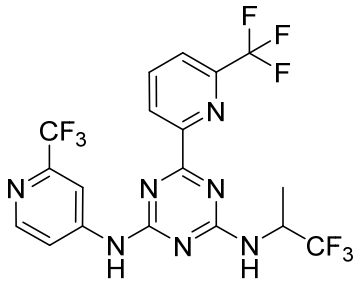
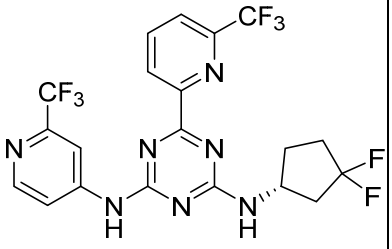
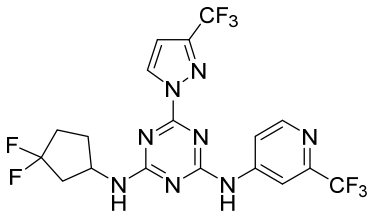
Número de Compuesto	Estructura
145	
146	
147	
148	

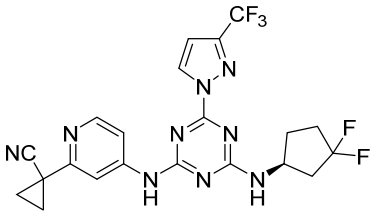
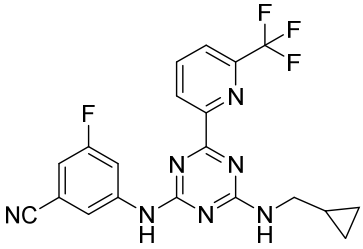
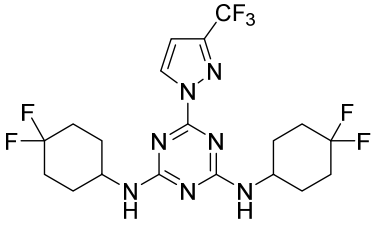
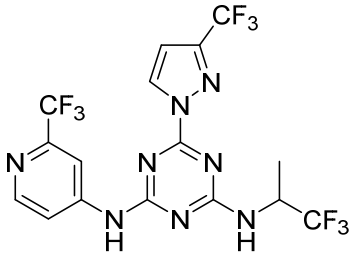
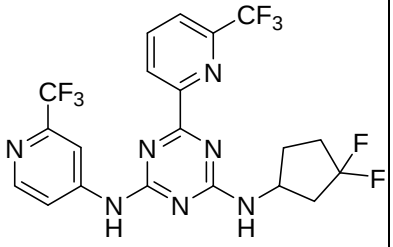
Número de Compuesto	Estructura
149	
150	
151	
152	
153	

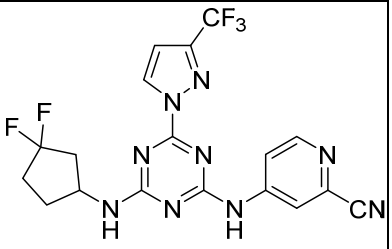
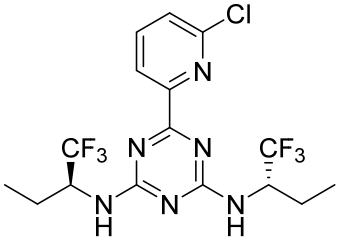
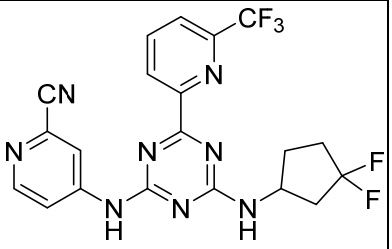
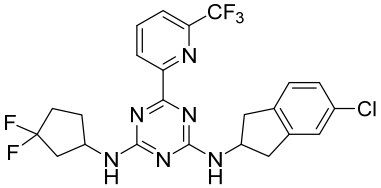
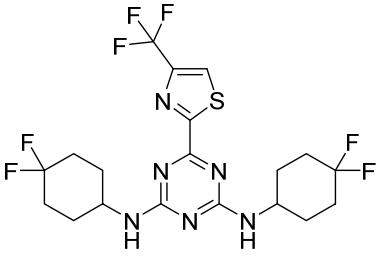
Número de Compuesto	Estructura
154	
155	
156	
157	
158	

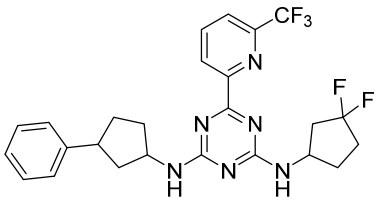
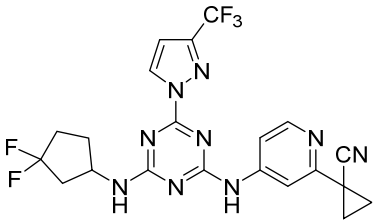
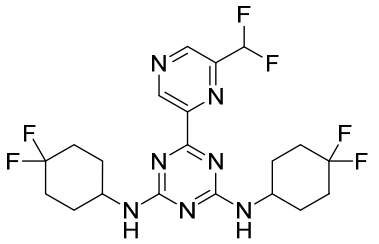
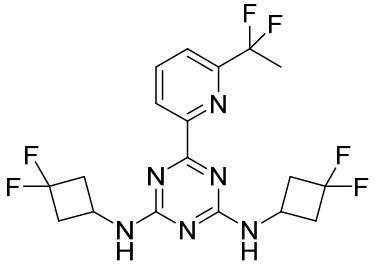
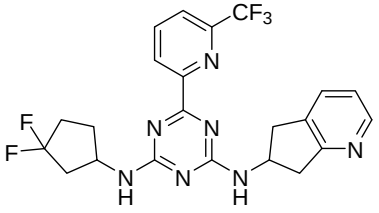
Número de Compuesto	Estructura
159	
160	
161	
162	
163	

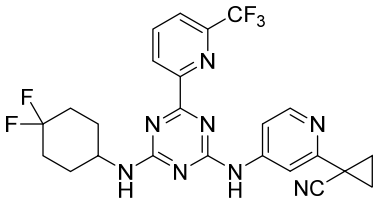
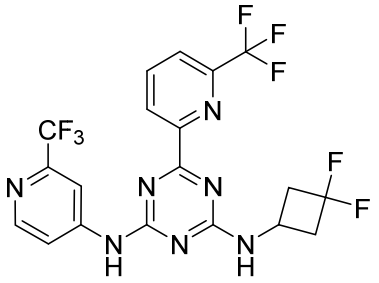
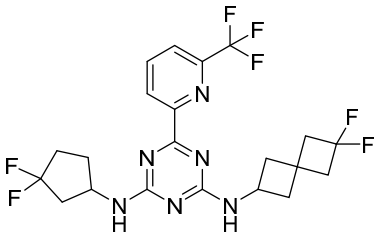
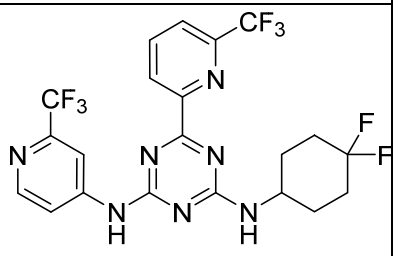
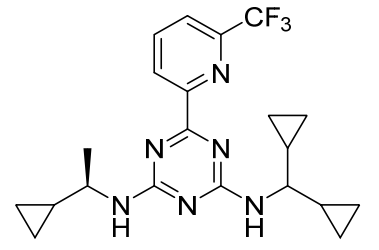
Número de Compuesto	Estructura
164	
165	
166	
167	
168	

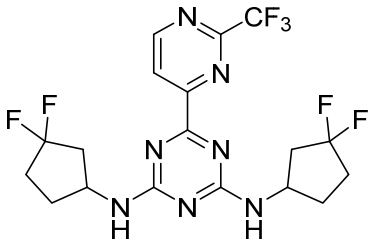
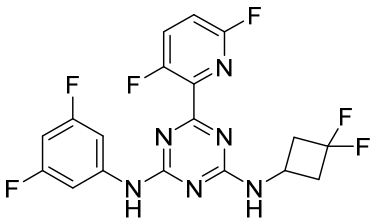
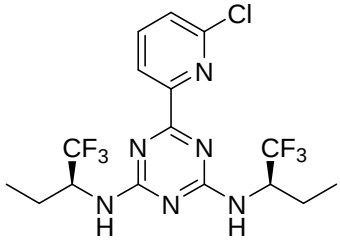
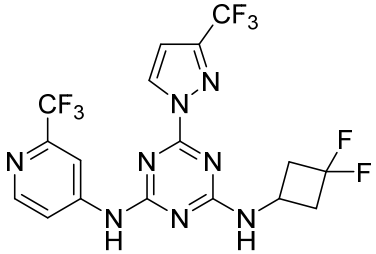
Número de Compuesto	Estructura
169	
170	
171	
172	
173	

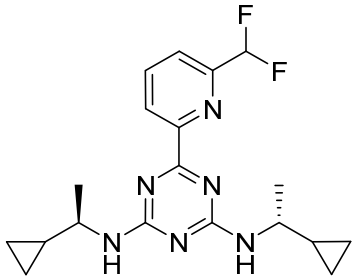
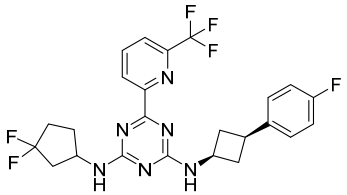
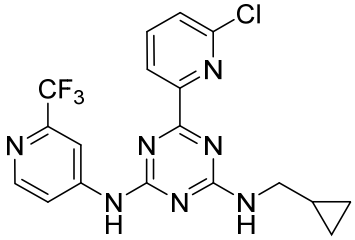
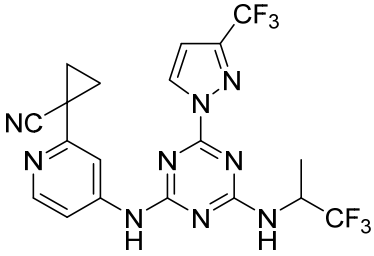
Número de Compuesto	Estructura
174	
175	
176	
177	
178	

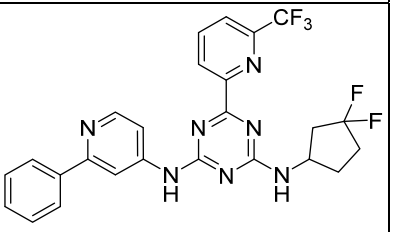
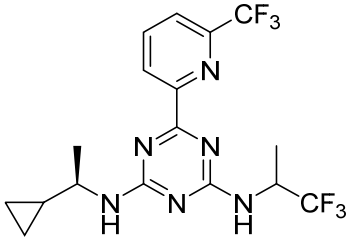
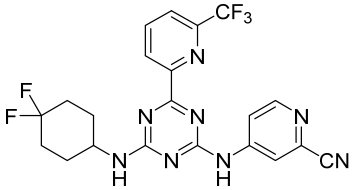
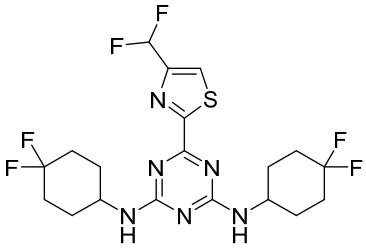
Número de Compuesto	Estructura
179	
180	
181	
182	
183	

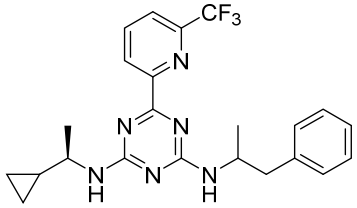
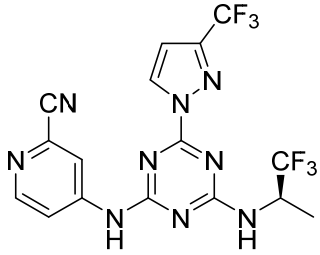
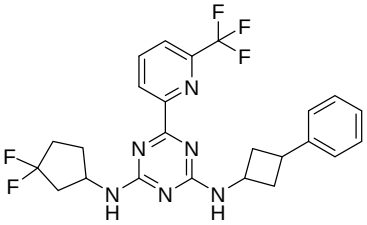
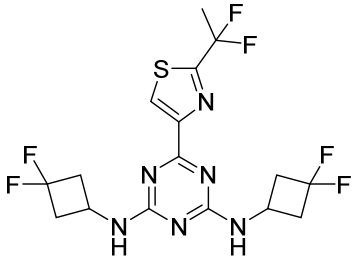
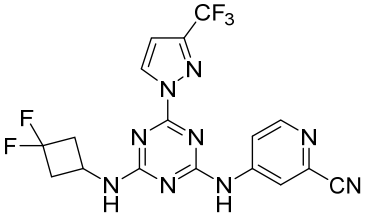
Número de Compuesto	Estructura
184	
185	
186	
187	
188	

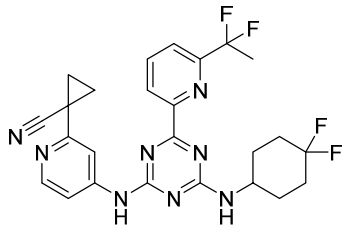
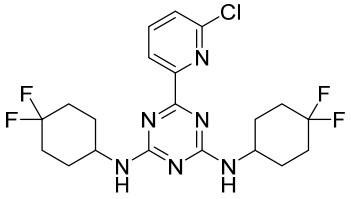
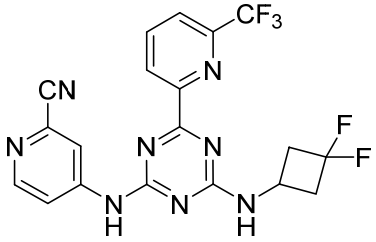
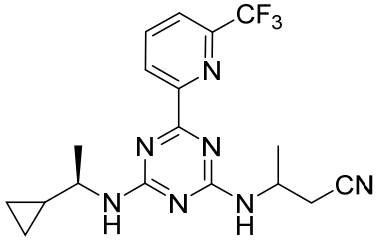
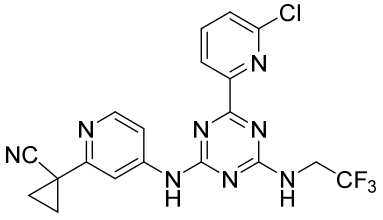
Número de Compuesto	Estructura
189	
190	
191	
192	
193	

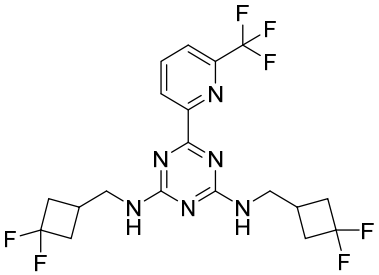
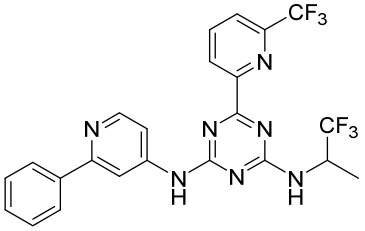
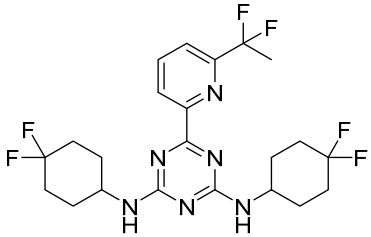
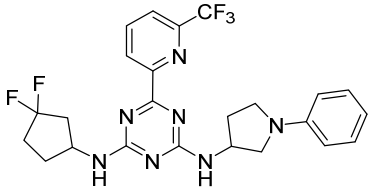
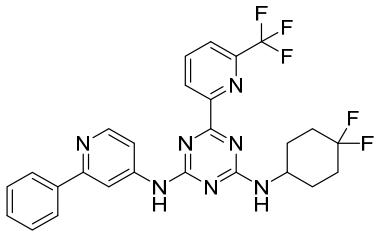
Número de Compuesto	Estructura
194	
195	
196	
197	

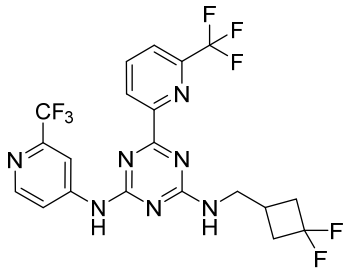
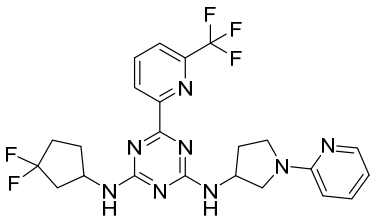
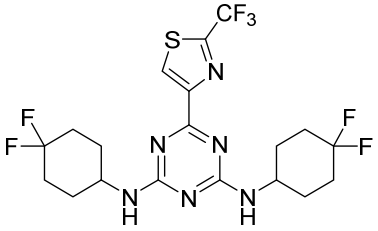
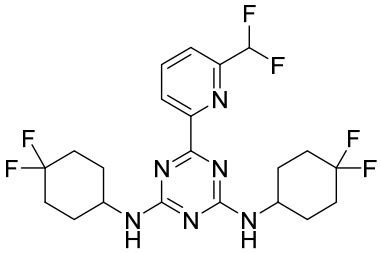
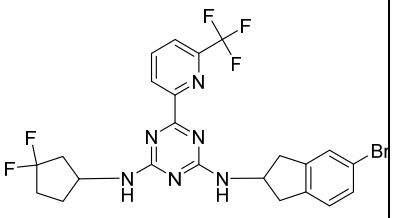
Número de Compuesto	Estructura
198	
199	
200	
201	

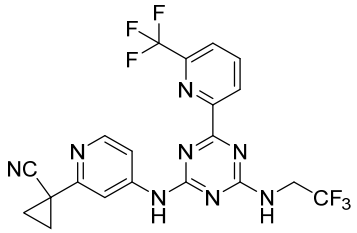
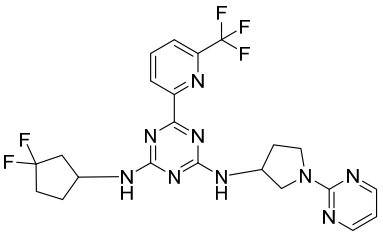
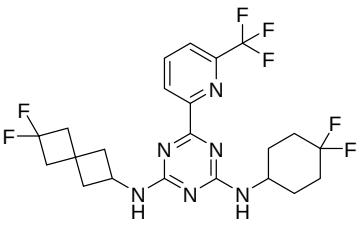
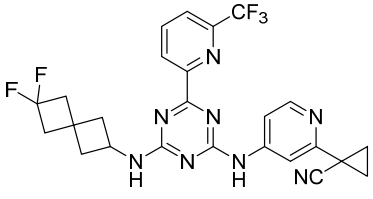
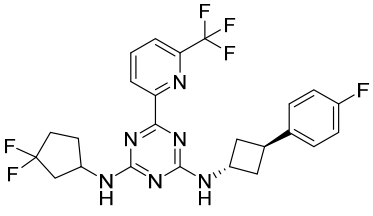
Número de Compuesto	Estructura
202	
203	
204	
205	

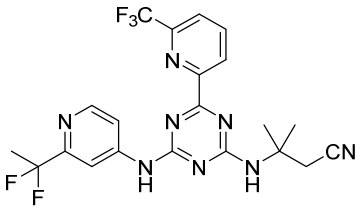
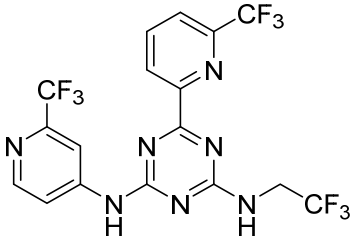
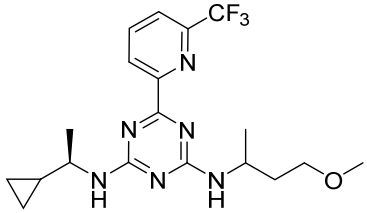
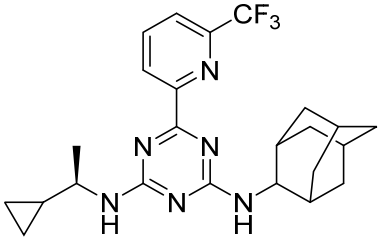
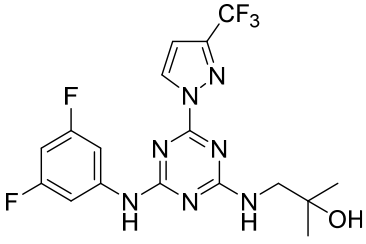
Número de Compuesto	Estructura
206	
207	
208	
209	
210	

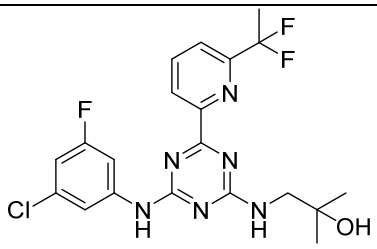
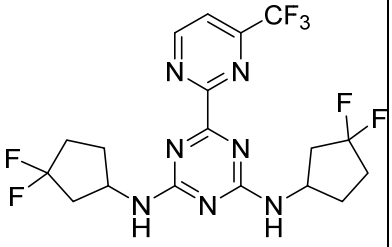
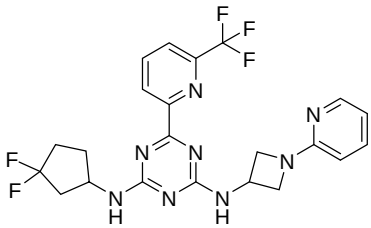
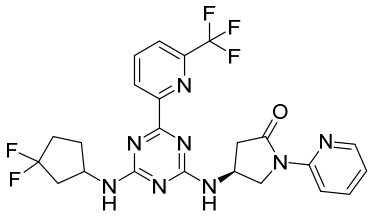
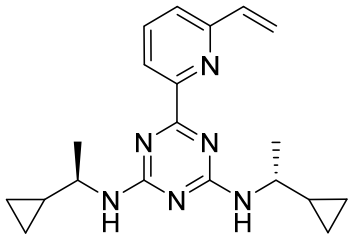
Número de Compuesto	Estructura
211	
212	
213	
214	
215	

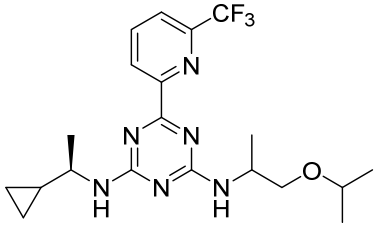
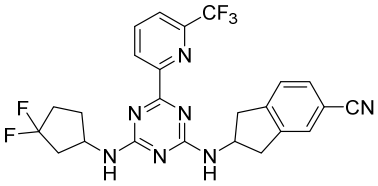
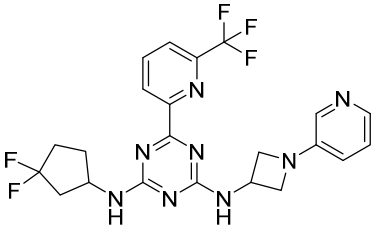
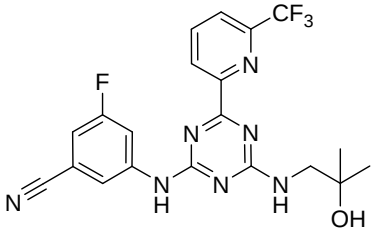
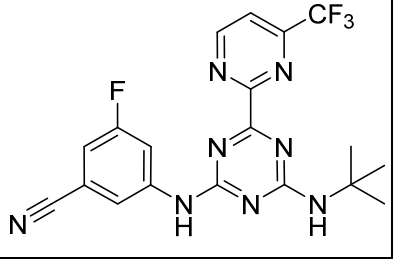
Número de Compuesto	Estructura
216	
217	
218	
219	
220	

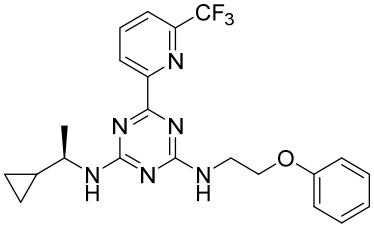
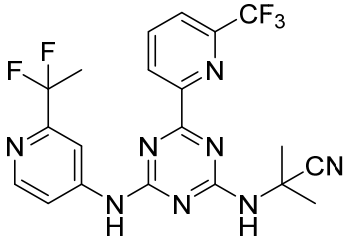
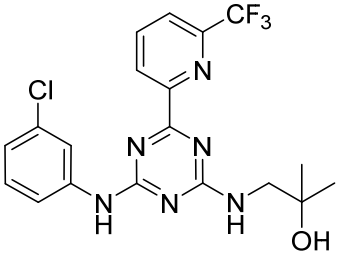
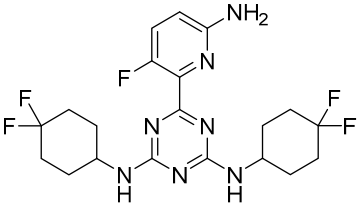
Número de Compuesto	Estructura
221	
222	
223	
224	
225	

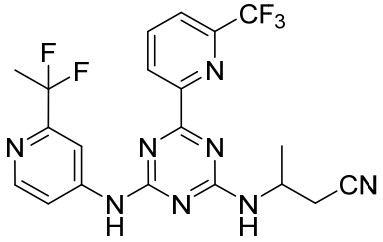
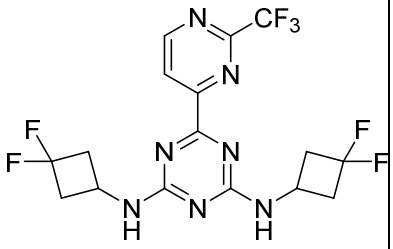
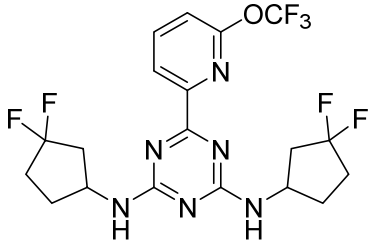
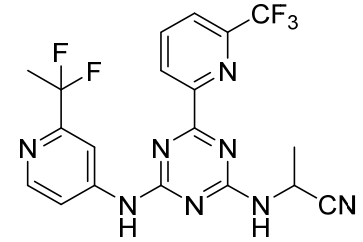
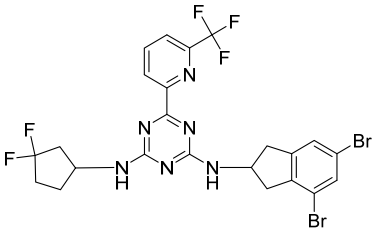
Número de Compuesto	Estructura
226	
227	
228	
229	
230	

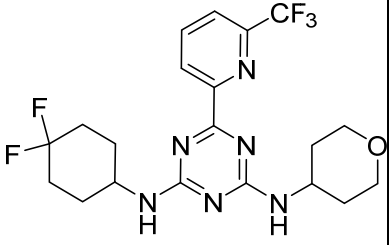
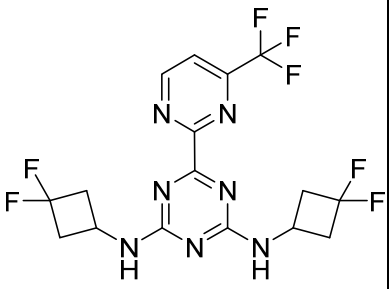
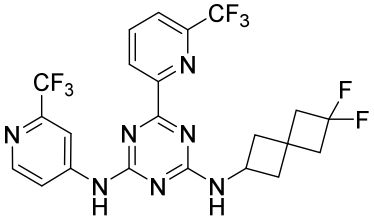
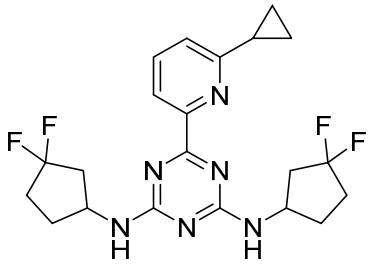
Número de Compuesto	Estructura
231	
232	
233	
234	
235	

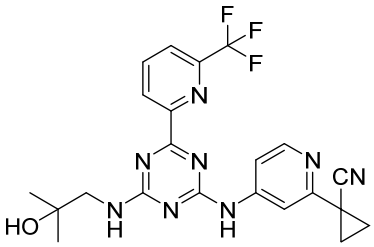
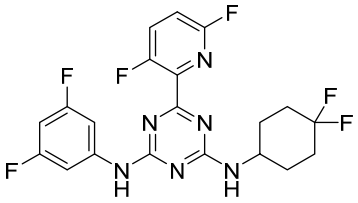
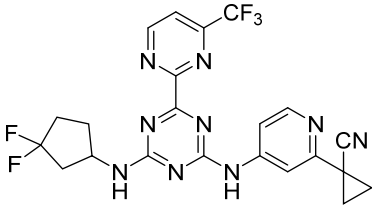
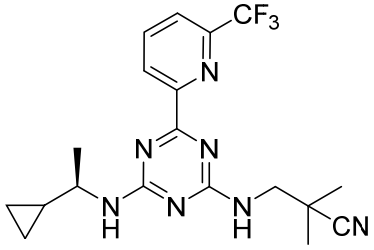
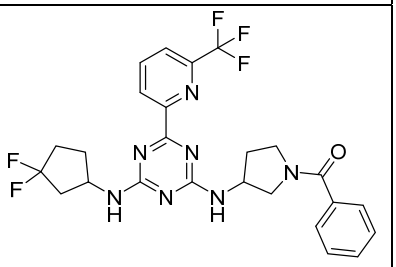
Número de Compuesto	Estructura
236	
237	
238	
239	
240	

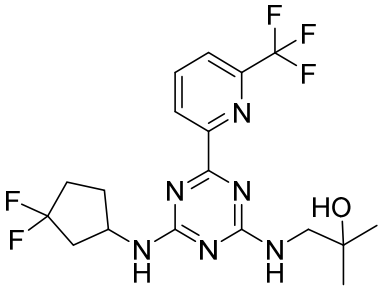
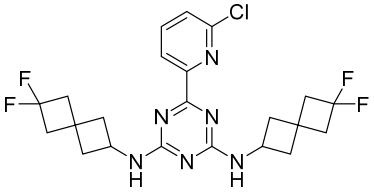
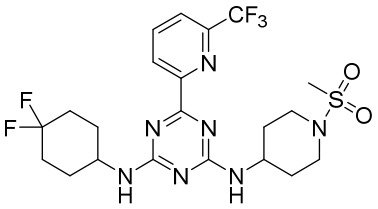
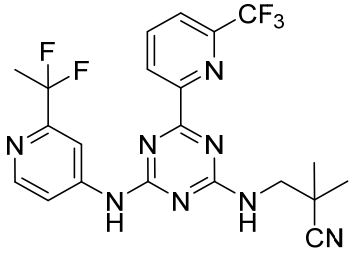
Número de Compuesto	Estructura
241	
242	
243	
244	
245	

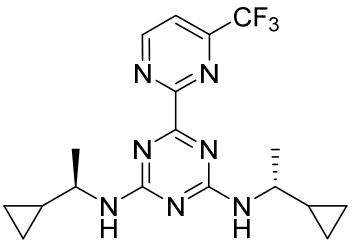
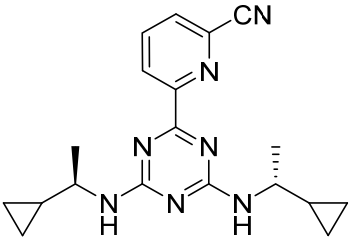
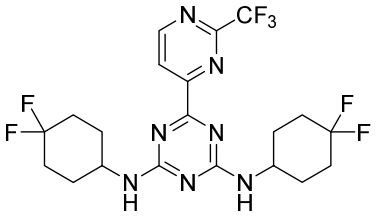
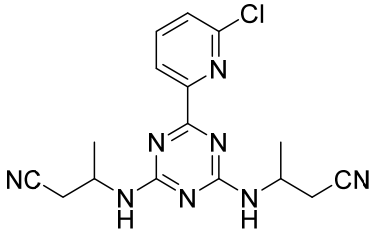
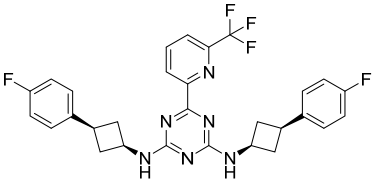
Número de Compuesto	Estructura
246	
247	
248	
249	

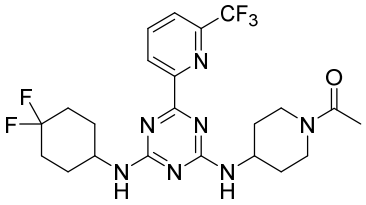
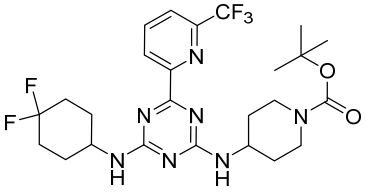
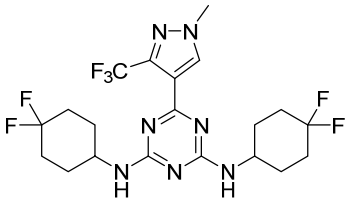
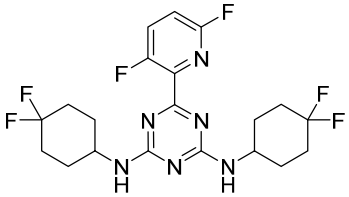
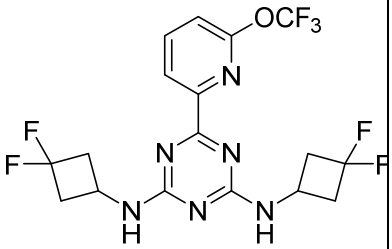
Número de Compuesto	Estructura
250	
251	
252	
253	
254	

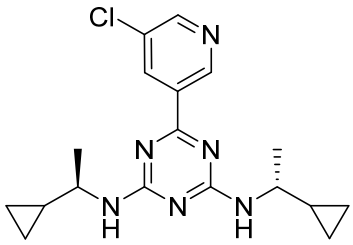
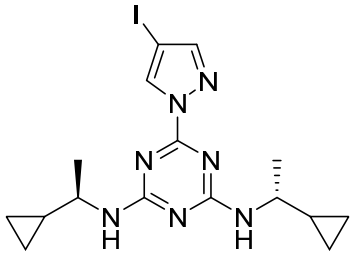
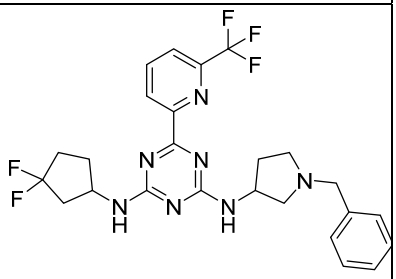
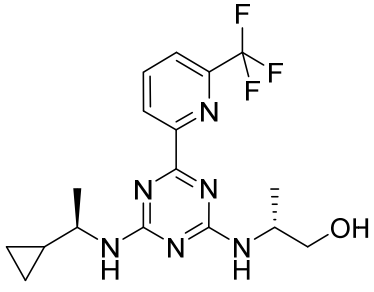
Número de Compuesto	Estructura
255	
256	
257	
258	

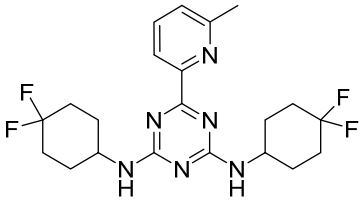
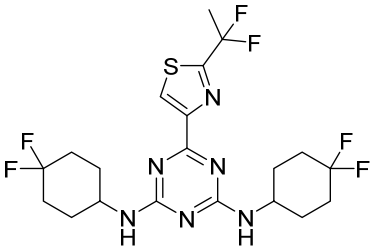
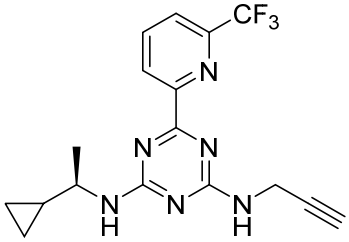
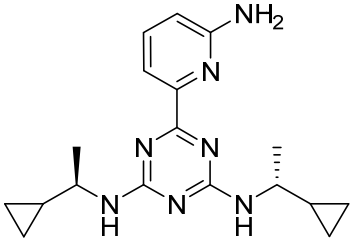
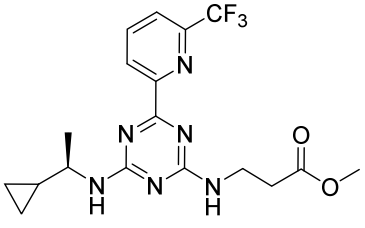
Número de Compuesto	Estructura
259	
260	
261	
262	
263	

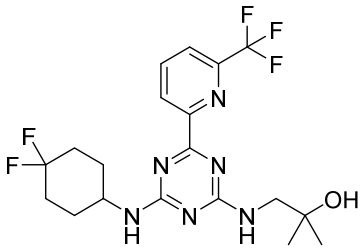
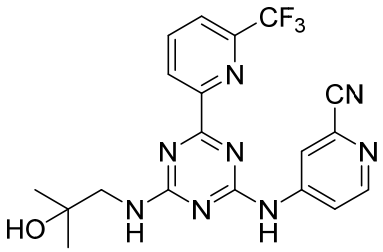
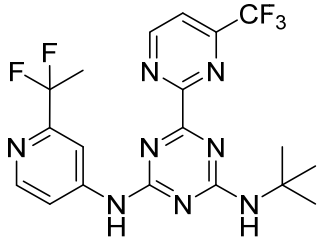
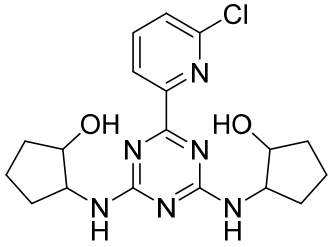
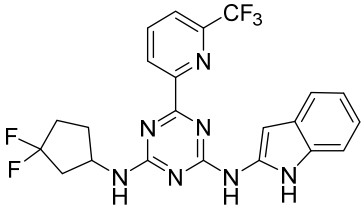
Número de Compuesto	Estructura
264	
265	
266	
267	

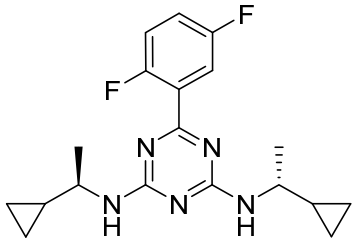
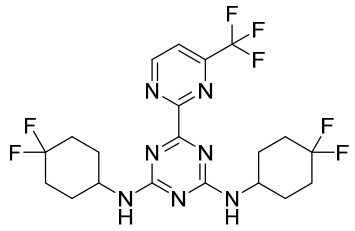
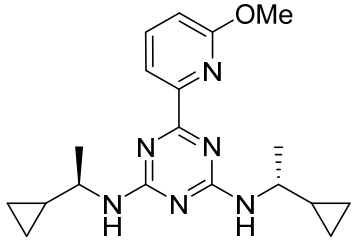
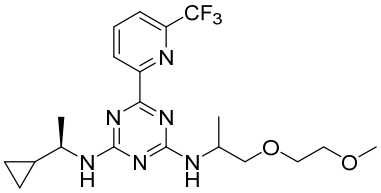
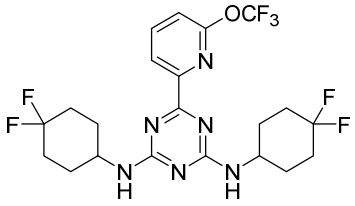
Número de Compuesto	Estructura
268	
269	
270	
271	
272	

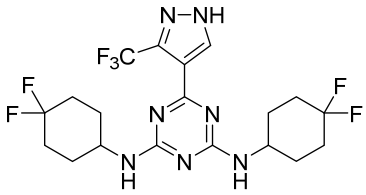
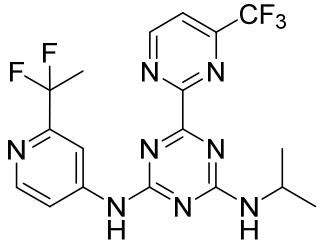
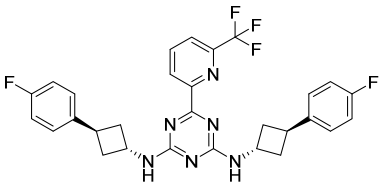
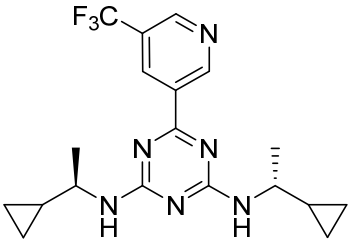
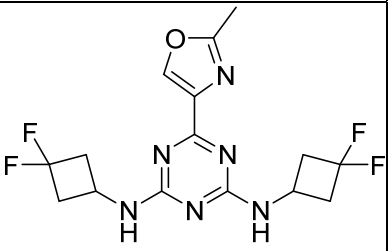
Número de Compuesto	Estructura
273	
274	
275	
276	
277	

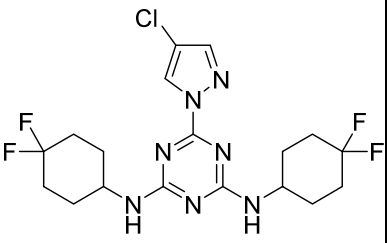
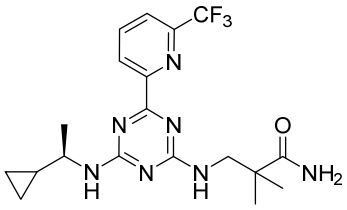
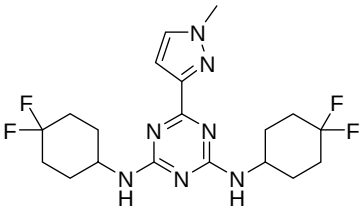
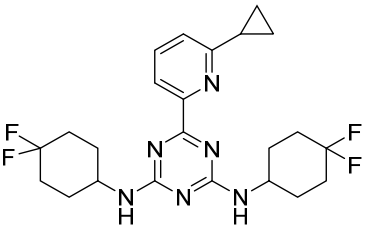
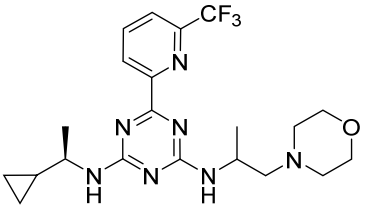
Número de Compuesto	Estructura
278	
279	
280	
281	

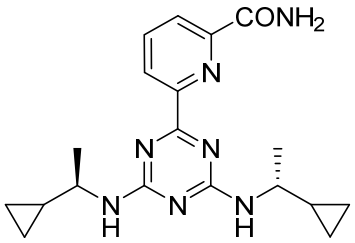
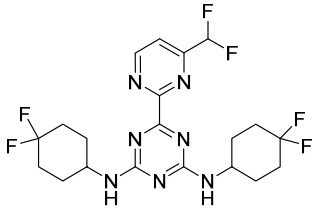
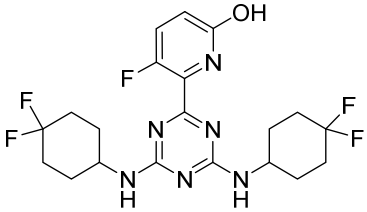
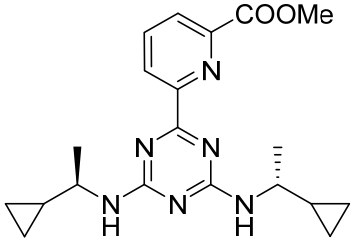
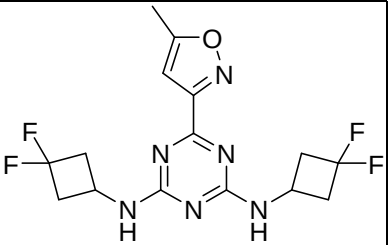
Número de Compuesto	Estructura
282	
283	
284	
285	
286	

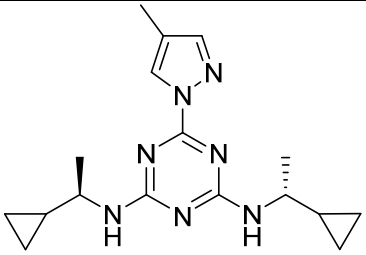
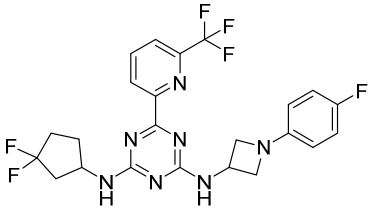
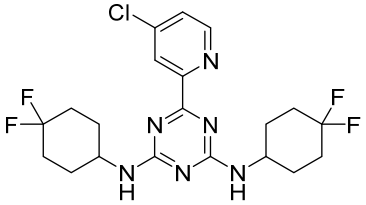
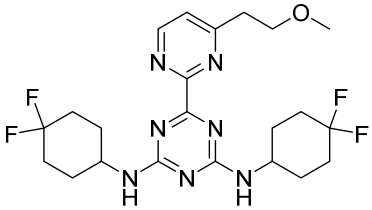
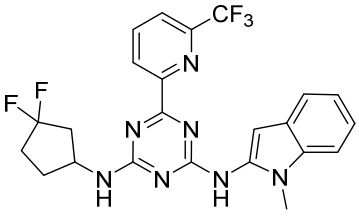
Número de Compuesto	Estructura
287	
288	
289	
290	
291	

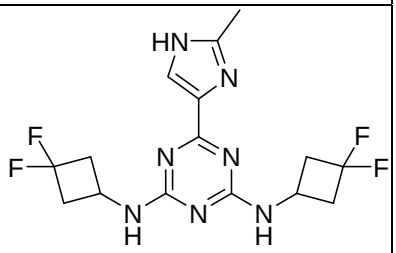
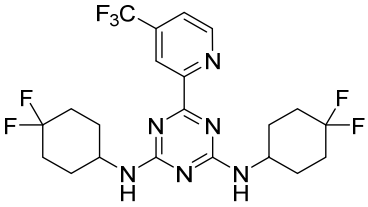
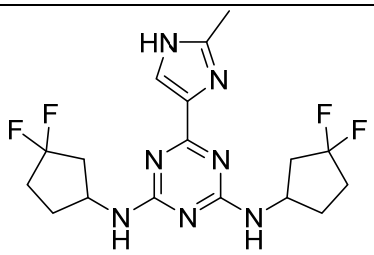
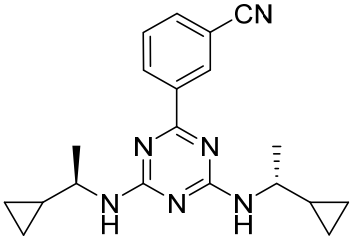
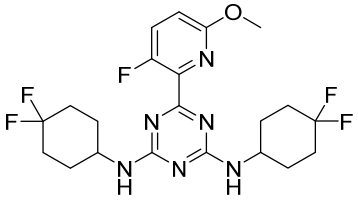
Número de Compuesto	Estructura
292	
293	
294	
295	
296	

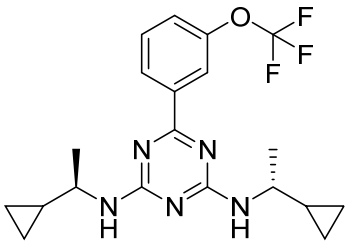
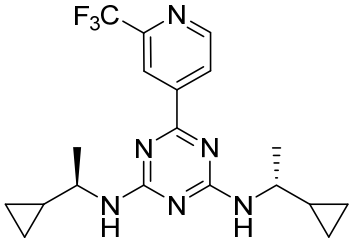
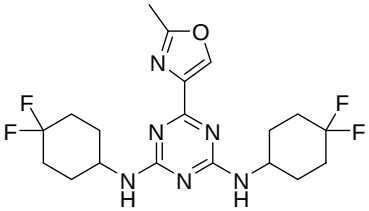
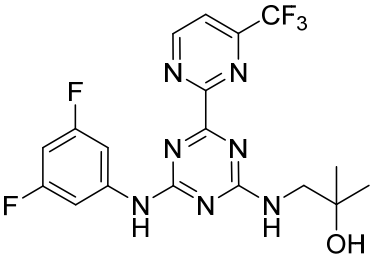
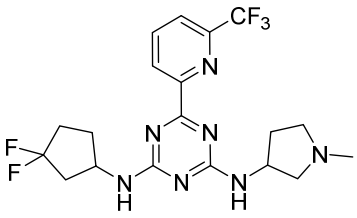
Número de Compuesto	Estructura
297	
298	
299	
300	
301	

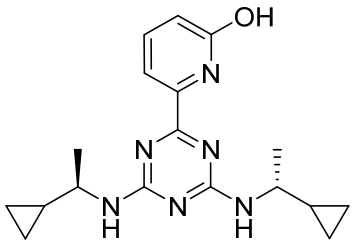
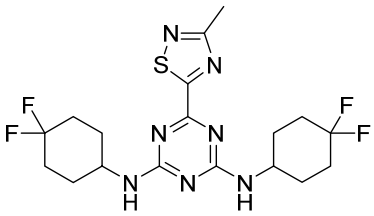
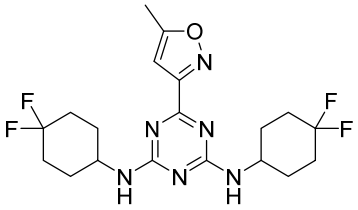
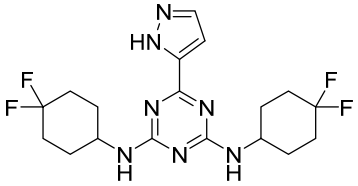
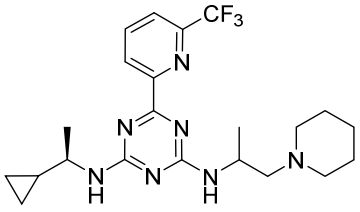
Número de Compuesto	Estructura
302	
303	
304	
305	
306	

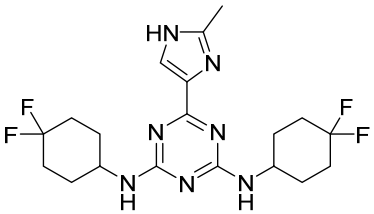
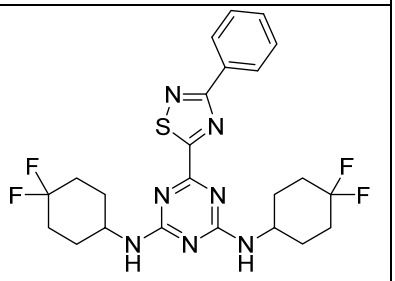
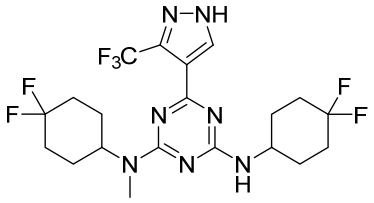
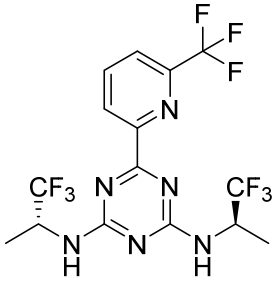
Número de Compuesto	Estructura
307	
308	
309	
310	
311	

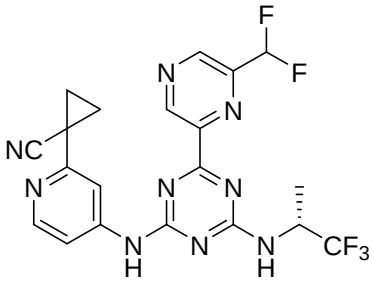
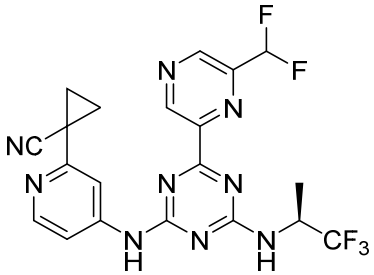
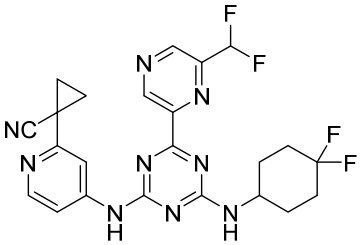
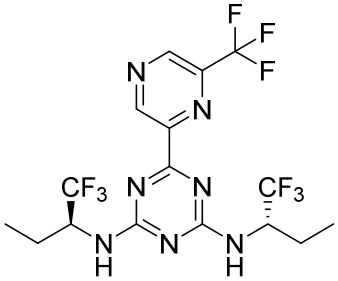
Número de Compuesto	Estructura
312	
313	
314	
315	
316	

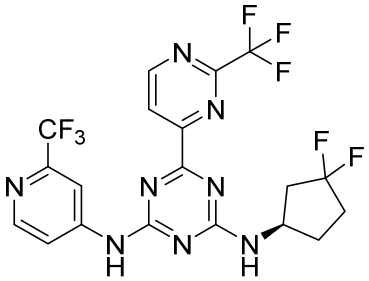
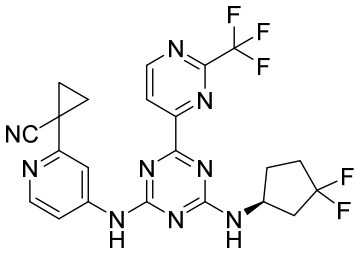
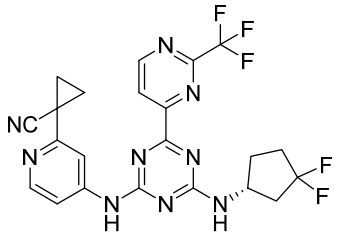
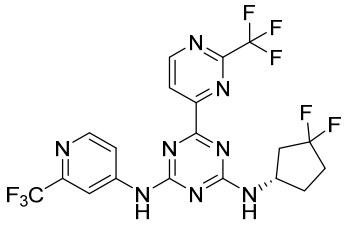
Número de Compuesto	Estructura
317	
318	
319	
320	
321	

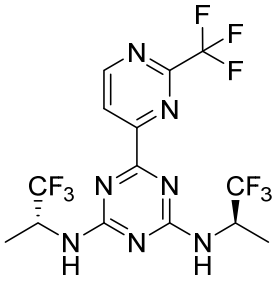
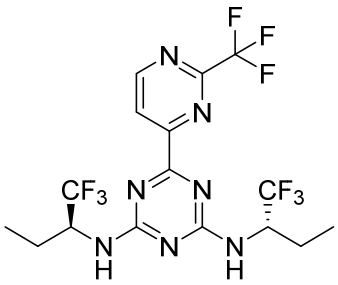
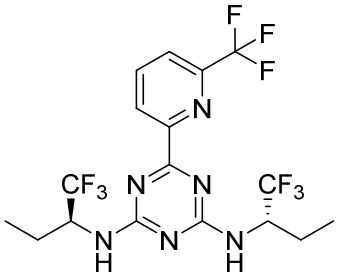
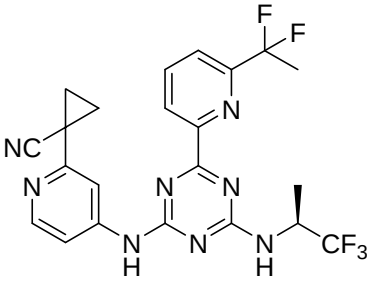
Número de Compuesto	Estructura
322	
323	
324	
325	
326	

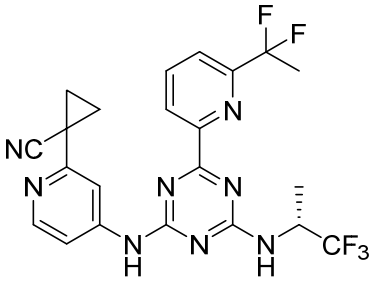
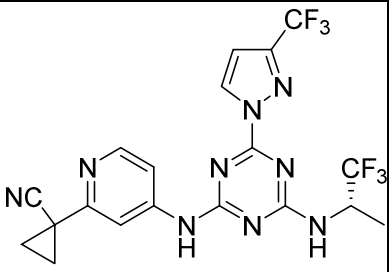
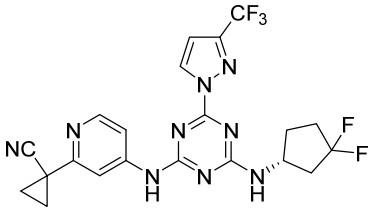
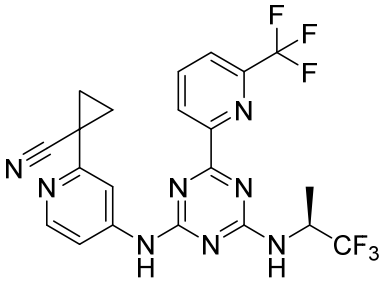
Número de Compuesto	Estructura
327	
328	
329	
330	
331	

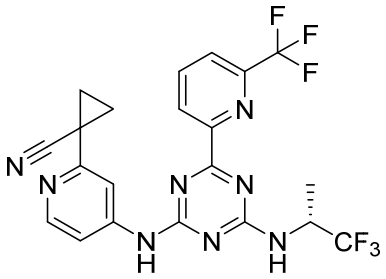
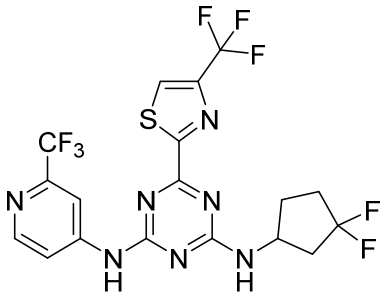
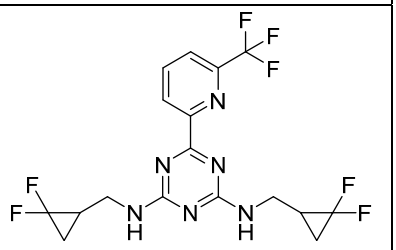
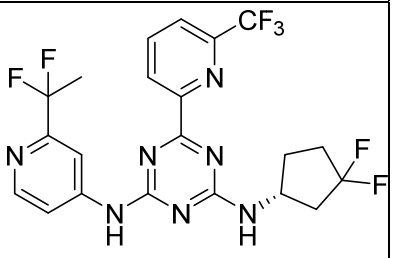
Número de Compuesto	Estructura
332	
333	
334	
335	

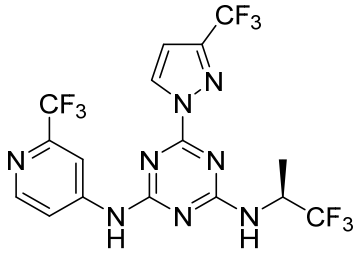
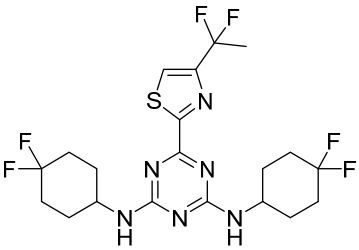
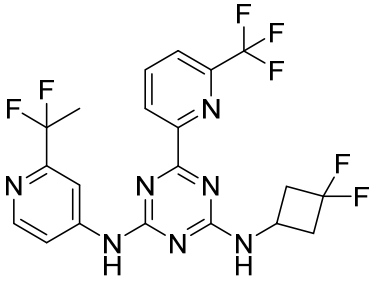
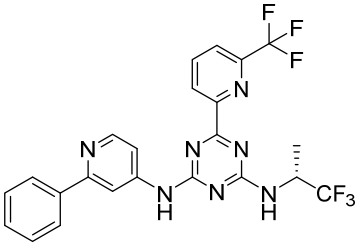
Número de Compuesto	Estructura
336	
337	
338	
339	

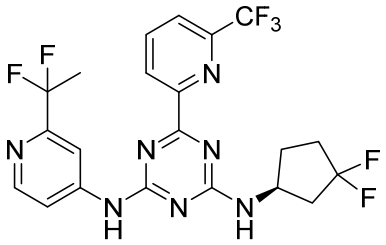
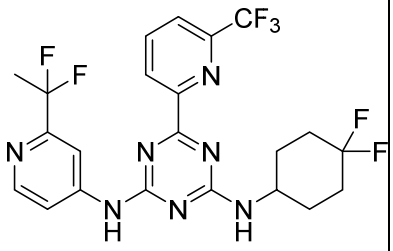
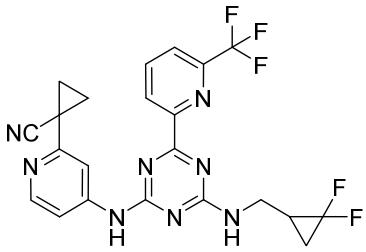
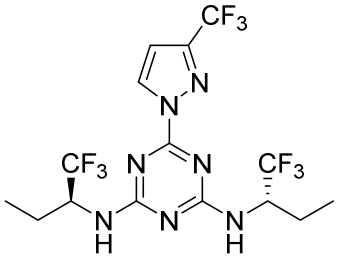
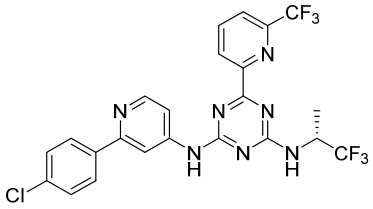
Número de Compuesto	Estructura
340	
341	
342	
343	

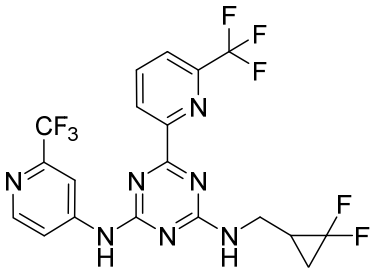
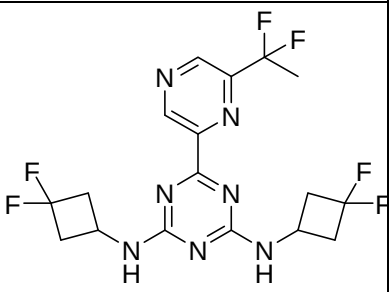
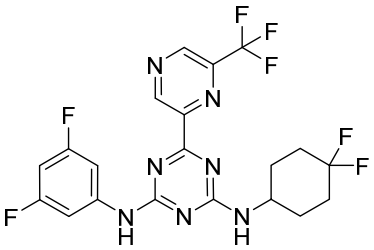
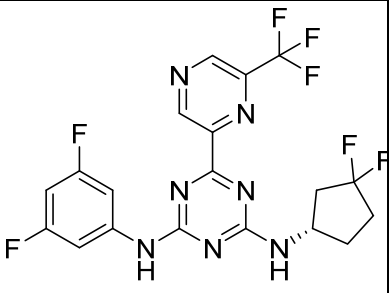
Número de Compuesto	Estructura
344	
345	
346	
347	

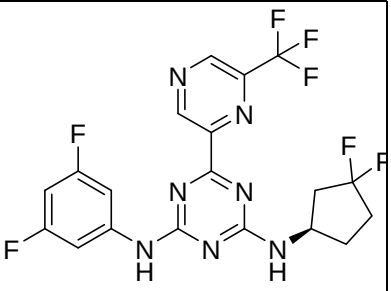
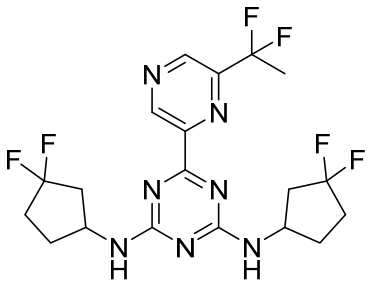
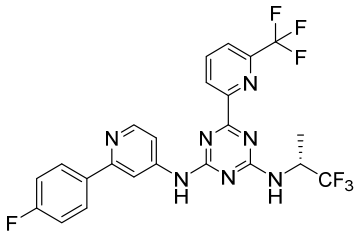
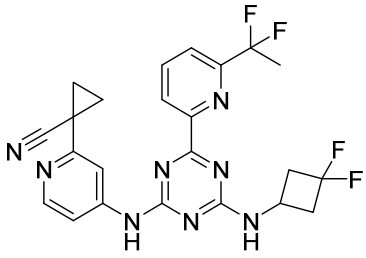
Número de Compuesto	Estructura
348	
349	
350	
351	

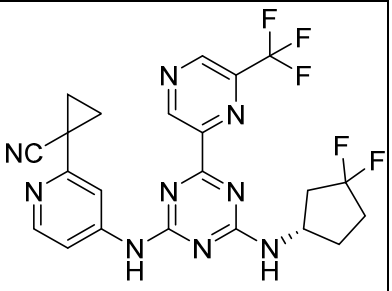
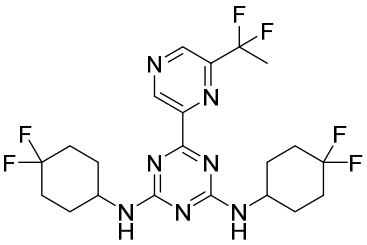
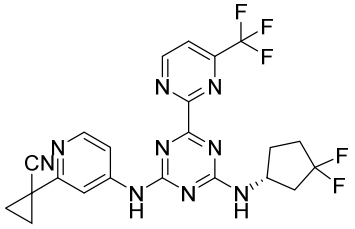
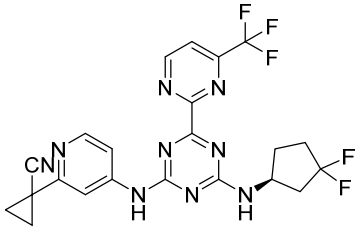
Número de Compuesto	Estructura
352	
353	
354	
355	

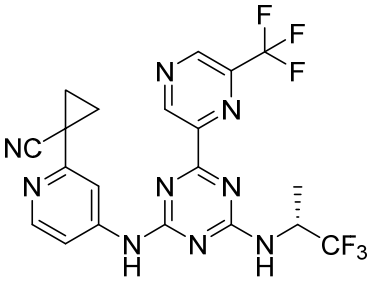
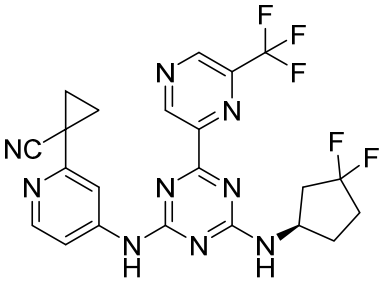
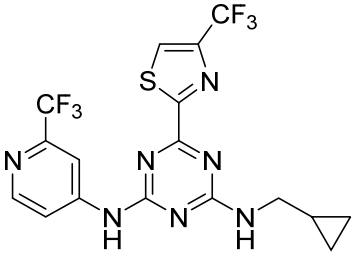
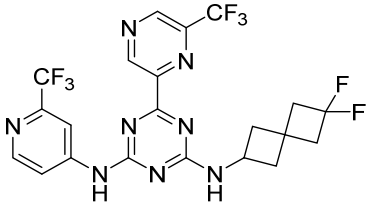
Número de Compuesto	Estructura
356	
357	
358	
359	

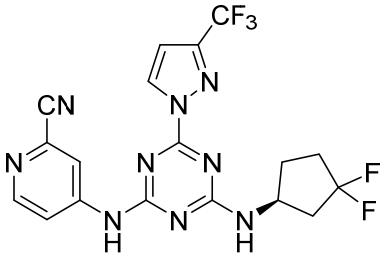
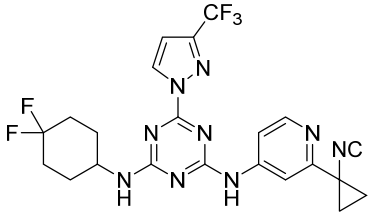
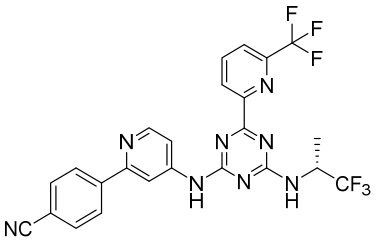
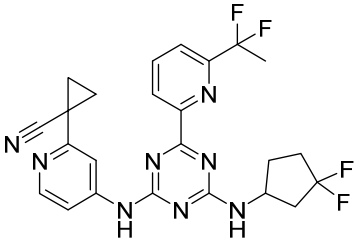
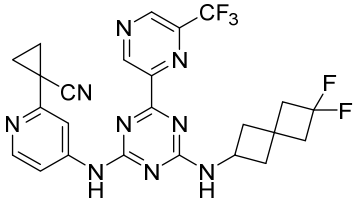
Número de Compuesto	Estructura
360	
361	
362	
363	
364	

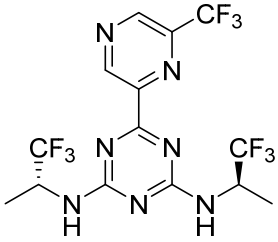
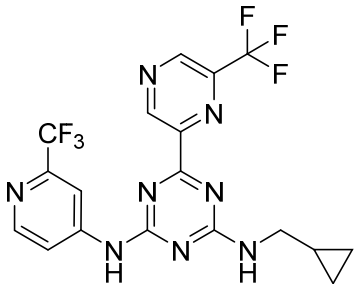
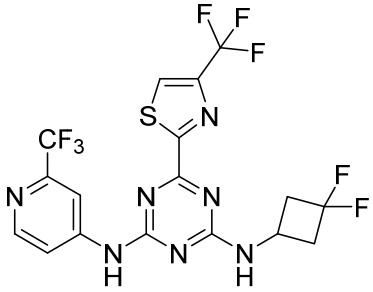
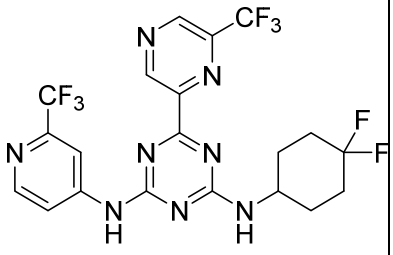
Número de Compuesto	Estructura
365	
366	
367	
368	

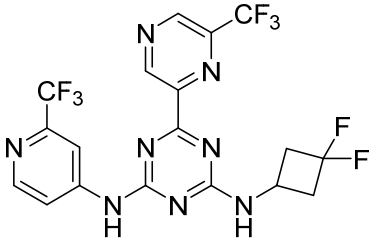
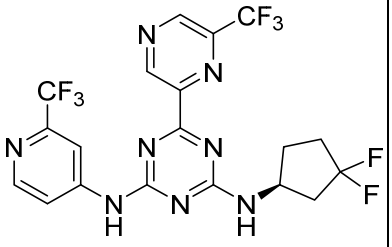
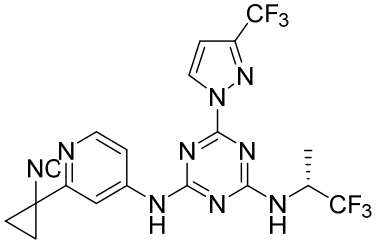
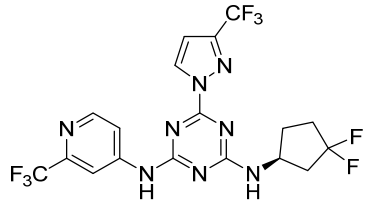
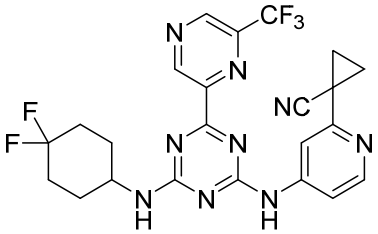
Número de Compuesto	Estructura
369	
370	
371	
372	

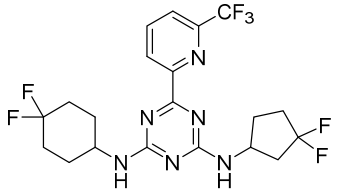
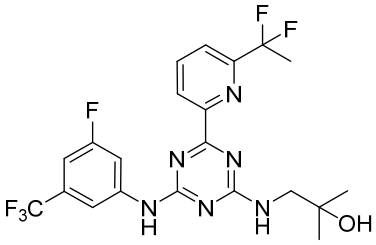
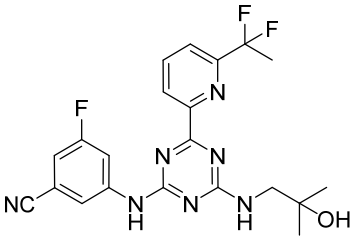
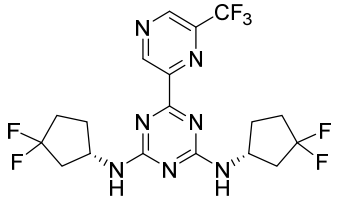
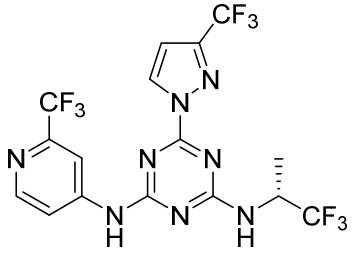
Número de Compuesto	Estructura
373	
374	
375	
376	

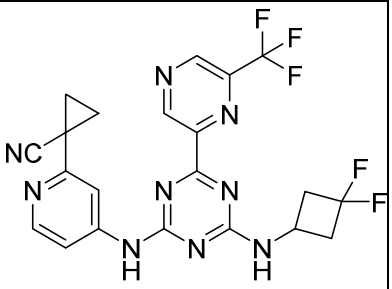
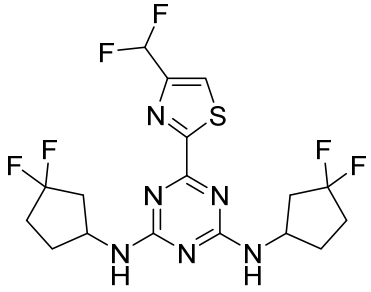
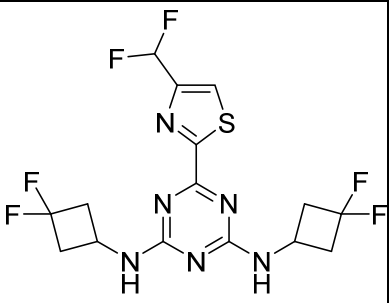
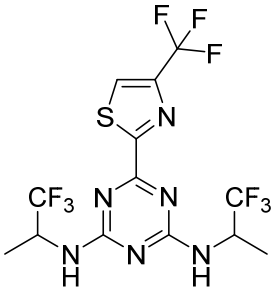
Número de Compuesto	Estructura
377	
378	
379	
380	

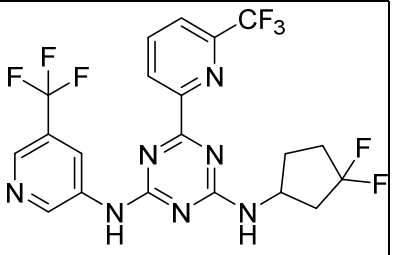
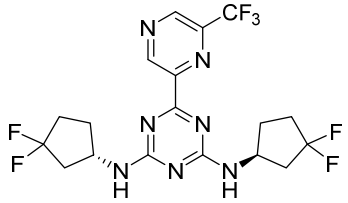
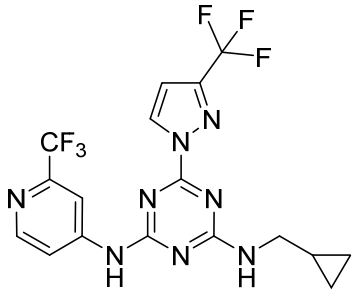
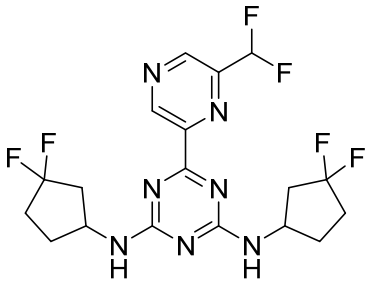
Número de Compuesto	Estructura
381	
382	
383	
384	
385	

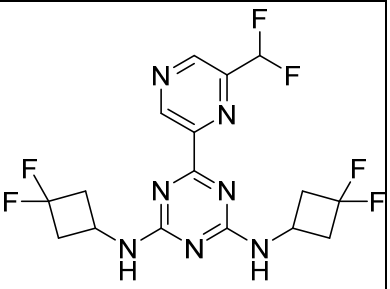
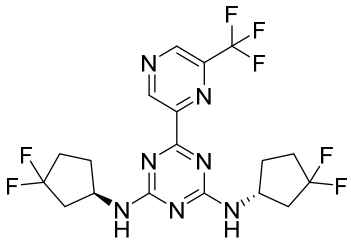
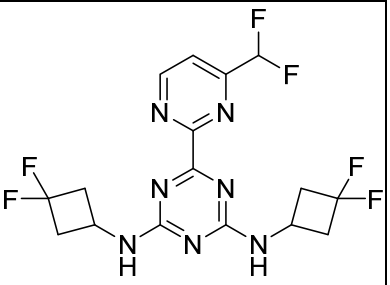
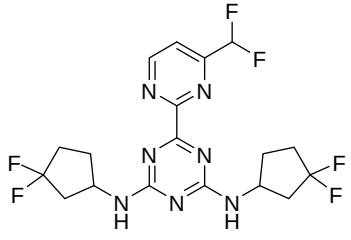
Número de Compuesto	Estructura
386	
387	
388	
389	

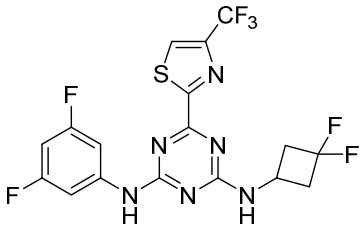
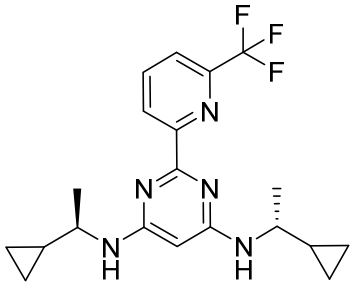
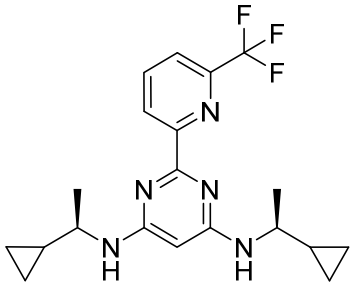
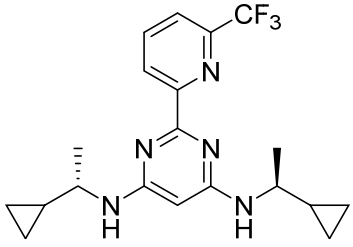
Número de Compuesto	Estructura
390	
391	
392	
393	
394	

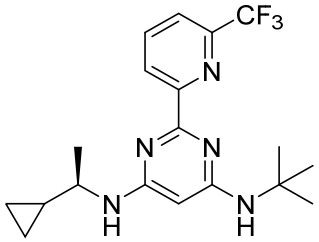
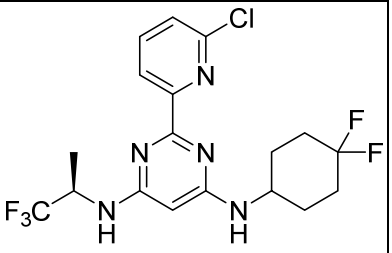
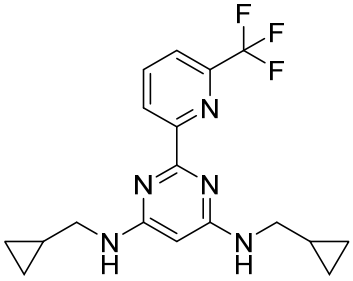
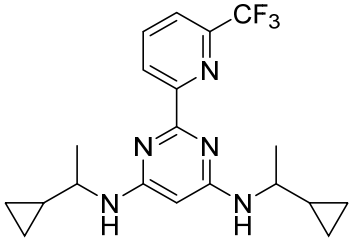
Número de Compuesto	Estructura
395	
397	
398	
399	
400	

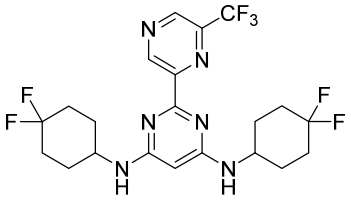
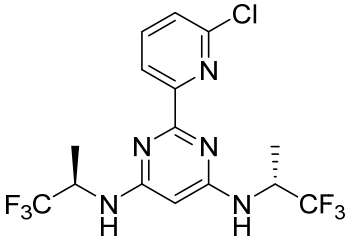
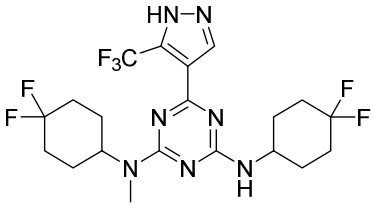
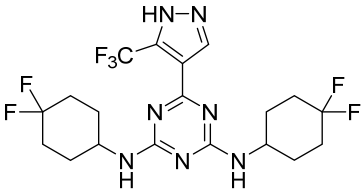
Número de Compuesto	Estructura
401	
402	
403	
404	

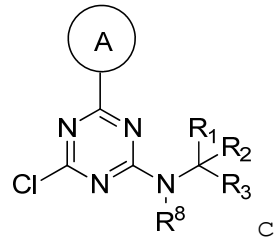
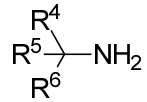
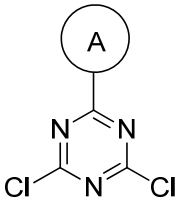
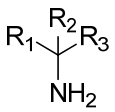
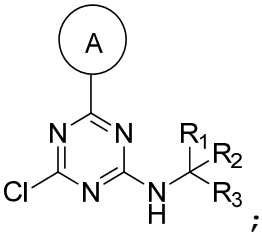
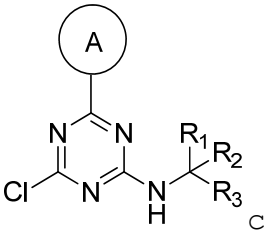
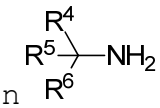
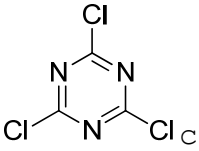
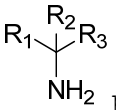
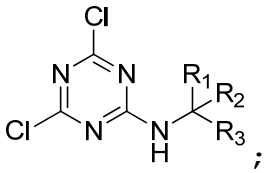
Número de Compuesto	Estructura
405	
406	
407	
408	

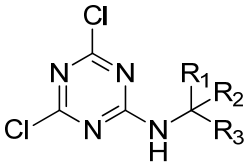
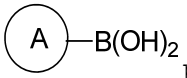
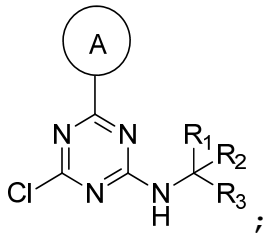
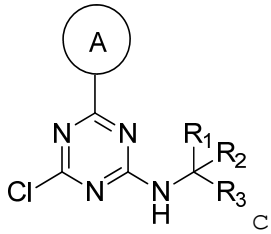
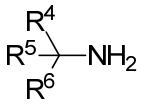
Número de Compuesto	Estructura
409	
410	
411	
412	

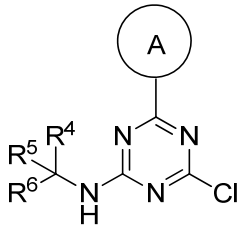
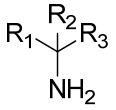
Número de Compuesto	Estructura
413	
414	
415	
416	

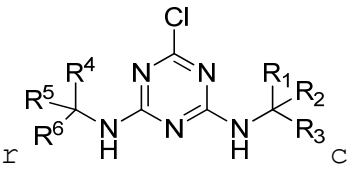
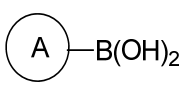
Número de Compuesto	Estructura
417	
418	
419	
420	

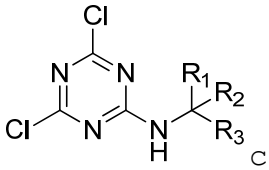
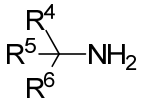
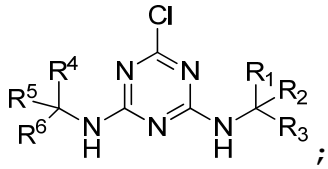
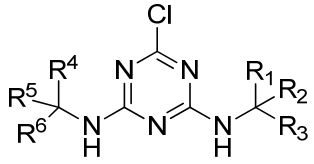
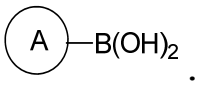
Número de Compuesto	Estructura
421	
422	
423	
424	

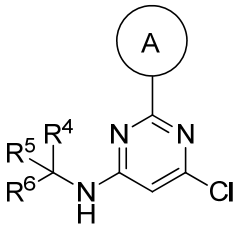
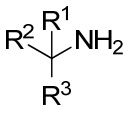
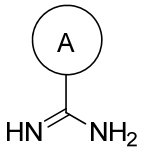
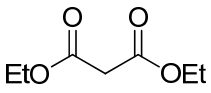
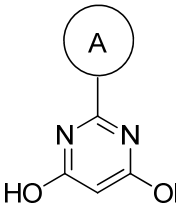
En la presente también se incluyen métodos para preparar compuestos de Fórmula I o un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en la presente que comprende hacer reaccionar  con  . En algunas realizaciones, los métodos precedentes comprenden el paso de (1) hacer reaccionar  con  para proporcionar  ; y el paso (2) hacer reaccionar  con  . En otras realizaciones, los métodos precedentes comprenden el paso de (1) hacer reaccionar  con  para proporcionar  ; paso (2)

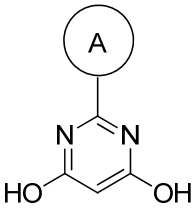
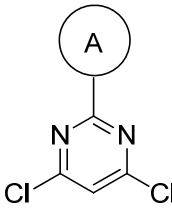
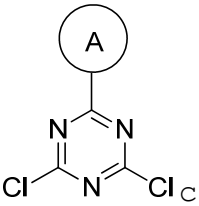
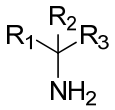
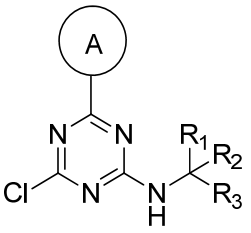
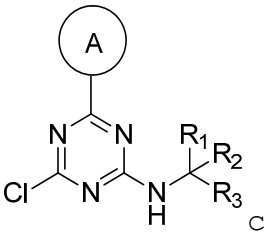
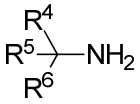
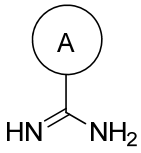
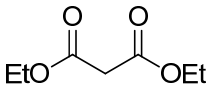
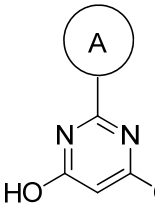
hacer reaccionar  con  para proporcionar  ; y el paso (3) hacer reaccionar  con  .

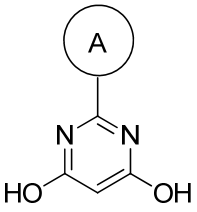
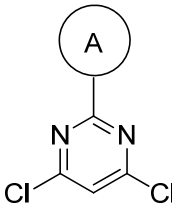
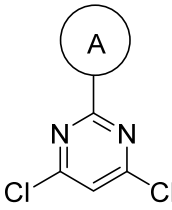
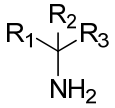
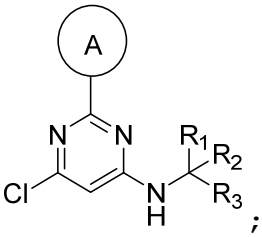
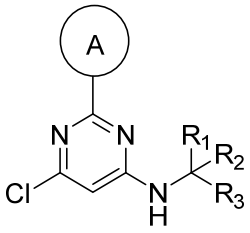
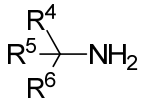
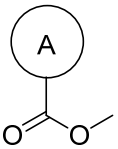
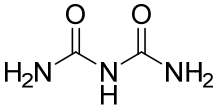
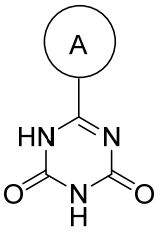
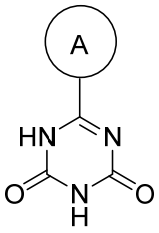
También se incluyen métodos para preparar compuestos de Fórmula I o un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en la presente que comprende hacer reaccionar  con  .

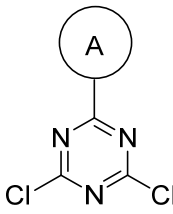
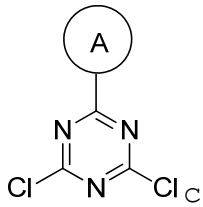
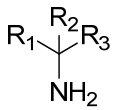
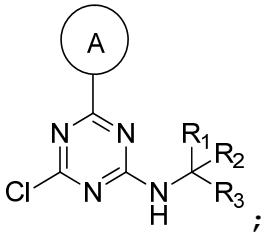
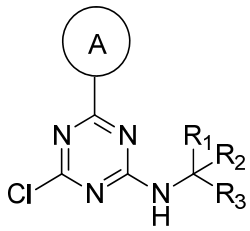
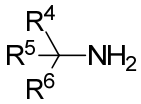
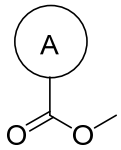
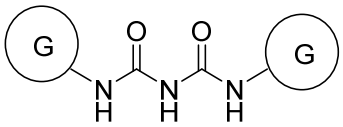
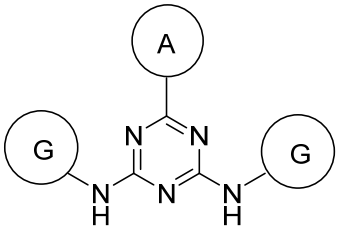
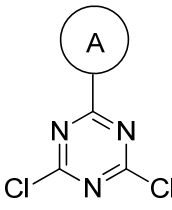
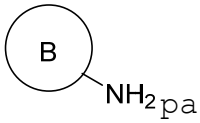
También se incluyen métodos para preparar compuestos de Fórmula I o un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en la presente que comprende hacer reaccionar  con  . En algunas realizaciones, los métodos precedentes comprenden el paso de

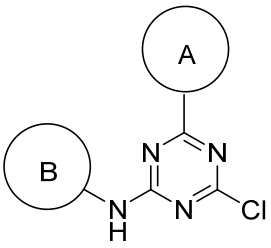
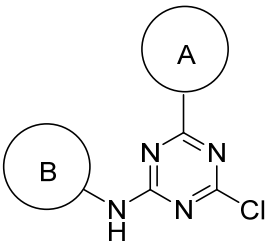
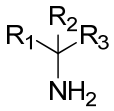
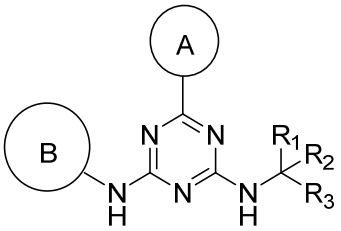
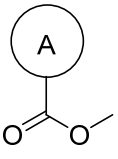
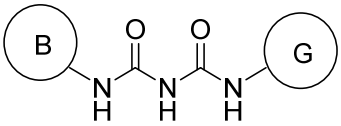
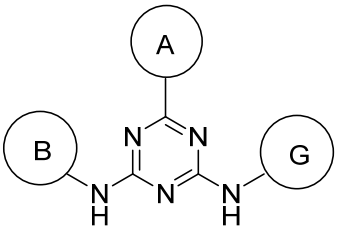
(1) hacer reaccionar  con  para proporcionar  ; y el paso (2) hacer reaccionar  con  .

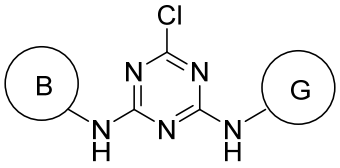
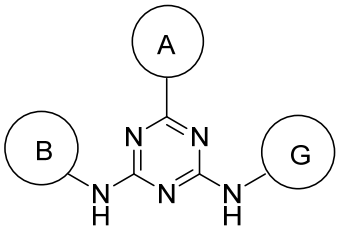
También se incluyen métodos para preparar compuestos de Fórmula I o un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en la presente que comprende hacer reaccionar  con  . En otras realizaciones, los métodos precedentes comprenden el paso de (1) convertir  con  en condiciones básicas para proporcionar  ; paso (2) hacer reaccionar

 con PCl_5, $POCl_3$ para proporcionar  ; paso (3) hacer reaccionar  con  para proporcionar  ; y el paso (4) hacer reaccionar  con  . En otras realizaciones, los métodos precedentes comprenden el paso de (1) convertir  con  en condiciones básicas para proporcionar  ; paso (2) hacer reaccionar

 con PCl_5, $POCl_3$ para proporcionar  ; paso (3) hacer reaccionar  con  para proporcionar  ; y el paso (4) hacer reaccionar  con  . En otras realizaciones, los métodos precedentes comprenden el paso de (1) convertir  con  en condiciones básicas para proporcionar  ; paso (2) hacer reaccionar  con PCl_5, $POCl_3$

para proporcionar  ; paso (3) hacer reaccionar  con  para proporcionar  ; y el paso (4) hacer reaccionar  con  . En otras realizaciones, el método comprende el paso de hacer reaccionar  con  en condiciones básicas para proporcionar  , en donde el Anillo G es un anillo carbociclilo o heterociclilo. En otras realizaciones, el método comprende los pasos de 1) hacer reaccionar  con  para proporcionar


y 2) hacer reaccionar 
con 
para proporcionar 
, en donde el Anillo B es un anillo arilo o heteroarilo. En otras realizaciones, el método comprende el paso de hacer reaccionar 
con 
en condiciones básicas para proporcionar 
, en donde el Anillo B es un anillo arilo o heteroarilo y un anillo G es un anillo carbociclilo o heterociclilo. En otras realizaciones, el método comprende el

paso de hacer reaccionar  con el anillo A para formar  .

Los compuestos de un aspecto de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta forma se presentan como racematos, mezclas racémicas, mezclas escalémicas y mezclas diastereoméricas, así como enantiómeros únicos o estereoisómeros individuales que están básicamente libres de otro enantiómero o estereoisómero posible. La expresión “básicamente libre de otros estereoisómeros”, tal como se utiliza en presente, significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados en aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. El término “enriquecido” significa que al menos el porcentaje designado de una preparación es el compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros. Los métodos de obtención o sintetización de un enantiómero o estereoisómero individual para un compuesto dado son conocidos en la técnica y pueden aplicarse

como sea practicable a compuestos finales o a materiales de partida o intermediarios.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig,II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId se enriquece para una estructura o estructuras que tienen una estereoquímica seleccionada en uno o más átomos de carbono. Por ejemplo, el compuesto está enriquecido en el estereoisómero específico al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%.

Los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig,II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar presente en cualquier forma isotópica, incluida ^{1}H, ^{2}H (D o deuterio) y ^{3}H (T o tritio); C puede estar presente en cualquier forma isotópica, incluida ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C; N puede estar en cualquier forma isotópica, incluida ^{13}N, ^{14}N y ^{15}N; O puede estar presente en cualquier forma isotópica, incluida ^{15}O, ^{16}O y ^{18}O; F puede estar en cualquier forma isotópica, incluida ^{18}F; y similares. Por ejemplo, el compuesto está enriquecido en una forma isotópica específica de H, C, N, O y/o F, al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%.

A menos que se indique lo contrario cuando un compuesto divulgado se denomina o representa mediante una estructura

sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los posibles estereoisómeros del compuesto.

Los compuestos de un aspecto de la presente invención también pueden estar representados en múltiples formas tautoméricas. En dichas instancias, un aspecto de la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente, aunque solo una única forma tautomérica puede estar representada (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillos puede resultar en alquilación en múltiples sitios, un aspecto de la invención incluye expresamente todos dichos productos de reacción; y tautómeros de ceto-enol). Todas dichas formas isoméricas de dichos compuestos están expresamente incluidas en la presente.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts" J. Pharm. Sci. Vol. 66, págs. 119.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser $-COO^-$), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, a modo no taxativo, iones de metal alcalino tales como Na^+ y K^+, cationes alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+}, y otros cationes tales como Al^{3+}. Ejemplos de cationes

orgánicos adecuados incluyen, a modo no taxativo, ión de amonio (es decir, NH_4^+) e iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH_3R^+, NH_2R^{2+}, NHR^{3+}, NR^{4+}). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituido adecuados son aquellos que derivan de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, al igual que aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión de amonio cuaternario común es $N(CH_3)_4^+$.

Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, $-NH_2$ puede ser $-NH_3^+$), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, a modo no taxativo, aquellos que derivan de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, a modo no taxativo, aquellos que derivan de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumarico, glucoheptonico, gluconico, glutamico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico,

lactobiónico, laurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los mesilatos de cada compuesto en la Tabla 1 se incluyen explícitamente en la presente. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, a modo no taxativo, aquellos que derivan de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

Los compuestos proporcionados en la presente, por lo tanto, incluyen los compuestos en sí mismos, así como sus sales, hidratos y sus profármacos, si corresponde. Los compuestos proporcionados pueden ser modificados y convertidos en profármacos agregando funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, dirigiendo a un tejido particular. Dichas modificaciones (es decir, profármacos) se conocen en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimiento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres (por

ejemplo, fosfatos, ésteres de aminoácidos (por ejemplo, valina)) y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras su administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos. Los fosfatos de calcio y sodio de cada compuesto en la Tabla 1, si corresponde, se incluyen explícitamente en la presente. Los ésteres de aminoácido (por ejemplo, valina) de cada compuesto en la Tabla 1, si corresponde, se incluyen explícitamente en la presente.

Composiciones y vías de administración

Los compuestos utilizados en los métodos descritos en la presente pueden formularse junto con un portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable en composiciones farmacéuticamente aceptables antes de administrarse a un sujeto. En otra realización, dichas composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden además agentes terapéuticos adicionales en cantidades efectivas para lograr una modulación de una enfermedad o síntomas de una enfermedad, incluidos aquellos descritos en la presente.

La expresión "portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto de un aspecto de la presente invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se

administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tal como succinato de d-α-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens u otros matrices de administración polimérica similar, proteínas de suero tales como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicérido parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Ciclodextrinas tales como α-, β- y γ-ciclodextrina o

derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluido 2- y 3-hidroxipropil-β-ciclodextrinas u otros derivados solubilizados también pueden utilizarse ventajosamente para mejorar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado, preferiblemente mediante administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o soluciones amortiguadoras farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, tal como se utiliza en la presente, incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intralesional e intracraneana o técnicas de infusión.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de preparación inyectable estéril, por ejemplo, como

una suspensión acuosa inyectable estéril u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes de dispersión o humectación adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteral aceptable no tóxico como, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden utilizarse se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Adicionalmente, convencionalmente se utilizan aceite estériles, fijos como un disolvente o medio de suspensión. Con este propósito, puede utilizarse cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que comúnmente se utilizan en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como

emulsionantes y/o suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente utilizados tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de biodisponibilidad que comúnmente se utilizan en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras también pueden utilizarse a efectos de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención también pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluidas, a modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se agregan normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran oralmente suspensiones y/o emulsiones acuosas, el ingrediente activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa combinándose con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, pueden agregarse ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención también pueden administrarse en forma de

supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de un aspecto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, a modo no taxativo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debería formularse con un ungüento adecuado que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para administración tópica de los compuestos de un aspecto de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxipropileno de polioxietileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador con agentes emulsionantes adecuados. Portadores adecuados incluyen, a modo no taxativo, aceite

mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención también pueden aplicarse tópicamente al tracto intestinal inferior mediante formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. Los parches transdérmicos tópicos también se incluyen en un aspecto en la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden preparase en forma de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Cuando las composiciones de un aspecto de la presente invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en la presente y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberían estar presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente 1 a 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 y 95% de la dosificación normalmente

administrada en régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosis múltiple, de los compuestos de la presente invención. Alternativamente, dichos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados con los compuestos de un aspecto de la presente invención en una única composición.

Los compuestos descritos en la presente pueden, por ejemplo, administrarse mediante inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica o mediante inhalación, con una dosificación en un rango de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas o de acuerdo con los requisitos del fármaco particular. Los métodos en la presente contemplan la administración de una cantidad efectiva de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o indicado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración puede usarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se combina con los materiales portadores para producir una forma de dosificación

única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, dichas preparaciones contienen de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de compuesto activo.

Pueden ser necesarias dosis inferiores o superiores que aquellas mencionadas anteriormente. La dosificación y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier sujeto particular dependerán de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y el transcurso de la enfermedad, la condición o los síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, la condición o los síntomas y el criterio de médico tratante.

Con la mejora de la condición del sujeto, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de un aspecto de la presente invención, en caso de que sea necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el cual la afección mejorada se retiene cuando los síntomas se hayan aliviado hasta el nivel deseado. Los sujetos pueden,

sin embargo, requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras la recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente que comprenden un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones en la presente pueden comprender además otro agente terapéutico útil para tratar el cáncer.

Métodos de uso

Se proporciona un método para inhibir la actividad de la IDH1 mutante que comprende poner en contacto un sujeto que lo necesite con un compuesto (incluyendo sus tautómeros y/o isotopólogos) de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el cáncer a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 en donde la mutación de IDH1 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un sujeto. En un aspecto de la presente realización, la IDH1 mutante tiene una mutación R132X. En un aspecto de la presente realización, la mutación de R132X es seleccionada de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es

R132H o R132C. En otro aspecto adicional, la mutación R132X es R132H.

También se proporcionan métodos de tratamiento de cáncer caracterizados por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que comprende la etapa de administración a un sujeto que lo necesita de (a) un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones en la presente o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el cáncer a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 en donde la mutación de IDH1 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente. En un aspecto de la presente realización, la mutación de IDH1 es una mutación R132X. En otro aspecto de la presente realización, la mutación R132X es seleccionada de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132H o R132C. Un cáncer puede ser analizado mediante secuenciamiento de las muestras de células para determinar la presencia y naturaleza específica de una mutación (por ejemplo, el aminoácido cambiado presente) en el aminoácido 132 de IDH1.

Sin ceñirse a ninguna teoría, los solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH1 en donde la mutación de IDH1 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato, y en particular mutaciones R132H de IDH1, caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cánceres, independientemente de su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. De esta forma, los compuestos y métodos de la presente invención son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que se caracterice por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que imparte dicha actividad y en particular una mutación de IDH1, R132H o R132C.

En un aspecto de la presente realización, la eficacia del tratamiento del cáncer es monitoreada midiendo los niveles de 2HG en el sujeto. Típicamente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en donde un nivel elevado es indicado para el uso del compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente para tratar el cáncer. Una vez que se establecen niveles elevados, el nivel de 2HG se determina durante y/o al terminar el tratamiento para establecer la eficacia. En ciertas realizaciones, el nivel de 2HG solo se determina durante y/o después de terminar el tratamiento. Una

reducción de los niveles de 2HG durante el tratamiento y después del tratamiento indica eficacia. De manera similar, una determinación de que los niveles de 2HG no son elevados durante o después del tratamiento también indica eficacia. Típicamente, estas mediciones de 2HG se utilizarán junto con otras determinaciones bien conocidas de eficacia del tratamiento del cáncer, tales como reducción del número y tamaño de tumores y/o lesiones asociadas con el cáncer, mejora de la salud general del sujeto y alteraciones de los biomarcadores que están asociadas con la eficacia del tratamiento del cáncer.

Puede detectarse 2HG en una muestra mediante LC/MS. La muestra se mezcla 80:20 con metanol, y se centrifuga a 3.000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El sobrenadante resultante puede recogerse y almacenarse a -80 grados Celsius antes de LC-MS/MS para evaluar los niveles de 2-hidroxiglutarato. Puede utilizarse una variedad de métodos de separación de cromatografía líquida (LC) diferentes. Cada método puede acoplarse mediante ionización por electropulverización negativa (ESI, -3,0 kV) a espectrómetros de masas de triple cuadrupolo que operan en modo de monitorización de reacción múltiple (MRM), con parámetros de MS optimizados sobre soluciones estándar de metabolitos de infusión. Los metabolitos pueden separarse mediante

cromatografía de fase inversa usando 10 mM de tributil-amina como agente de apareamiento en la fase móvil acuosa, de acuerdo con una variante de un método mencionado anteriormente (Luo *et al. J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007). Un método permite la resolución de metabolitos de TCA: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t= 7, 95% B; t= 8, 0% B, donde B se refiere a una fase móvil orgánica de 100% de metanol. Otro método es específico para 2-hidroxiglutarato, que opera un gradiente lineal rápido de 50%-95% B (soluciones amortiguadoras, tales como se definieron anteriormente) durante 5 minutos. Puede utilizarse Synergi *Hidro*-RP, 100mm × 2 mm, 2,1 µm de tamaño de partícula (Phenomonex) como columna, tal como se describió anteriormente. Los metabolitos pueden cuantificarse mediante comparación de áreas pico con estándares de metabolitos puros a una concentración conocida. Los estudios de flujo de metabolitos de ^{13}C-glutamina pueden llevarse tal como se describe en, por ejemplo, Munger *et al*. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

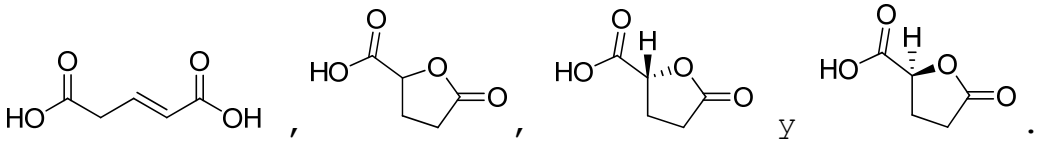
En una realización, el 2HG se evalúa directamente.

En otra realización, se evalúa un derivado de 2HG formado en el proceso de realización del método analítico. A modo de ejemplo dicho derivado puede ser un derivado formado en análisis MS. Los derivados pueden incluir un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, una variante de

hidratación o una variante de hidratación que también es un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, por ejemplo, como se forma en análisis de MS.

En otra realización, se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Ejemplos incluyen especies que se acumulan o se elevan o reducen, como resultado de la presencia de 2HG, tal como glutarato o glutamato que se correlacionará con 2HG, por ejemplo, R-2HG.

Derivados de 2HG ejemplares incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos proporcionados a continuación o un aducto de sal de los mismos:



En una realización, el cáncer es un tumor en donde al menos 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de las células tumorales contienen una mutación de IDH1, y en particular una mutación R132H o R132C de IDH1, en el momento del diagnóstico o tratamiento.

Se sabe que las mutaciones R132X de IDH1 ocurren en ciertos tipos de cánceres como se indica en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2. Mutaciones de IDH asociadas con ciertos cánceres

Tipo de cáncer	**Mutación R132X de IDH1**	**Tipo de tumor**
Tumores cerebrales	R132H	Tumor primario
	R132C	Tumor primario
	R132S	Tumor primario
	R132G	Tumor primario
	R132L	Tumor primario
	R132V	Tumor primario
Fibrosarcoma	R132C	Línea celular de fibrosarcoma HT1080
Leucemia mieloide aguda (AML)	R132H	Tumor primario
	R132G	Tumor primario
	R132C	Tumor primario
Cáncer de próstata	R132H	Tumor primario
	R132C	Tumor primario
Leucemia linfoblástica aguda (ALL)	R132C	Tumor primario
Paragangliomas	R132C	Tumor primario

Se han identificado mutaciones R132H de IDH1 en glioblastoma, leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de célula no pequeña, colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), cáncer de colon y linfoma no-Hodgkin (NHL) angio-inmunoblástico. Por consiguiente, en una realización, los métodos descritos en la presente se utilizan para tratar glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) o colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), cáncer de colon o linfoma no-Hodgkin (NHL) angio-inmunoblástico en un paciente.

En otra realización, los métodos descritos en la presente se utilizan para tratar glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), colangiocarcinomas (por ejemplo, colangiocarcinoma intrahepático (IHCC)), condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), cáncer de próstata, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemias linfoblásticas agudas B (B-ALL), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, cáncer de colon de linfoma o linfoma no-Hodgkin (NHL) no angio-inmunoblástico en un paciente.

En otra realización, la malignidad hematológica avanzada a tratar es linfoma (por ejemplo, linfoma no-Hodgkin (NHL) tal como linfoma de células B (por ejemplo, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL), linfoma de células B grandes difusas, linfoma folicular, linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma linfoblástico de precursores de células B y linfoma de células del manto) y linfoma de células T (por ejemplo, micosis fungoide, linfoma anaplásico de células grandes y linfoma linfoblástico de precursores de células T).

Por consiguiente, en una realización, el cáncer es un cáncer seleccionado de cualquiera de los tipos de cáncer enumerados en la Tabla 2, y la mutación R132X de IDH es una o más de las mutaciones R132X de IDH1 enumeradas en la Tabla 2 para ese tipo de cáncer particular.

Los métodos de tratamiento descritos en la presente pueden comprender adicionalmente varias etapas de evaluación antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito

en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente, el método comprende además una etapa de evaluación del crecimiento, tamaño, peso, invasividad, etapa y/o fenotipo del cáncer.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente, el método comprende además una etapa de evaluación del genotipo de IDH1 del cáncer. Esto puede lograrse mediante métodos comunes en la técnica, tales como secuenciamiento de ADN, inmunoanálisis y/o evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2HG.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente, el método comprende además una etapa de determinación del nivel de 2HG en el sujeto. Esto puede lograrse mediante análisis espectroscópico, por ejemplo, análisis basado en resonancia magnética, por ejemplo, medición de MRI y/o MRS, análisis de muestras de fluido corporal, tales como análisis de suero o fluido de la médula espinal o mediante análisis de

material quirúrgico, por ejemplo, mediante espectroscopía de masas.

También se proporciona un método para inhibir la actividad de la IDH2 mutante que comprende poner en contacto un sujeto que lo necesite con un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId, un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el cáncer a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH2 en donde la mutación de IDH2 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)2-hidroxiglutarato en un sujeto. En un aspecto de la presente realización, la IDH2 mutante tiene una mutación R140X. En un aspecto de la presente realización, la mutación R140X es una mutación R140Q. En un aspecto de la presente realización, la mutación R140X es una mutación R140W. En un aspecto de la presente realización, la mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de la presente realización, la IDH2 mutante tiene una mutación R172X. En un aspecto de la presente realización, la mutación R172X es una mutación R172K. En un aspecto de la presente realización, la mutación R172X es una mutación R172G.

También se proporcionan métodos de tratamiento de cáncer caracterizados por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que comprende la etapa de administración a un sujeto que lo necesita de (a) un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones en la presente o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el cáncer a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH2 en donde la mutación de IDH2 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)2-hidroxiglutarato en un paciente. En un aspecto de la presente realización, la IDH2 mutante tiene una mutación R140X. En un aspecto de la presente realización, la mutación R140X es una mutación R140Q. En un aspecto de la presente realización, la mutación R140X es una mutación R140W. En un aspecto de la presente realización, la mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de la presente realización, la IDH2 mutante tiene una mutación R172X. En un aspecto de la presente realización, la mutación R172X es una mutación R172K. En un aspecto de la presente realización, la mutación R172X es una mutación R172G. Un cáncer puede ser analizado

mediante secuenciamiento de las muestras de células para determinar la presencia y naturaleza específica de una mutación (por ejemplo, el aminoácido cambiado presente) en el aminoácido 140 y/o 172 de IDH2.

Sin ceñirse a ninguna teoría, los solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH2 en donde la mutación de IDH2 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)2-hidroxiglutarato, y en particular mutaciones R140Q y/o R172K de IDH2, caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cánceres, independientemente de su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. De esta forma, los compuestos y métodos de un aspecto de la presente invención son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que se caracterice por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que imparte dicha actividad y en particular una mutación R140Q y/o R172K de IDH2.

En un aspecto de la presente realización, la eficacia del tratamiento del cáncer es monitoreada midiendo los niveles de 2HG tal como se describe en la presente.

En una realización, el cáncer es un tumor en donde al menos 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de las células tumorales contienen una mutación de IDH2, y en particular una mutación

R140Q, R140W o R140L y/o R172K o R172G de IDH2, en el momento del diagnóstico o tratamiento.

En otra realización, un aspecto de la invención proporciona un método para tratar un cáncer que se selecciona de glioblastoma (glioma), síndrome mielodisplásico (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), leucemia mielógena aguda (AML), sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de célula no pequeña, condrosarcoma, colangiocarcinomas o linfoma angioinmunoblástico en un paciente mediante la administración al paciente de un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId en una cantidad efectiva para tratar el cáncer. En una realización más específica, el cáncer a tratar es glioma, síndrome mielodisplásico (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), leucemia mielógena aguda (AML), melanoma, condrosarcoma o linfoma no-Hodgkin (NHL) angioinmunoblástico.

Se sabe que 2HG se acumula en el trastorno metabólico hereditario aciduria 2-hidroxiglutárica. Esta enfermedad es causada por una deficiencia en la enzima 2-hidroxiglutarato deshidrogenasa, que convierte 2HG en α-KG (Struys, E. A. et al. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)). Los pacientes con deficiencias de 2-hidroxiglutarato deshidrogenasa acumulan 2HG en el cerebro, según se evalúa mediante análisis por imágenes de resonancia magnética y fluido cerebroespinal,

desarrollan leucoencefalopatía y tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores cerebrales (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). Más aun, los niveles elevados de 2HG en el cerebro resultan en mayores niveles de ROS (Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)), potencialmente contribuyendo a un mayor riesgo de cáncer. La capacidad de 2HG de actuar como un agonista del receptor NMDA puede contribuir a este efecto (Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)). 2HG también puede ser tóxico para células mediante la inhibición competitiva de enzimas que utilizan glutamato y/o αKG. Estas incluyen transaminasas, que permiten la utilización de nitrógeno de glutamato para la biosíntesis de aminoácido y ácido nucleico, y prolil hidroxilasas dependientes de αKG, tales como las que regulan niveles de HIF1-alfa.

De esta forma, de acuerdo con otra realización, un aspecto de la invención proporciona un método para tratar aciduria 2-hidroxiglutárica, particularmente aciduria D-2-hidroxiglutárica, en un paciente mediante la administración al paciente de un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, B, C,

Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente.

También se proporcionan en la presente métodos para tratar una enfermedad seleccionada de síndrome de Maffucci y enfermedad de Ollier caracterizados por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que comprenden la etapa de administrar al sujeto que lo necesita (a) un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId, o una combinación descrita en cualquiera de las realizaciones de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los métodos de tratamiento descritos en la presente pueden comprender adicionalmente varias etapas de evaluación antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente, el método comprende además una etapa de evaluación del

crecimiento, tamaño, peso, invasividad, etapa y/o fenotipo del cáncer.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente, el método comprende además una etapa de evaluación del genotipo de IDH2 del cáncer. Esto puede lograrse mediante métodos comunes en la técnica, tales como secuenciamiento de ADN, inmunoanálisis y/o evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2HG.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc o IIId o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente, el método comprende además una etapa de determinación del nivel de 2HG en el sujeto. Esto puede lograrse mediante análisis espectroscópico, por ejemplo, análisis basado en resonancia magnética, por ejemplo, medición de MRI y/o MRS, análisis de muestras de fluido corporal, tales como análisis de suero o fluido de la médula espinal o mediante análisis de material quirúrgico, por ejemplo, mediante espectroscopía de masas.

Terapias de combinación

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente comprenden la etapa adicional de co-administración a un sujeto que lo necesita una segunda terapia, por ejemplo, un agente terapéutico de cáncer adicional o un tratamiento de cáncer adicional. Ejemplos de agentes terapéuticos para el cáncer adicionales incluyen, por ejemplo, quimioterapia, terapia dirigida, terapias de anticuerpos, inmunoterapia y terapia de hormonas. Los tratamientos para el cáncer adicionales incluyen, por ejemplo: cirugía y terapia de radiación. A continuación se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

El término "co-administración", tal como se utiliza en la presente con respecto a un agente terapéutico para el cáncer adicional, significa que el agente terapéutico para el cáncer adicional puede administrarse junto con un compuesto de un aspecto de la presente invención como parte de una forma de dosificación única (tal como una composición de un aspecto de la presente invención que comprende un compuesto de un aspecto de la presente invención y un segundo agente terapéutico, tal como se describió anteriormente) o como formas de dosificación múltiples separadas. Alternativamente, el agente terapéutico para el cáncer adicional puede administrarse antes de, conjuntamente con o después de la administración de un compuesto de un aspecto de la presente

invención. En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de un aspecto de la presente invención como el segundo agente terapéutico se administran mediante métodos convencionales. La administración de una composición de un aspecto de la presente invención, que comprende tanto un compuesto de un aspecto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un sujeto, no impide la administración separada del mismo agente terapéutico, ningún otro segundo agente terapéutico ni ningún otro compuesto de un aspecto de la presente invención a dicho sujeto en otro momento durante el tratamiento. El término “co-administración”, tal como se utiliza en la presente con respecto a un tratamiento para el cáncer adicional, significa que el tratamiento para el cáncer adicional puede ocurrir antes, de manera consecutiva o concurrente con o después de la administración de un compuesto de un aspecto de la presente invención.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente de quimioterapia. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en terapia para el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de pirimidina), agentes alquilantes (por ejemplo mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, alquilsulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno de huso, agentes citotóxicos, inhibidores de

topoisomerasa y otros) y agentes hipometilantes (por ejemplo, decitabina (5-aza-deoxicitidina), zebularina, isotiocianatos, azacitidina (5-azacitidina), 5-flouro-2'-deoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina y otros). Agentes ejemplares incluyen Aclarrubicina, Actinomicina, Alitretinoína, Altretamina, Aminopterina, Ácido aminolevulínico, Amrrubicina, Amsacrina, Anagrelida, Trióxido arsénico, Asparaginasa, Atrasentano, Belotecano, Bexaroteno, Bendamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfano, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatina, Carbocuona, Carmofur, Carmustina, Celecoxib, Clorambucil, Clormetina, Cisplatina, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorrubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucina, Enocitabina, Epirrubicina, Estramustina, Etoglucid, Etopósido, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracilo (5FU), Fotemustina, Gemcitabina, implantes de Gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Idarrubicina, Ifosfamida, Irinotecano, Irofulveno, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorina, Doxorrubicina liposomal, Daunorrubicina liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Manosulfano, Masoprocol, Melfalano, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, Aminolevulinato de metilo, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotana, Mitomicina, Mitoxantrona, Nedaplatina, Nimustina,

Oblimersén, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatina, Paclitaxel, Pegaspargasa, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarrubicina, Pixantrona, Plicamicina, Porfímero de sodio, Prednimustina, Procarbazina, Raltitrexed, Ranimustina, Rubitecán, Sapacitabina, Semustina, Sitimagén ceradenovec, Strataplatina, Streptozocina, Talaporfina, Tegafur-uracilo, Temoporfina, Temozolomida, Teniposida, Tesetaxel, Testolactona, Tetranitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecán, Trabectedina, Triazicuona, Trietilenmelamina, Triplatina, Tretinoína, Treosulfán, Trofosfamida, Uramustina, Valrrubicina, Verteporfina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorrubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en la presente.

Debido a que algunos fármacos trabajan mejor juntos que solos, a menudo se proporcionan dos fármacos al mismo tiempo. A menudo, se utilizan dos o más agentes de quimioterapia como quimioterapia de combinación.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente de diferenciación. Dicho agente de diferenciación incluye retinoides (tales como ácido todo-trans-retinoico (ATRA), ácido 9-cis retinoico, ácido 13-cis-retinoico (13-cRA) y 4-hidroxi-fenretinamida (4-HPR)); trióxido arsénico; inhibidores de desacetilasa de histona

HDAC (tal como azacitidina (Vidaza) y butiratos (por ejemplo, fenilbutirato de sodio)); compuestos polares híbridos (tales como bisacetamida de hexametileno ((HMBA)); vitamina D; y citocinas (tales como factores estimuladores de colonias incluidos G-CSF y GM-CSF, e interferones).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente de terapia dirigida. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son generalmente inhibidores de dominio enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o de otro modo críticas dentro de la célula cancerosa. Ejemplos prominentes son los inhibidores de tirosina quinasa tales como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib y Vandetanib, y también los inhibidores de quinasa dependientes de ciclina tales como Alvocidib y Seliciclib. La terapia de anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la cual el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína sobre la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) típicamente utilizado en cáncer de mama y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y

Tositumomab típicamente utilizado en una variedad de malignidades de células B. Otros anticuerpos ejemplares incluyen Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab y Gemtuzumab. Ejemplos de proteínas de fusión incluyen Aflibercept y Denileucina diftitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida puede utilizarse en combinación con un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, una biguanida tal como metformina o fenformina, preferiblemente fenformina.

La terapia dirigida también puede implicar péptidos pequeños como "buscadores de blancos" que pueden unirse a los receptores de superficie celular o la matriz que rodea el tumor. Los radionucleidos que están unidos a estos péptidos (por ejemplo, RGD) con el tiempo matan la célula cancerosa si el nucleido se descompone cerca de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente de inmunoterapia. La inmunoterapia del cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir al propio sistema inmune del sujeto a luchar contra el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmune contra tumores incluyen inmunoterapia con BCG intravesicular para cáncer de vejiga superficial, y el uso de interferones y

otras citocinas para inducir una respuesta inmune en sujetos con carcinoma de células renales y melanoma.

El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas puede considerarse una forma de inmunoterapia, dado que las células inmunes del donante a menudo atacarán al tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, pueden utilizarse agentes de inmunoterapia en combinación con un compuesto o composición descrito en la presente.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente de terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres puede inhibirse proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Ejemplos comunes de tumores sensibles a las hormonas incluyen ciertos tipos de cánceres de mama y próstata. La eliminación o el bloqueo de estrógenos o testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En ciertos cánceres, la administración de agonistas de hormonas, tales como progesteronas, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, pueden utilizarse agentes de terapia hormonal en combinación con un compuesto o composición descrito en la presente.

Otras modalidades terapéuticas adicionales posibles incluyen imatinib, terapia de genes y vacunas de células

dendríticas, clorotoxinas sintéticas y fármacos radioetiquetados y anticuerpos.

EJEMPLOS

Notas sobre los experimentales generales:

En los siguientes ejemplos, los reactivos (productos químicos) se adquirieron de fuentes comerciales (tales como Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI y Shanghai Chemical Reagent Company) y se utilizaron sin purificación adicional. Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se obtuvieron en un Brucker AMX-400 NMR (Brucker, Suiza). Los desplazamientos químicos se reportaron en partes por millón (ppm, δ) campo abajo de tetrametilsilano. Los espectros de masa se proporcionaron con ionización de electropulverización (ESI) de un Espectrómetro de Masas Waters LCT TOF (Waters, EE.UU.) o Shimadzu LCMS-2020 (Shimadzu, Japón). Las reacciones de microondas se realizaron en un Sintetizador de Microondas Initiator 2.5 (Biotage, Suecia).

Para los compuestos ejemplares divulgados en la presente sección, la especificación de un estereoisómero (por ejemplo, un estereoisómero (R) o (S)) indica una preparación de ese compuesto de modo que el compuesto se enriquece en el estereocentro especificado al menos aproximadamente 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. El nombre químico de cada uno de los

compuestos ejemplares descritos más adelante se genera mediante el programa informático ChemDraw.

Lista de abreviaturas:

General

anhi.	anhidro
ac.	acuoso
min	minuto(s)
hrs	horas
mL	milímetro
mmol	milimol(es)
mol	mol(es)
MS	espectrometría de masas
NMR	resonancia magnética nuclear
TLC	cromatografía en capa fina
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
sat.	saturado

Espectro

Hz	hertz
δ	desplazamiento químico
J	constante de acoplamiento
s	singulete
d	doblete
t	triplete
q	cuarteto

m	multiplete
br	ancho
qd	cuarteto de dobletes
dquin	doblete de quintetos
dd	doblete de dobletes
dt	doblete de tripletes

Disolventes y reactivos

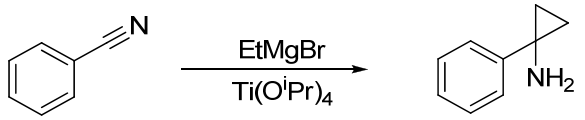
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
$CHCl_3$	cloroformo
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
Et_2O	éter dietílico
EtOH	alcohol etílico
EtOAc	acetato de etilo
MeOH	alcohol metílico
MeCN	acetonitrilo
PE	éter de petróleo
THF	tetrahidrofuran
DMSO	dimetil sulfóxido
AcOH	ácido acético
HCl	ácido clorhídrico
H_2SO_4	ácido sulfúrico
NH_4Cl	cloruro de amonio
KOH	hidróxido de potasio

NaOH	hidróxido de sodio
K_2CO_3	carbonato de potasio
Na_2CO_3	carbonato de sodio
TFA	ácido trifluoroacético
Na_2SO_4	sulfato de sodio
$NaBH_4$	borohidruro de sodio
$NaHCO_3$ NaHMDS	bicarbonato de sodio hexametildisililamida de sodio
LiHMDS	hexametildisililamida de litio
LAH	hidruro de aluminio y litio
$NaBH_4$	borohidruro de sodio
LDA	diisopropilamida de litio
Et_3N	trietilamina
Py	piridina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
Xfos	2-diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropilbifenil
BINAP	2,2'-bis(difenilfosphanil)-1,1'-binaftil
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato
DPPA	azida de difenilfosforilo
NH_4OH	hidróxido de amonio

EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
Py	Piridina
Dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo

PREPARACIÓN DE INTERMEDIARIOS

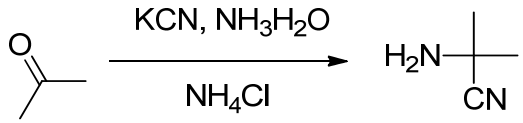
Preparación de 1-fenilciclopropanamina.



Se agregó por goteo bromuro de etilmagnespio (48.5 mL, 146 mmol) durante 30 min a una solución de benzonitrilo (5 g, 48 mmol, 3 eq) y tetraisopropanolato de titanio (21.5 mL, 73 mmol, 1.5 eq) en THF seco (140 mL) a -70°C. La solución se agitó a t.a. durante 1.5 hr, con posterior adición por goteo de trifluoruro eterato de boro (15 mL, 121 mmol, 2.5 eq) durante 15 min. La mezcla se agitó a t.a. durante 1.5 hr más con posterior adición de HCl ac. 1N y Et_2O. La mezcla resultante se vertió en 10% NaOH ac. y se extrajo con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando PE/EtOAc/$NH_3.H_2O$

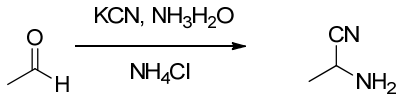
(4:1:0.1%) para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 134.1 $(M+H)^+$.

Preparación de 2-amino-2-metilpropanonitrilo



A una mezcla de NH_4Cl (4.9 g, 92.3 mmol) y acetona (7 mL, 92.3 mmol) en hidróxido de amonio (40 mL, 230.7 mmol) se agregó KCN (5 g, 76.9 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 días. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el producto deseado que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

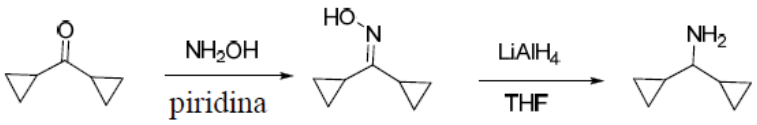
Preparación de 2-aminopropanonitrilo



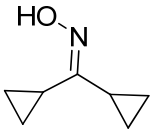
A una mezcla de NH_4Cl (981 mg, 18.5 mmol), acetaldehído (1 mL, 18.5 mmol) en hidróxido de amonio (3 mL) se agregó KCN (1 g, 15.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 días. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el producto deseado que se

utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación de diciclopropilmetanamina



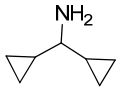
Paso 1. Preparación de diciclopropilmetanonaoxima. A una mezcla de diciclopropilmetanona (500 mg, 4.5 mmol) en piridina (5 mL) se agregó hidroxilamina clorhidrato (469 mg, 6.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 hr y se enfrió hasta alcanzar t.a. con posterior adición de EtOAc. La mezcla resultante se lavó con HCl ac. 1 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.



LC-MS : m/z 124.1 $(M-H)^-$.

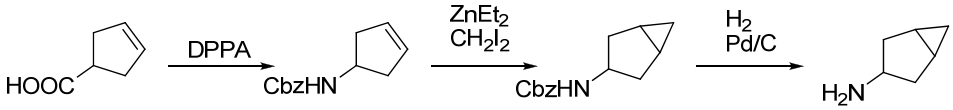
Paso 2. Preparación de diciclopropilmetanamina. A una solución enfriada de diciclopropilmetanonaoxima (550 mg, 4.4 mmol) en THF (5 mL) se agregó $LiAlH_4$ (200 mg, 5.3 mmol). La mezcla luego se agitó a 80°C durante 6 hr y se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se aplacó mediante

NaOH ac. 1N hasta que cesó el desprendimiento de gas y luego se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.



LC-MS : m/z 112.1 $(M+H)^+$.

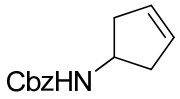
Preparación de biciclo[3.1.0]hexan-3-amina



Paso 1: Preparación de bencil ciclopent-3-enilcarbamato.

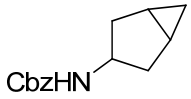
A una solución de ácido ciclopent-3-eno carboxílico (5 g, 44.6 mmol, 1eq) y DPPA (13.5 g, 49 mmol, 1.1 eq) en tolueno (80 mL) se agregó Et_3N (7.4 mL, 53.5 mmol, 1.2 eq) a t.a.. La mezcla luego se agitó a reflujo durante 2hr, período durante el cual se desprendió una gran cantidad de nitrógeno. Después de agregarse BnOH (7 mL, 66.9 mmol, 1.5 eq), la mezcla resultante se agitó a 100°C durante toda la noche y se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. Después de aplacarse con $NaHCO_3$ acuoso saturado la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando PE/EtOAc (5:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado.



LC-MS: m/z 218.0 $(M+H)^+$.

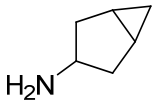
Paso 2: Preparación de bencil biciclo[3.1.0]hexan-3-ilcarbamato. A una solución de bencil ciclopent-3-enilcarbamato (1 g, 4.6 mmol, 1 eq) en DCM anhidro a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó $ZnEt_2$ (9.7 mL, 9.7 mmol, 2.1 eq), con posterior adición por goteo de CH_2I_2 (0.78 mL, 9.7 mmol, 2.1 eq). La mezcla de reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 4 hr. La mezcla de reacción resultante se aplacó con salmuera y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando PE/EtOAc (5:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado.



LC-MS: m/z 232.1 $(M+H)^+$.

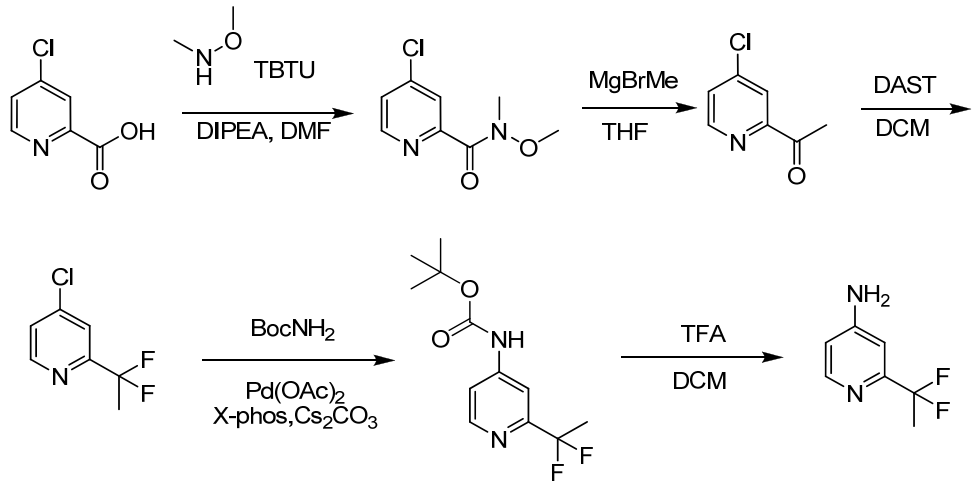
Paso 3: Preparación de biciclo[3.1.0]hexan-3-amina. A una solución de bencil biciclo[3.1.0]hexan-3-ilcarbamato (2 g) en MeOH (20 mL) a t.a. bajo una atmósfera de nitrógeno se

agregó Pd/C (0.2 g) en una porción. La mezcla resultante luego se agitó en un balón de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.



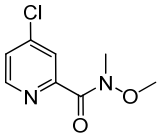
LC-MS: m/z 98.1 $(M+H)^+$.

Preparación de 2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-amina



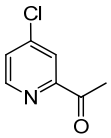
Paso 1: Preparación de 4-cloro-N-metoxi-N-metilpicolinamida. A una solución de ácido 4-cloropicolínico (10 g, 63.5 mmol) en DMF (150 mL) se agregó TBTU (30.6 g, 95.2 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina (9.3 g, 95.2 mmol) y DIPEA (24.6 g, 190.4 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado acuoso y se extrajo con

EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado.



LC-MS: m/z 201.0 $(M+H)^+$.

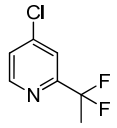
Paso 2: Preparación de 1-(4-cloropiridin-2-il)etanona. A una solución de 4-cloro-N-metoxi-N-metilpicolinamida (11.25 g, 56.08 mmol) en THF (50 mL) a 0°C se agregó MeMgBr (28.04 mL, 84.12 mmol). La mezcla luego se agitó a t.a. durante toda la noche y se aplacó con NH_4Cl saturado acuoso. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado.



^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).LC-MS: m/z 156.0 $(M+H)^+$.

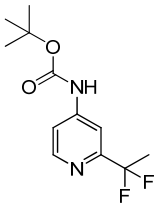
Paso 3: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)piridina. A una solución de 1-(4-cloropiridin-2-il)etanona (6.3 g, 40.5 mmol) en DCM (30 mL) se agregó DAST (65.2 g, 405 mmol) a 0°C. La

mezcla luego se agitó a t.a. durante toda la noche y se aplacó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado.



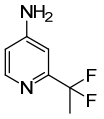
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ8.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.90-1.99 (m, 3H).LC-MS: m/z 178.0 $(M+H)^+$.

Paso 4:Preparación de terc-butil (2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)carbamato. A una solución de 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)piridina (6.0 g, 33.8 mmol) en dioxano (20 mL) se agregó $BocNH_2$ (4.74 g, 40.5 mmol), X-phos (1.14 g, 1.7 mmol), $CsCO_3$ (16.5 g, 50.7 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (1.32 g, 2.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla luego se agitó a 80°C durante toda la noche y luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado.



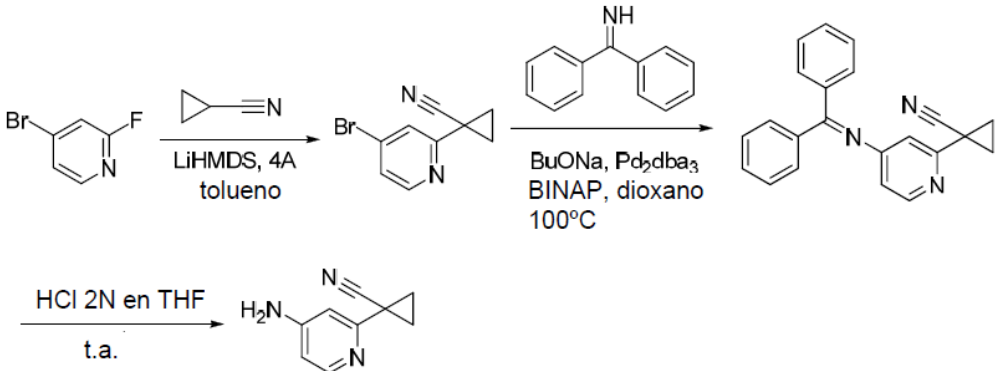
LC-MS: m/z 259.1(M+H)$^+$.

Paso 5: Preparación de 2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-amina. Una solución de terc-butil (2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)carbamato (7.97 g, 30.86 mmol) en DCM (30 mL) se enfrió en un baño de hielo-agua. Luego se agregó por goteo TFA (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs y se monitoreó mediante TLC. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se ajustó hasta pH>7 mediante $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el producto deseado que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

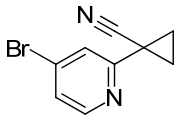


LC-MS: m/z 159.1 (M+H)$^+$.

Preparación de 1-(4-aminopiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



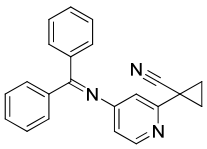
Paso 1: Preparación de 1-(4-bromopiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo. Se agregó por goteo LiHMDS (1M en tolueno, 17.6 mL, 17.6 mmol, 3.1 eq) a una mezcla fría (-5°C) de 4-bromo-2-fluoropiridina (1 g, 5.7 mmol), ciclopanecarbonitrilo (1.25 mL, 17 mmol, 3 eq) y 4A MS en tolueno (20 mL). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 16 hr. Después de verterse en agua, la mezcla se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc y H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando PE/EtOAc (9:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado.



LC-MS: m/z 223.0 $(M+H)^+$.

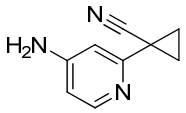
Paso 2: Preparación de 1-(4-(difenilmetilenoamino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo.

A una mezcla de 1-(4-bromopiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (0.45 g, 2.1 mmol), BINAP (0.04 g, 0.063 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.019 g, 0.021 mmol) y NaO^tBu (0.282 g, 2.94 mmol) en tolueno (6 mL) a t.a. bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó difenilmetanimina (0.45 g, 2.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 hr y luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado.



LC-MS: m/z 324.1 $(M+H)^+$.

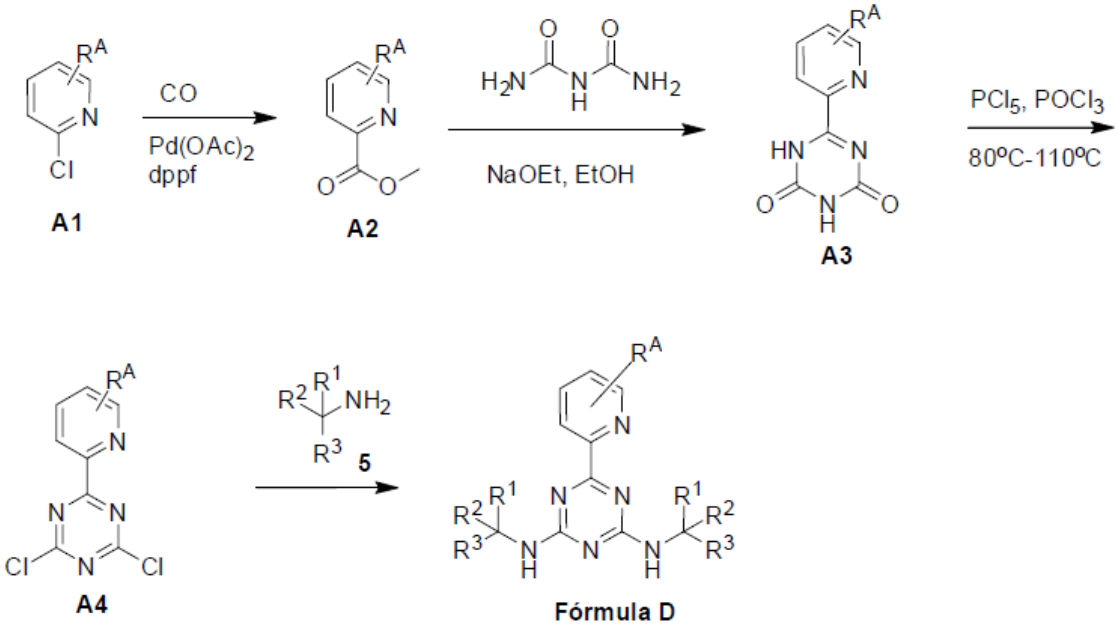
Paso 3: Preparación de 1-(4-aminopiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo. Una mezcla de 1-(4-(difenilmetilenoamino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (0.48 g, 1.49 mmol), THF (10 mL) y HCl ac. (2N, 2.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla luego se dividió entre EtOAc (15 mL) y agua (15 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado.



LC-MS: m/z 160.1 $(M+H)^+$.

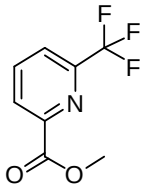
Ejemplo 1. Preparación de Compuestos de Triazina Di-alifáticos de Fórmula D en donde el anillo A es Piridin-2-ilo o Fenilo sustituido. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 1** general, descrito a continuación.

Esquema 1



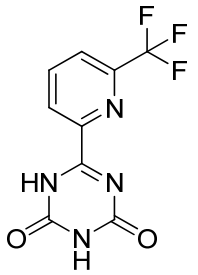
Paso 1: Preparación de éster metílico de ácido 6-trifluometil-piridina-2-carboxílico (2). A una solución de 2-cloro-6-trifluorometil-piridina (2 g, 11.1 mmol, 1.0 eq) en MeOH (20 mL) se agregó $Pd(OAc)_2$ (124 mg, 0.05eq) y dppf (600 mg, 0.1eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. Et_3N (2.3 mL,

1.5eq) y luego se agregó a la solución naranja resultante. La solución de la reacción luego se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono (40 psi) a 60°C durante 22 hr. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a alto vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado.



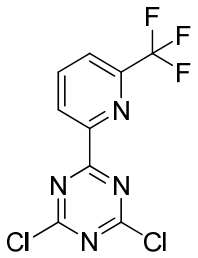
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.06 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H).LC-MS: m/z 206 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 6-(6- trifluometilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diona. A una solución de NaOEt recientemente preparado a partir de Na (3.84 g, 0.16 mol, 3 eq) en etanol (500 mL) se agregó metil 6-trifluorometilpicolinato (33 g, 0.16 mol, 3eq) y biuret (5.3 g, 0.052 mol). La mezcla resultante se calentó hasta alcanzar reflujo durante 1 hr y luego se concentró. El residuo se vertió en agua y se trató con $NaHCO_3$ sat. ac. para ajustar el pH hasta 7. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó con aire para proporcionar el compuesto deseado.



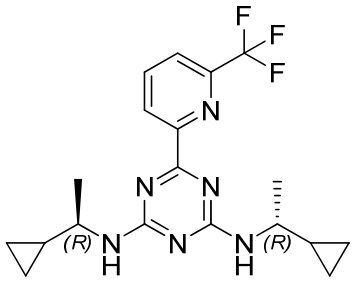
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.88 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H).LC-MS: m/z 259 $(M+H)^+$.

Paso 3: Preparación de 2,4-dicloro-6-(6-trifluometil-piridin-2-il)-1,3,5-triazina. A una solución de 6-(6-trifluometil-piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona (3.37 g, 0.013mol) en $POCl_3$ (48 mL) se agregó PCl_5 (23 g, 0.1 mol). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 hr y luego se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y luego se lavó con $NaHCO_3$ sat. ac. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró para proporcionar el producto deseado.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H).LC-MS: m/z 294.9 $(M+H)^+$.

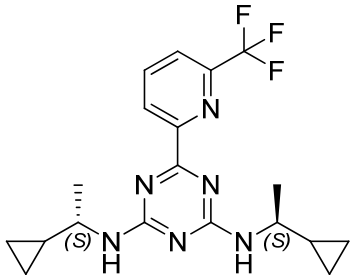
Paso 4: Preparación de N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(6-(trifluorometil)-piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una mezcla de 2,4-dicloro-6-(6-(trifluorometil)piridina-2-il)-1,3,5-triazina (600 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq) y sal clorhidrato de (R)-1-ciclopropiletanamina (536 mg, 4.4 mmol, 2.2eq) en THF (12 mL) se agregaron CsF (1.2 g, 8.0 mmol, 2eq) y DIPEA (1.4 mL, 8.0 mmol, 4eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante toda la noche y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.70-8.68 (m, 1 H), 8.34-8.32 (m, 1 H), 8.16-8.14 (m, 1 H), 3.61-3.57 (m, 2 H), 1.36-1.32 (m, 6 H), 1.06-1.01 (m, 2 H), 0.61-0.39 (m, 8 H).LC-MS: m/z 393.2 $(M+H)^+$.

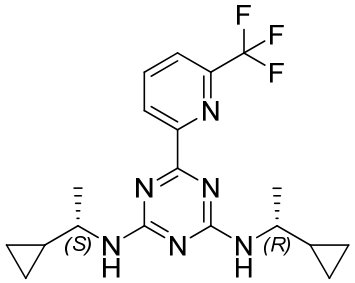
El procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

Compuesto N^2,N^4-bis((S)-1-ciclopropiletil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



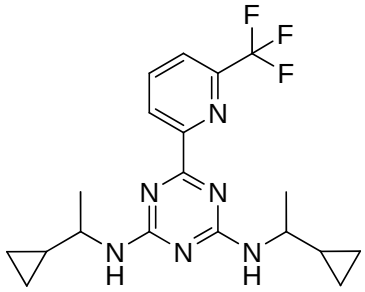
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.44 – 5.18 (m, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H), 0.93 – 0.88 (m, 2H), 0.52 – 0.27 (m, 8H).LC-MS: m/z 393.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-((S)-1-ciclopropiletil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



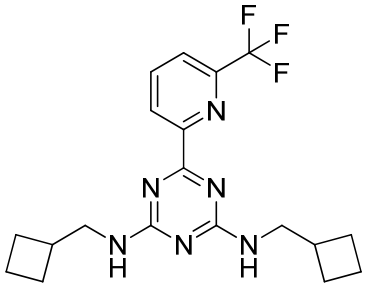
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.46 – 5.19 (m, 2H), 3.67 – 3.54 (m, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 6H), 0.95 – 0.83 (m, 2H), 0.59 – 0.23 (m, 8H).LC-MS: m/z 393.2$(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(1-ciclopropiletil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



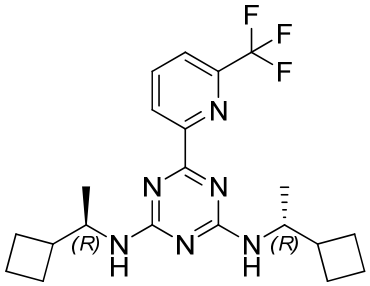
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ8.6 (m, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 4.0-3.52 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 6H), 1.0 (m, 2H), 0.6-0.35 (m, 6H), 0.35-0.2 (m, 2H).LC-MS: m/z 393.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(ciclobutilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



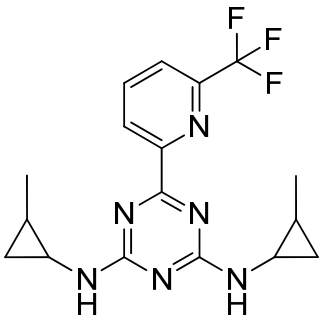
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.78 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.27 (m, 2H), 3.69 – 3.32 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.92 (m, 4H), 1.84 – 1.62 (m, 4H).LC-MS: m/z 393.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((R)-1-ciclobutiletil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



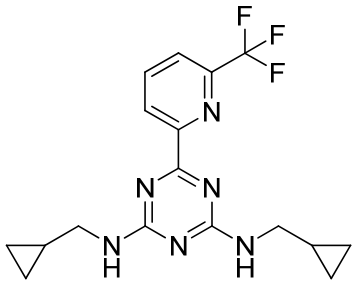
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.71 – 8.41 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.34 – 4.84 (m, 2H), 4.30 – 3.96 (m, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 2H), 2.09 – 1.96 (m, 4H), 1.93 – 1.78 (m, 8H), 1.14 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H).LC-MS: m/z 421.2 $(M+H)^+$.

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



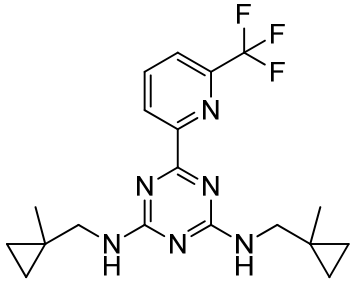
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ8.65-8.4 (m, 1H), 8.1-7.75 (m, 2H), 2.55-2.25 (m, 2H), 1.2-1.0 (m, 6H), 0.9-0.8 (m, 2H), 0.7-0.6 (m, 2H), 0.5-0.38 (m, 2H).LC-MS: m/z 365.3 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(ciclopropilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



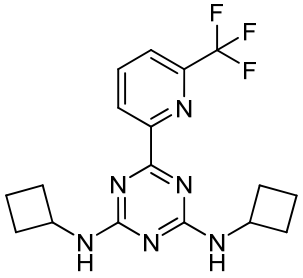
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.60-8.68 (m, 1H), 8.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 3.26-3.42 (m, 4H), 1.08-1.19 (m, 2H), 0.51-0.58 (m, 4H), 0.25-0.34 (m, 4H).LC-MS: m/z 365.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((1-metilciclopropil)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



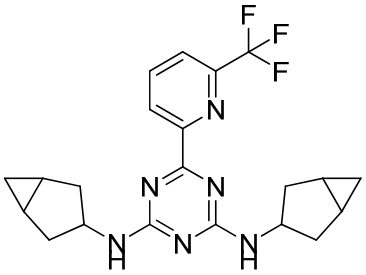
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.61-8.59 (m, 1 H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 4H), 1.14 (s, 6H), 0.55-0.53 (m, 4H), 0.34-0.32 (m, 4H).LC-MS: m/z 393.2 $(M+H)^+$.

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



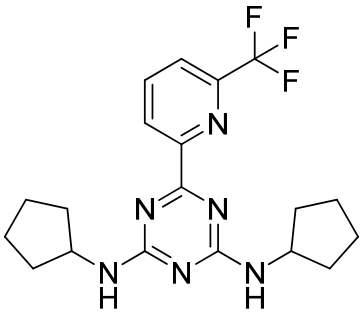
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 – 8.38 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.52 (m 2H), 4.80 – 4.32 (m, 2H), 2.41 (s, 4H), 2.20 (s, 1H), 2.06 – 1.62 (m, 8H).LC-MS: m/z 365.2 $(M+H)^+$.

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



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.66 – 8.57 (m, 1H), 8.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.60 -4.44 (m, 2H), 2.44 – 2.21 (m, 4H), 1.80 – 1.69 (m, 4H), 1.35 (d, *J* = 3.4 Hz, 4H), 0.69 – 0.53 (m, 2H), 0.32 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H).LC-MS: m/z 417.2 $(M+H)^+$.

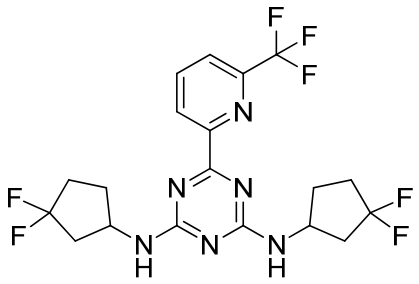
Compuesto N,N'-diciclopentil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.60-8.68 (m, 1H), 8.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H), 4.29-4.55 (m, 2H), 2.00-2.15

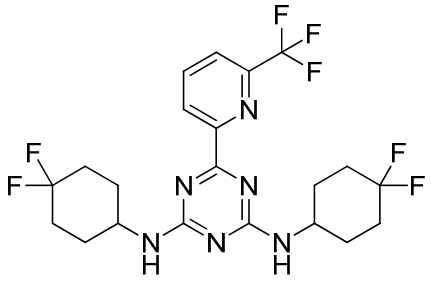
(m, 4H), 1.75-1.84 (m, 4H), 1.51-1.74 (m, 8H).LC-MS : m/z 393.5 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



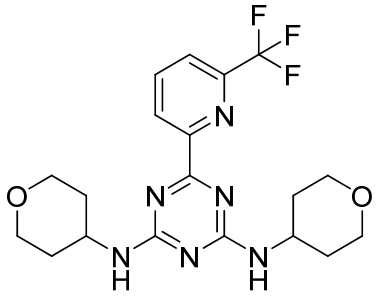
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.53 (m, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 5.78 – 5.18 (m, 2H), 4.82 – 4.38 (m, 2H), 2.82 – 2.50 (m, 2H), 2.31 – 2.05 (m, 8H), 1.93 – 1.80 (m, 2H).LC-MS: m/z 465.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



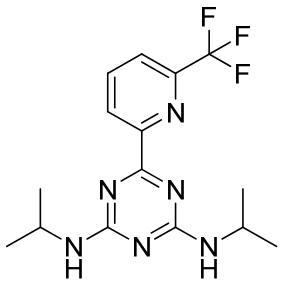
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.64 – 8.42 (m, 1H), 8.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.24 – 5.25 (m, 2H), 4.18 – 4.01 (m, 2H), 2.43 – 1.48 (m, 16H).LC-MS: m/z 493.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N,N'-bis-(tetrahidro-piran-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



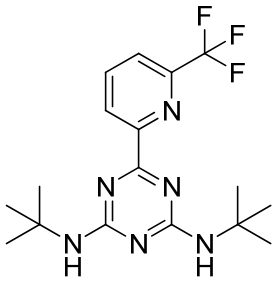
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.43-8.55 (m, 5H), 3.82-4.15 (m, 6H), 3.48-3.50 (m, 4H), 1.75-1.87 (m, 4H), 1.46-1.60 (m, 4H).LC-MS : m/z 425.1 $(M+H)^+$.

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



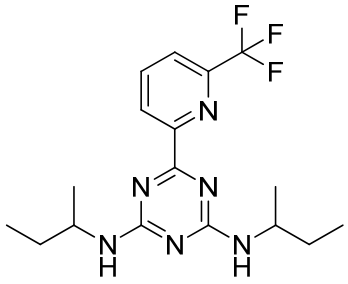
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 – 8.41 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.45 – 4.03 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 4.5 Hz, 12H).LC-MS: m/z 341.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-di-terc-butil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



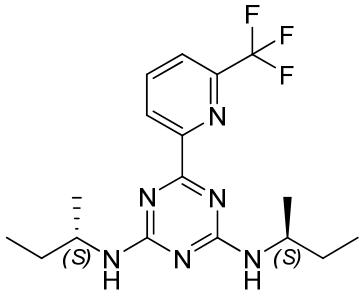
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.44 – 8.31 (m, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16 – 6.77 (m, 2H), 1.35 (s, 18H).LC-MS: m/z 369.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N,N'-di-sec-butil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



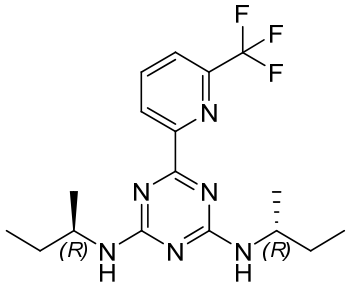
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.42-8.68 (m, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01-4.29 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 4H), 1.19-1.30 (m, 6H), 0.95-1.05 (m, 6H).LC-MS : m/z 369.5 $(M+H)^+$.

Compuesto N,N'-Di-sec-butil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



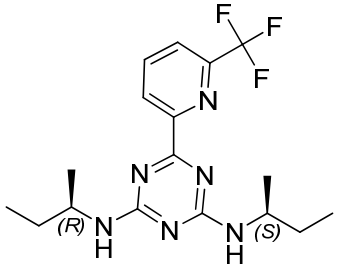
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.72-8.79 (m, 1H), 8.38-8.43 (m, 1 H), 8.20-8.23 (m, 1H), 4.13-4.45 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 4H), 1.29-1.33 (m, 6H), 1.01-1.05 (m, 6H).LC-MS: m/z 369.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-di-sec-butil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.72-8.79 (m, 1H), 8.38-8.43 (m, 1 H), 8.20-8.23 (m, 1H), 4.13-4.45 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 4H), 1.29-1.33 (m, 6H), 1.01-1.05 (m, 6H).LC-MS: m/z 369.2 $(M+H)^+$.

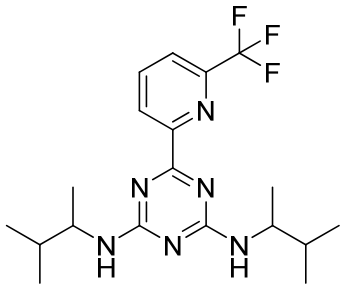
Compuesto N^2-((R)-sec-butil)-N^4-((S)-sec-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.59-8.65 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 1 H), 7.94-7.95 (m, 1H), 4.06-4.24 (m, 2H), 1.58-1.65 (m,

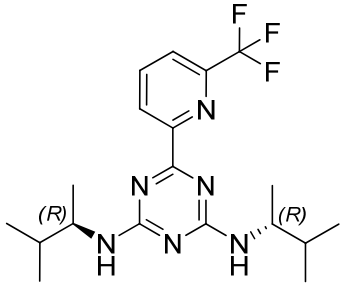
4H), 1.21-1.26 (m, 6H), 0.98-1.01 (m, 6H).LC-MS: m/z 369.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(3-metilbutan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



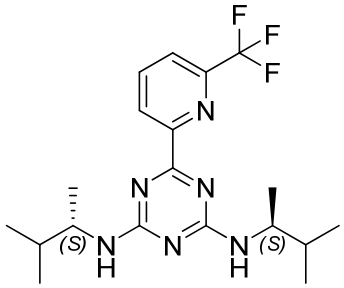
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 – 8.47 (m, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.30 – 5.03 (m, 2H), 4.16 – 3.97 (m, 2H), 1.93 – 1.75 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.97 – 0.93 (m, 12H).LC-MS: m/z 397.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((R)-3-metilbutan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



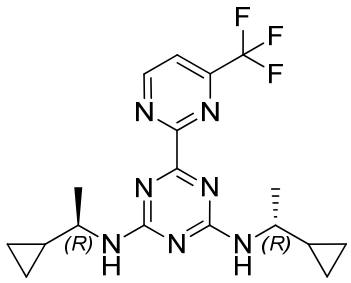
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 3.90 (m 2H), 1.79 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 12H).LC-MS: m/z 397.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((S)-3-metilbutan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



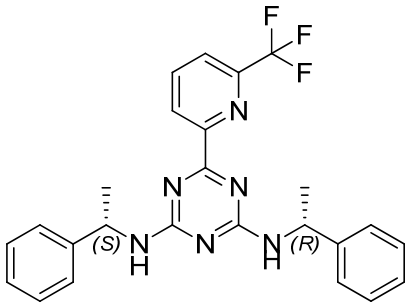
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.25 – 3.78 (m, 1H), 1.93 – 1.65 (m, 1H), 1.15 – 1.00 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 12H).LC-MS: m/z 397.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



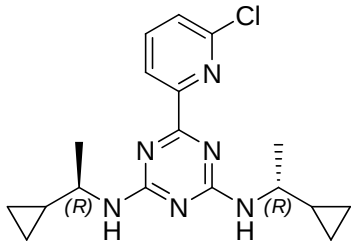
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.20 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.46 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 1.26 (m, 8H), 0.91 (s, 2H), 0.65 – -0.27 (m, 8H).LC-MS: m/z 394.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((R)-1-feniletil)-N^4-((S)-1-feniletil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



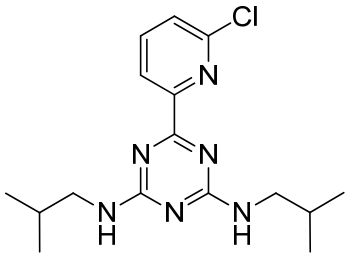
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 – 8.33 (m, 1H), 8.05 – 7.86 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.18 (m, 10H), 5.82 – 5.40 (m, 2H), 5.37 – 4.92 (m, 2H), 1.65 – 1.39 (m, 6H).LC-MS: m/z 465.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



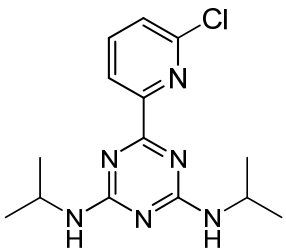
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 3.74 – 3.54 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.08 – 0.94 (m, 2H), 0.63 – 0.21 (m, 8H).LC-MS: m/z 359.2 $(M+H)^+$.

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



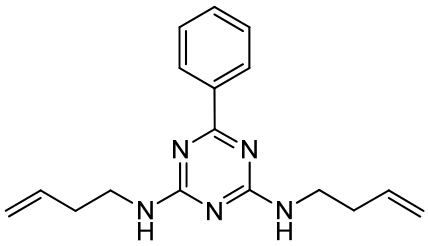
^{1}HNMR (400 MHz, CD3OD): δ8.5-8.38 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 3.35-3.16 (m, 4H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.0-0.9 (m, 12H).LC-MS: m/z 335.1 $(M+H)^+$.

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



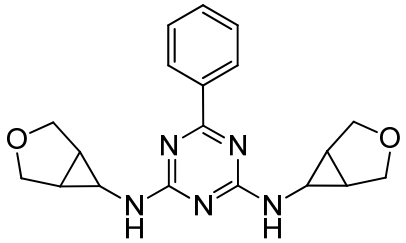
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.25-8.19 (m, 1H), 7.81 (brs, 1 H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.26-4.11 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 12H).LC-MS: m/z 307.1 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-di(but-3-en-1-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



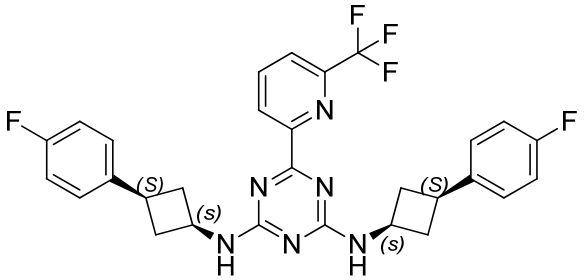
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ8.19-8.13 (m, 2H), 7.77-7.61 (m, 3H), 5.95-5.85 (m, 2H), 5.20-5.11 (m, 4H), 3.72-3.59 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 4H).LC-MS: m/z 296.3 $(M+H)^+$.

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



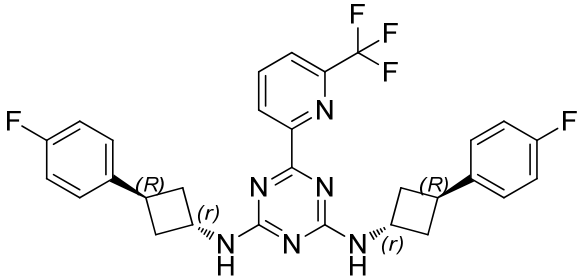
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.1 (m, 2H), 8.3-8.2 (m, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H), 3.85-3.7 (m, 4H), 2.9-2.55 (m, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H).LC-MS: m/z 352.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((1S,3S)-3-(4-fluorofenil)ciclobutil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una mezcla de 2,4-dicloro-6-(6-(trifluorometil)piridina-2-il)-1,3,5-triazina (600 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq) y (1s,3s)-3-(4-fluorofenil)ciclobutanamina (726 mg, 4.4 mmol, 2.2 eq) en THF (12 mL) a t.a. se agregaron CsF (0.6 g, 2.0 mmol, 1 eq.) y DIPEA (0.7 mL, 4.0 mmol, 2 eq). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante toda la noche y se filtró. El filtrado se concentró y purificó mediante técnicas convencionales para proporcionar el producto deseado.



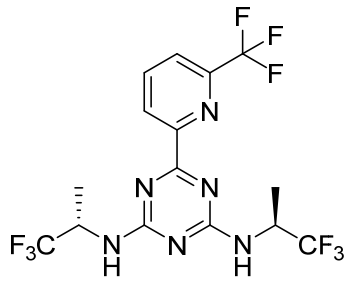
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 4H), 6.93 (t, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.46 – 5.32 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 3.28 – 3.02 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.01 (m, 4H).LC–MS: m/z 553.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((1R,3R)-3-(4-fluorofenil)ciclobutil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



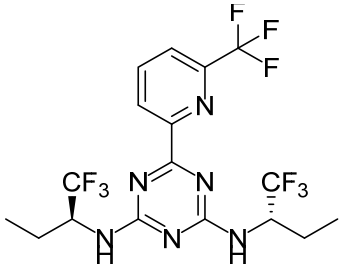
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.25 – 6.93 (m, 8H), 5.64 (m, 2H), 4.82 – 4.37 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.09 – 1.98 (m, 2H). LC–MS: m/z 553.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-(Trifluorometil)piridin-2-il)-N^2,N^4-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



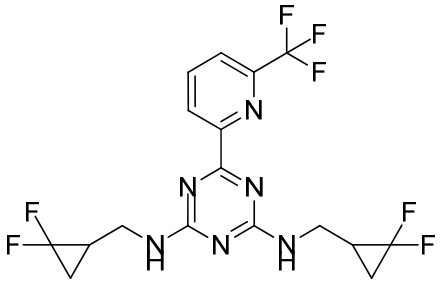
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.34 (m, 3H), 1.42 (m, 6H); LC-MS: m/z 449 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



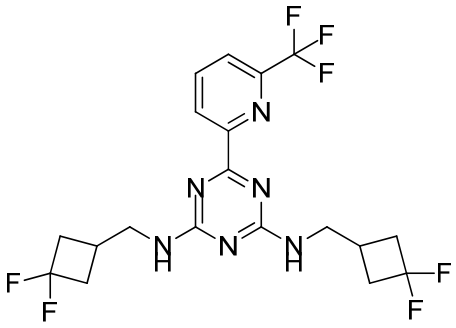
^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5.64 - 5.15 (m, 2H), 4.93 – 4.71 (m, 2H), 2.0 - 1.94 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 6H). LCMS: m/z 477 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((2,2-difluorociclopropil)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



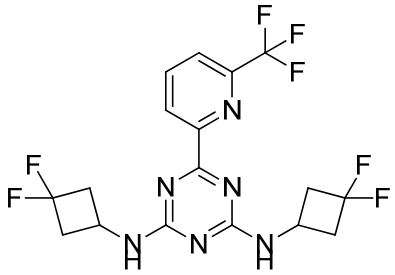
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59- 8.51 (m, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.70 - 5.38 (m, 2H), 3.81- 3.41 (m, 4H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.73- 1.59 (m, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 2H). LC-MS: m/z 437 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((3,3-difluorociclobutil)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



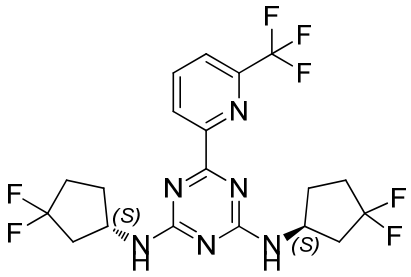
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.84 – 5.11 (m, 2H), 3.95 – 3.27 (m, 4H), 2.94 – 1.99 (m, 10H). LC-MS: m/z 465 $(M+H)^+$.

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



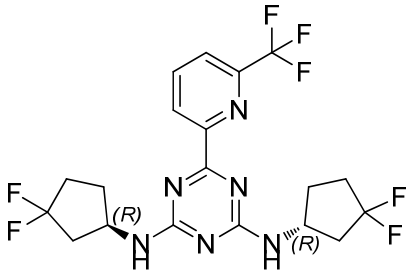
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 5.76 - 5.41 (m, 2H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 3.06 (bs, 4H), 2.63 - 2.61 (m, 4H). LC-MS: m/z 437.1 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((S)-3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



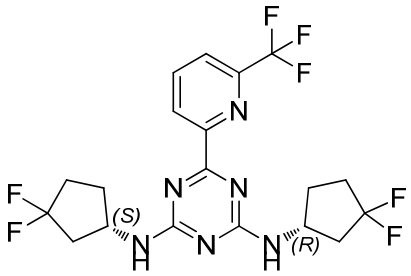
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 - 8.38 (m, 1H), 7.95 (m 1H), 7.73 (m, 1H), 5.60 - 5.25 (m, 2H), 4.63 - 4.42 (m, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.16 - 1.77 (m, 10H). LCMS: m/z 465.1 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((R)-3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



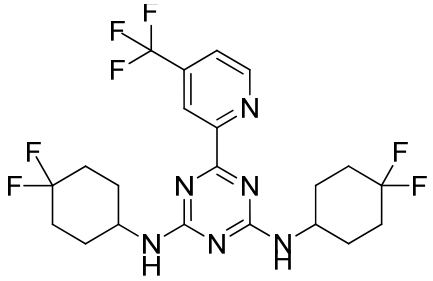
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 57-8.48 (m, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.66-5.32 (m, 2H), 4.71-4.49 (m, 2H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.31-2.05 (m, 8H), 1.86-1.79 (m, 2H). LC-MS: m/z 465 $(M+H)^+$.

Compuesto N2-((R)-3,3-difluorociclopentil)-N4-((S)-3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



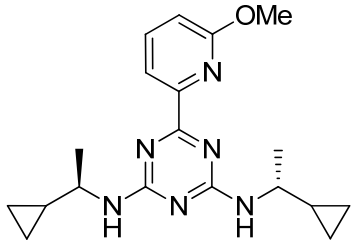
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56-8.48 (m, 1H), 8.02(d, *J* = 8 Hz, 1H),7.80-7.81 (m, 1H), 5.66-5.32 (m, 2H),4.71-4.54 (m, 2H),2.65-2.60 (m, 2H), 2.31-2.05 (m, 8H), 1.86-1.81 (m, 2H). LC-MS: m/z 465 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



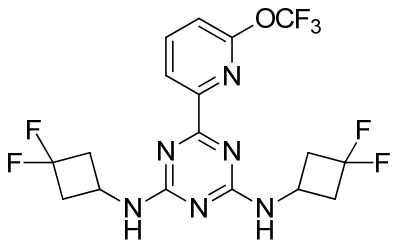
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70-8.62 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 6.70-6.43 (m, 1H), 5.22-3.95 (m, 3H), 2.11-1.69 (m, 16H). LCMS: m/z 493(M+H) $^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(6-metoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



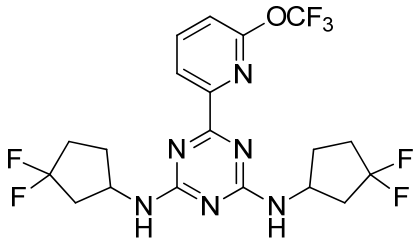
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 – 7.65 (m, 2H), 7.15 – 6.98 (m, 1H), 6.34 – 5.67 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.71 -3.48 (m, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 6H), 0.98 – 0.86 (m, 2H), 0.62 – 0.26 (m, 8H). LCMS: m/z 355.2 (M+H)$^+$.

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



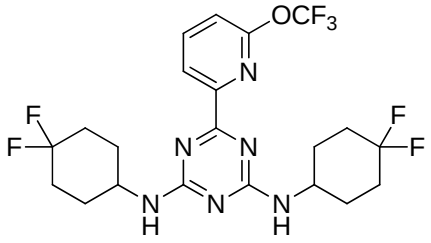
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 - 8.27 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8 Hz,1H), 5.83 - 5.41 (m, 2H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 3.05 (d, *J* = 4 Hz, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 4H). LCMS: m/z 453 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



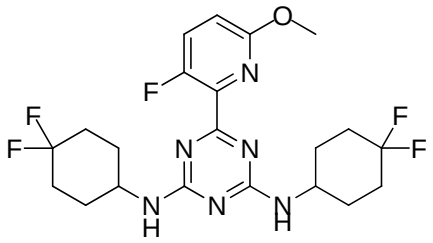
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 - 8.26 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.65 - 5.28 (m, 2H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.30 - 1.79 (m, 10H) . LCMS: m/z 481 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



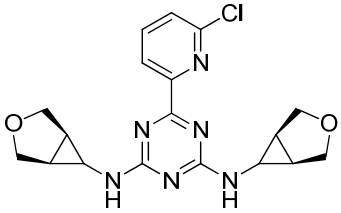
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.44 - 5.08 (m, 2H), 4.16 - 3.98 (m, 2H), 2.15 - 1.65 (m, 16H). LCMS: m/z 509 $(M+H)^+$.

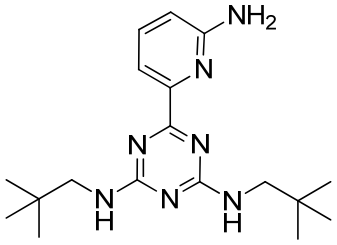
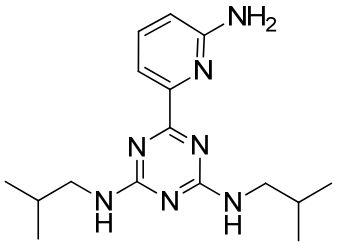
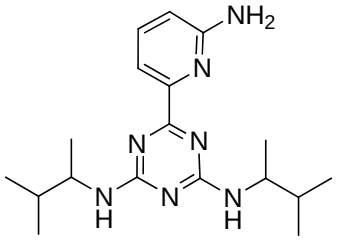
Compuesto N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.43-5.07 (m, 2H), 4.08-3.98 (m, 5H), 2.11-2.01 (m, 8H), 1.96-1.89 (m, 4H), 1.87-1.83 (m, 4H). LCMS : m/z 473(M+H) $^+$.

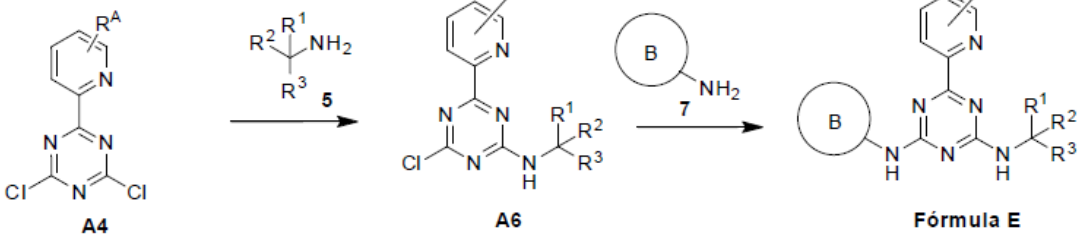
Tabla 1: Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 1 anterior.

No. Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS	
			PM Esperado	Encontrado (M+1)$^+$
72	***N^2,N^4-di((1R,5S)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina***		386.1	387.1

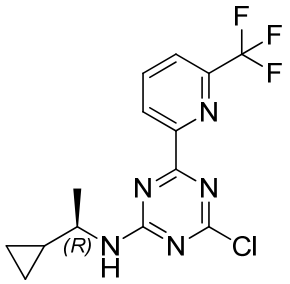
73	***6-(6-aminopiridin-2-il)-N^2,N^4-dineopentil-1,3,5-triazina-2,4-diamina***		343.2	344.2
74	***6-(6-aminopiridin-2-il)-N^2,N^4-diisobutil-1,3,5-triazina-2,4-diamina***		315.2	316.2
	6-(6-aminopiridin-2-il)-N^2,N^4-bis(3-metilbutan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina		343.2	344.2

Ejemplo 2. Preparación de Compuestos de Triazina Di-alifáticos de Fórmula E en donde el Anillo A es Piridin-2-ilo o Fenilo sustituido. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 2** general, descrito a continuación.

Esquema 2



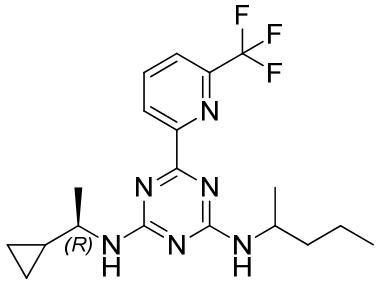
Paso 1: Preparación de (R)-4-cloro-N-(1-ciclopropiletil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina. A una mezcla de 2,4-dicloro-6-(6-(trifluorometil)piridina-2-il)-1,3,5-triazina (600 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq) y sal clorhidrato de (R)-1-ciclopropiletanamina (268 mg, 2.2 mmol, 1.1 eq) en THF (6 mL) se agregaron CsF (608 mg, 4.0 mmol, 2eq) y DIPEA (0.7 mL, 4.0 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40°C durante toda la noche y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



LC-MS: m/z 344.1 $(M+H)^+$.

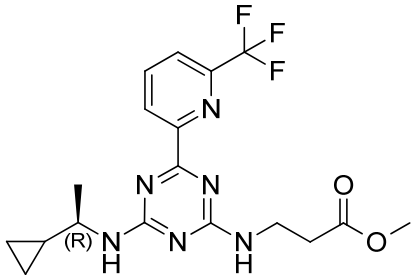
Paso 2: Preparación de N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N4-(pentan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-

triazina-2,4-diamina. A una mezcla de (R)-4-cloro-N-(1-ciclopropiletil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina (80 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) y pentan-2-amina (25 mg,0.28 mmol, 1.2eq) en THF (2 mL) se agregaron CsF (70 mg, 0.46 mmol, 2eq) y DIPEA (0.08 mL, 0.46 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante toda la noche y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y luego se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



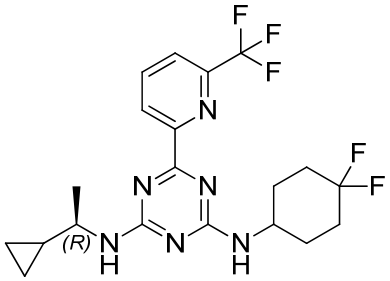
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 – 8.42 (m, 1H), 8.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.27 – 3.96 (m, 1H), 3.65 – 3.47 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.41 – 1.29 (m, 3H), 1.22 (d, 6.5 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.01 – 0.96 (m, 1H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.50 – 0.29 (m, 3H), 0.26 – 0.07 (m, 1H).LC-MS: m/z 395.2 $(M+H)^+$.

El procedimiento descrito en el Ejemplo 2 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.



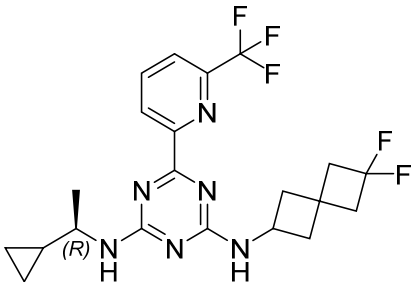
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (m, 1H), 8.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.63 (m, 2H), 3.73 (m, 9H), 2.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.29 (m, 3H), 1.01 – 0.79 (m, 1H), 0.60 – 0.17 (m, 4H).LC-MS: m/z 411.2 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-N^2-(1-ciclopropiletil)-N^4-(4,4-difluorociclohexil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



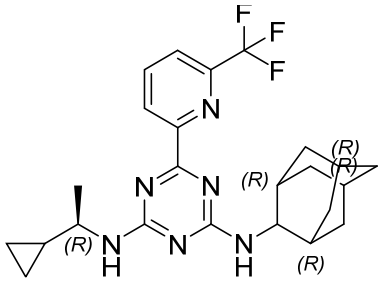
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 – 8.39 (m, 1H), 8.02 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.34 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.32 – 1.54 (m, 9H), 1.29 (m, 3H), 0.95 (s, 1H), 0.70 – 0.16 (m, 4H).LC-MS: m/z 443.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-(6,6-difluorospiro[3.3]heptan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



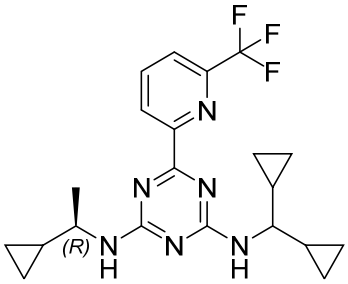
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 – 8.49 (m, 1H), 8.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.60 – 5.27 (m, 2H), 4.57 – 4.37 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 2.70 – 2.65 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.22 – 1.92 (m, 4H), 1.30 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 0.93 (s, 1H), 0.54 – 0.29 (m, 4H).LC-MS: m/z 455.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((1R,3R,5R,7R)-adamantan-2-il)-N^4-((R)-1-ciclopropiletil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



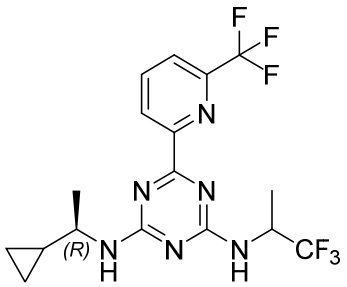
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 – 8.34 (m, 1H), 8.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.57 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.85 – 3.32 (m, 1H), 2.22 – 1.57 (m, 15H), 1.25 (m, 4H), 0.90 (m, 1H), 0.66 –0.24 (m, 4H).LC-MS: m/z 459.2 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-N^2-(1-ciclopropiletil)-N^4-(diciclopropilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.71 – 5.05 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.07 – 0.80 (m, 3H), 0.64 – 0.19 (m, 12H).LC–MS: m/z 419.2 $(M+H)^+$.

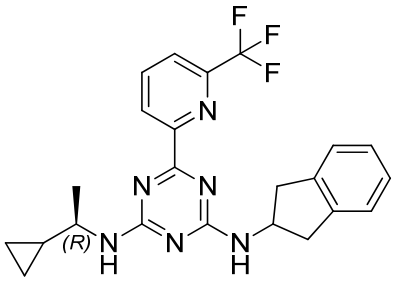
Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.91 – 4.65 (m, 3H), 3.67 (m, 1H),

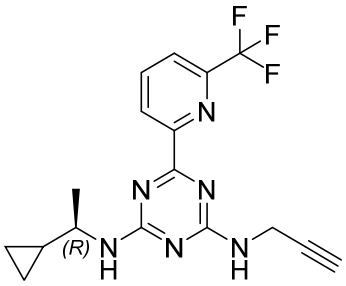
1.51 – 1.15 (m, 6H), 0.93 (s, 1H), 0.74 – 0.10 (m, 4H).LC-MS: m/z 421.1 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-N^2-(1-ciclopropiletil)-N^4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



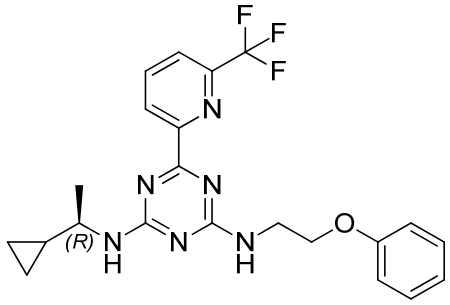
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 - 8.46 (m, 1H), 7.99 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 4H), 5.75 – 5.30 (m, 2H), 5.11 – 4.75 (m, 1H), 3.78 – 3.54 (m, 1H), 3.46 – 3.31 (m, 2H), 2.94 – 2.88 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.24 – 1.19 (m, 1H), 0.98 – 0.86 (m, 1H), 0.52 – 043(m, 3H), 0.29 (s, 1H).LC-MS: m/z 441.2 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-N^2-(1-ciclopropiletil)-N^4-(prop-2-yn-1-il)-6-(6-(trifluorometil) piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



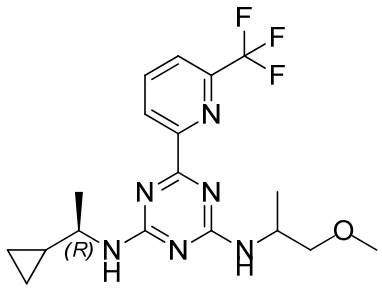
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.55 (m, 1H), 8.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.94 – 5.12 (m, 2H), 4.30 (m 2H), 3.59 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.59 – 0.16 (m, 4H).LC-MS: m/z 363.1 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-N^2-(1-ciclopropiletil)-N^4-(2-fenoxietil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



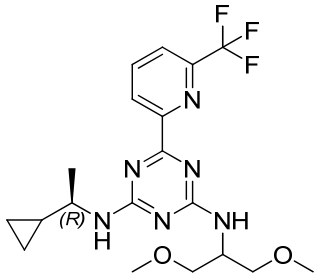
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 2H), 7.00 – 6.69 (m, 3H), 6.03 – 5.08 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.94 – 3.71 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.34 – 1.04 (m, 4H), 0.35 (m, 4H). LC-MS: m/z 445.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-(1-metoxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



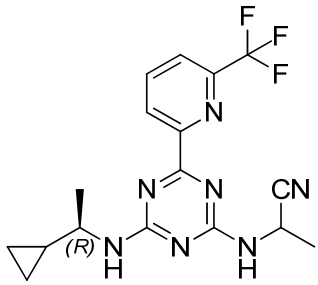
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (m, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.55 – 5.33 (m, 2H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 3.68 – 3.39 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.28 – 0.93 (m, 6H), 0.60 – 0.27 (m, 3H).LC-MS: m/z 397.2 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-N^2-(1-ciclopropiletil)-N^4-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



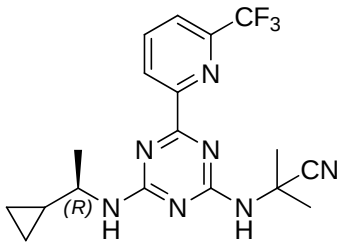
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.47 (m, 1H), 8.05 – 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.90 – 5.06 (m, 2H), 4.57 – 4.05 (m, 1H), 3.65 – 3.38 (m, 4H), 3.33 (m, 6H), 1.23 (m, 4H), 0.84 (m, 1H), 0.61 – 0.05 (m, 4H).LC-MS: m/z 427.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 2-((4-(((R)-1-ciclopropiletil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridina-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)propanenitrilo



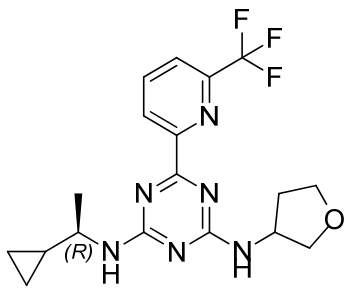
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (m, 1H), 8.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.52 (m, 2H), 5.16 – 4.85 (m, 1H), 3.76 – 3.44 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 3H), 1.39 – 1.21 (m, 3H), 0.95 (s, 1H), 0.65 – 0.16 (m, 4H).LC-MS: m/z 378.2 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-2-(4-(1-ciclopropiletilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropanenitrilo



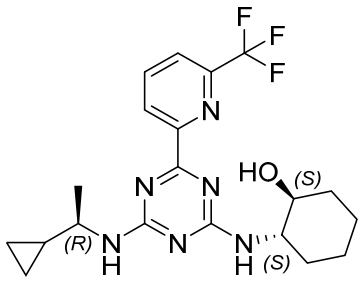
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.71 – 5.54 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.36 – 1.25 (m, 4H), 0.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 0.62 – 0.26 (m, 4H).LC-MS: m/z 392 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



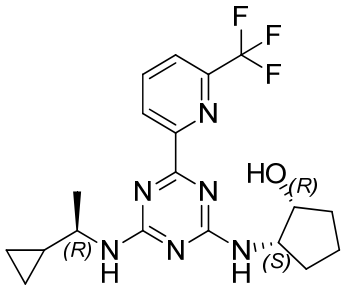
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.57 – 8.47 (m, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.73 – 5.32 (m, 2H), 4.79 – 4.60 (m, 1H), 3.99 – 3.49 (m, 5H), 2.29 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.30 (m, 3H), 0.56 – 0.23 (m, 4H).LC-MS: m/z 395.2 $(M+H)^+$.

Compuesto (1S,2S)-2-(4-((R)-1-ciclopropiletilamino)-6-(6-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclohexanol



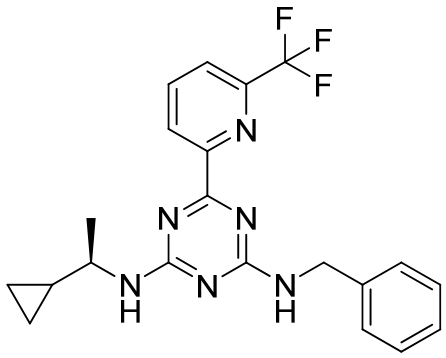
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.67 – 5.28 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.47 – 1.23 (m, 8H), 0.92 (s, 1H), 0.62 – 0.40 (m, 3H), 0.30 (s, 1H). LC-MS: m/z 423.2 $(M+H)^+$.

Compuesto (1R,2S)-2-(4-((R)-1-ciclopropiletilamino)-6-(6-(trifluorometil)-piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclopentanol



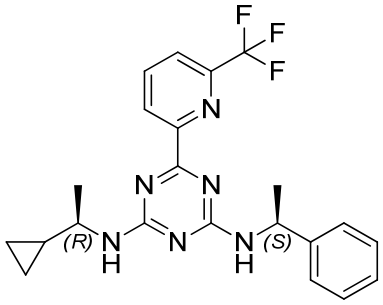
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (m, 1H), 8.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.69 – 3.52 (m, 1H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 1.95 – 1.55 (m, 7H), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 0.66 – 0.16 (m, 4H).LC-MS: m/z 409.2 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-N^2-benzil-N^4-(1-ciclopropiletil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



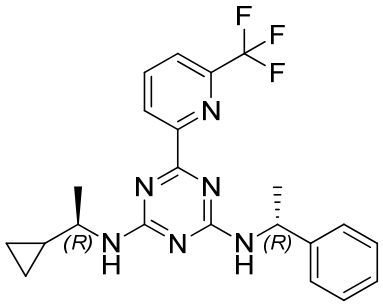
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 5.51 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 1.27 (m, 3H), 0.91 (s, 1H), 0.38 (m, 4H).LC-MS: m/z 415.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-((S)-1-feniletil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



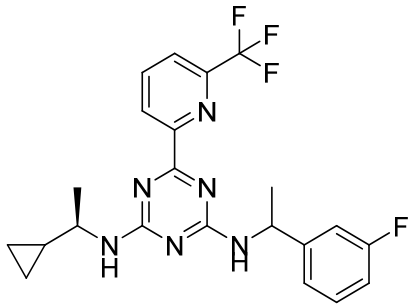
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.03 (m, 5H), 5.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), 1.28 (m, 1H), 0.96 (m, 3H), 0.64 – 0.18 (m, 4H).LC-MS: m/z 429.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-((R)-1-feniletil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



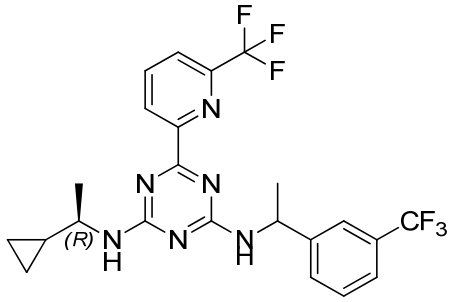
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.02 (m, 5H), 5.78 – 5.07 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (m, 3H), 0.58 – 0.15 (m, 4H).LC-MS: m/z 429.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-(1-(3-fluorofenil)etil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.55 – 8.36 (m, 1H), 8.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.18 – 6.90 (m, 3H), 5.71 – 5.06 (m, 3H), 3.78 – 3.32 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.34 – 1.22 (m, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 0.94 – 0.72 (m, 1H), 0.54 – 0.37 (m, 2H), 0.31 – 0.20 (m, 1H).LC-MS: m/z 447.2 $(M+H)^+$.

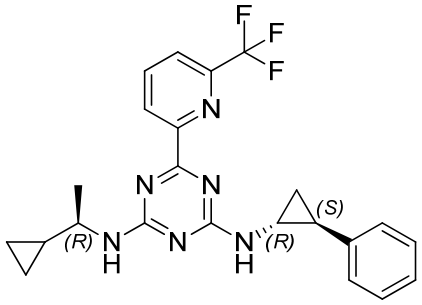
Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.42 (m, 1H), 8.08 – 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.38 (m, 4H), 5.84 – 5.49 (m, 1H), 5.49 – 5.03 (m, 2H), 3.72 – 3.16 (m, 1H), 1.57

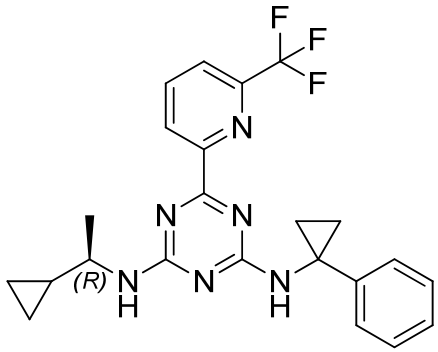
(d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.73 (m, 1H), 0.53 – 0.41 (m, 1H), 0.37 (m, 1H), 0.25 (m, 1H).LC-MS: m/z 497.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



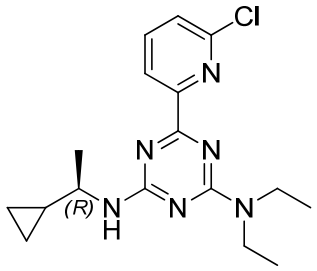
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 5.81 – 5.05 (m, 3H), 3.55 (m 1H), 1.72 (s, 1H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (m 3H), 0.63 – 0.18 (m, 4H).LC-MS: m/z 441.2 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-N^2-(1-ciclopropiletil)-N^4-(1-fenilciclopropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



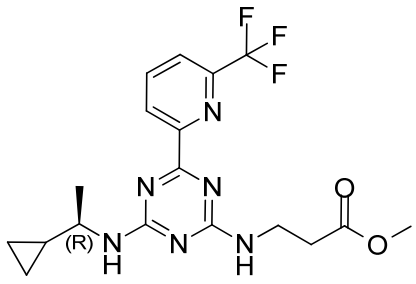
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 – 8.13 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.45 – 7.04 (m, 5H), 3.30 – 3.19 (m, 1H), 1.38 – 1.09 (m, 5H), 1.07 – 0.75 (m, 3H), 0.43 – -0.09 (m, 4H).LC-MS: m/z 441.2 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2-(1-ciclopropiletil)-N^4,N^4-dietil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.62 (m, 5H), 1.42 – 1.03 (m, 9H), 0.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 0.63 – 0.17 (m, 4H). LC-MS: m/z 347.2 $(M+H)^+$.

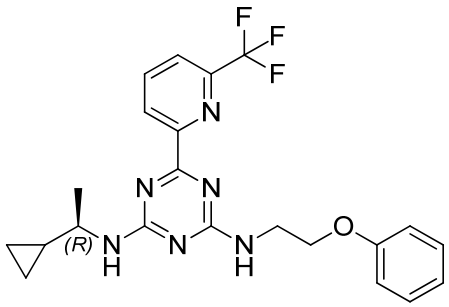
Compuesto (R)-metil 3-((4-((1-ciclopropiletil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)propanoate



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (m, 1H), 8.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.63 (m, 2H), 3.73 (m,

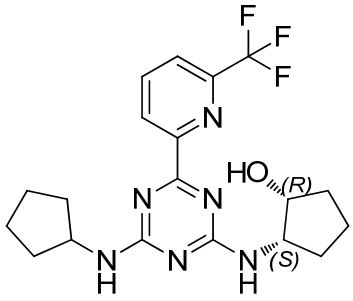
9H), 2.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.29 (m, 3H), 1.01 – 0.79 (m, 1H), 0.60 – 0.17 (m, 4H).LC-MS: m/z 411.2 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-N^2-(1-ciclopropiletil)-N^4-(2-fenoxietil)-6-(6-(trifluorometil) piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



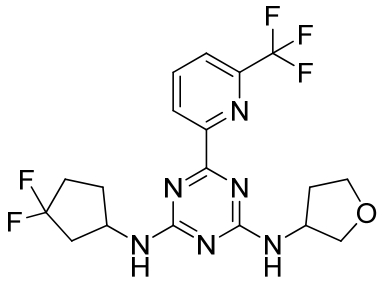
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 2H), 7.00 – 6.69 (m, 3H), 6.03 – 5.08 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.94 – 3.71 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.34 – 1.04 (m, 4H), 0.35 (m, 4H).LC-MS: m/z 445.2 $(M+H)^+$.

Compuesto (1R,2S)-2-((4-(ciclopentilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)ciclopentanol



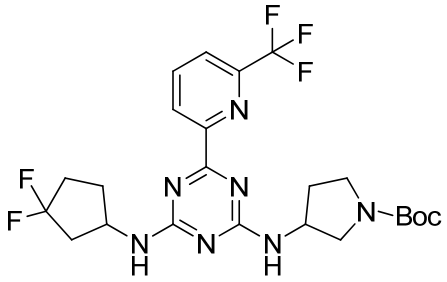
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ8.63-8.57 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1 H), 7.94-7.92 (m, 1H), 4.48-4.23 (m, 3H), 2.05-1.91 (m, 5H), 1.78-1.59 (m, 9H).LC-MS: m/z 409.3 (M+H).

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



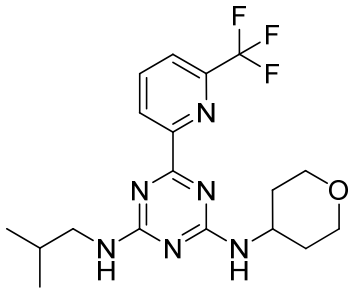
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.68-8.56 (m, 1H), 8.15 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.81 – 4.43 (m, 2H), 4.11 – 3.92 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 2.74 - 2.50 (m, 1H), 2.38 – 1.75 (m, 7H).LC-MS: m/z 431.2 $(M+H)^+$.

Compuesto tert-butil 3-((4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato



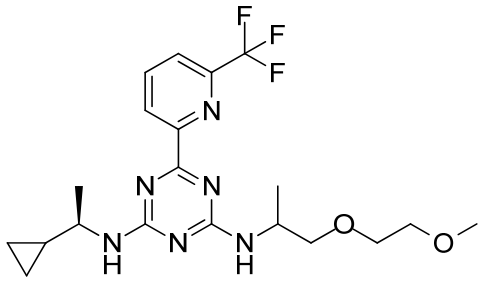
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 – 8.46 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.91 – 5.19 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 3.82 – 3.59 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.43 – 2.06 (m, 5H), 1.97 (s, 1H), 1.47 (s, 9H). LC-MS: m/z 530.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-isobutil-N^4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(6-(trifluorometil)-piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



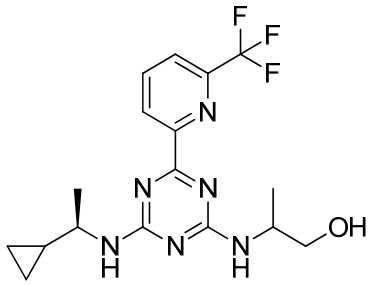
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ8.7-8.6 (m, 1H), 8.25-8.15 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 4.4-4.1 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.3-3.2 (m, 2H), 2.1-1.9 (m, 3H), 1.63-1.5 (m, 2H), 1.05-0.9 (m, 6H). LC-MS: m/z 397.3 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-(1-(2-metoxietoxi)propan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



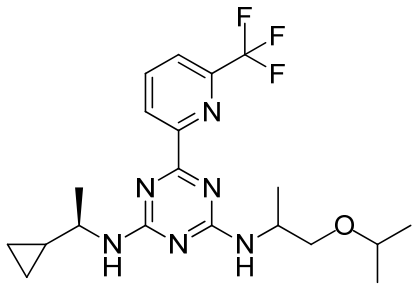
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 – 8.42 (m, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.78 – 5.37 (m, 2H), 4.52 – 4.22 (m, 1H), 3.79 – 3.47 (m, 7H), 3.40 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H), 0.99 – 0.80 (m, 1H), 0.61 – 0.21 (m, 4H). LC-MS: m/z 441 $(M+H)^+$.

Compuesto 2-((4-(((R)-1-ciclopropiletil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)propan-1-ol



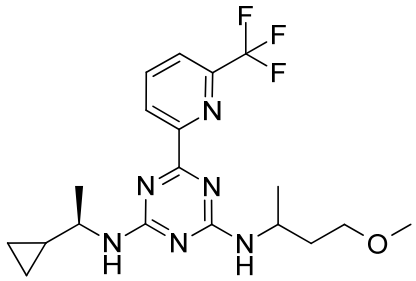
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 – 8.47 (m, 1H), 8.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.62- 5.20 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.82 – 3.49 (m, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 6H), 0.93 (m, 1H), 0.58 – 0.29 (m, 4H). LCMS: m/z 383.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-(1-isopropoxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



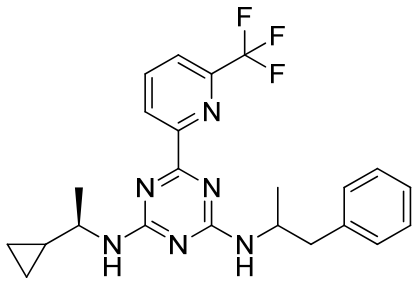
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 – 8.42 (m, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.92 – 5.08 (m, 2H), 4.44 – 4.13 (m, 1H), 3.73 – 3.27 (m, 4H), 1.27 (m, 6H), 1.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.04 – 0.84 (m, 1H), 0.63 – 0.16 (m, 4H). LC-MS: m/z 425 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-(4-metoxibutan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 – 8.48 (m, 1H), 8.01 – 7.97 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.54 – 5.25 (m, 2H), 4.44 – 4.22 (m, 1H), 3.64 – 3.49 (m, 3H), 3.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m, 5H), 0.93 – 0.83 (m, 2H), 0.53 – 0.28 (m, 4H). LCMS: m/z 411 $(M+H)^+$.

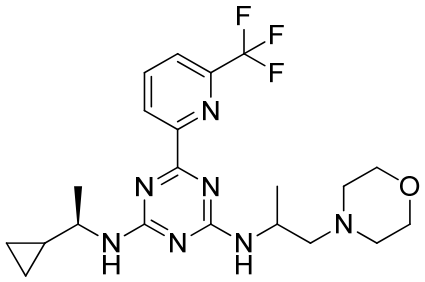
Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-(1-fenilpropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 5H), 5.50 – 4.92 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.68 – 3.39 (m,

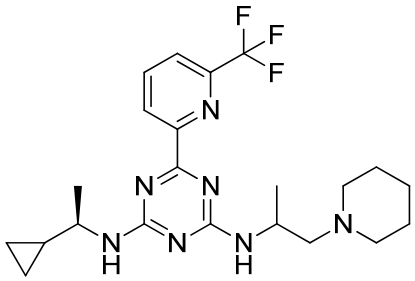
1H), 2.99 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 1.26 – 1.06 (m, 8H), 0.52 – 0.28 (m, 3H). LC–MS: m/z 443 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-(1-morpholinopropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 - 8.50 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 6.39 - 5.86 (m, 2H), 4.44 (m, 7H), 3.79 - 3.52 (m, 5H), 3.25 - 2.53 (m, 5H), 0.95 (s, 1H), 0.54 - 0.26 (m, 4H). LCMS: m/z 452 $(M+H)^+$.

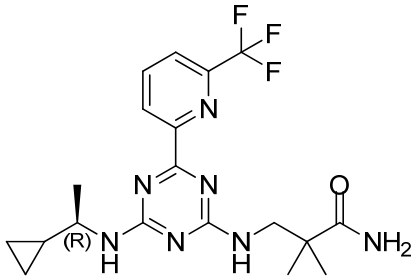
Compuesto N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-(1-(piperidin-1-il)propan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 - 8.51 (m , 2H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz , 1H), 6.66 - 6.17 (m, 1H), 5.72 - 5.54 (m, 1H), 4.84 - 4.44 (m, 1H), 4.21 (s, 5H), 3.67

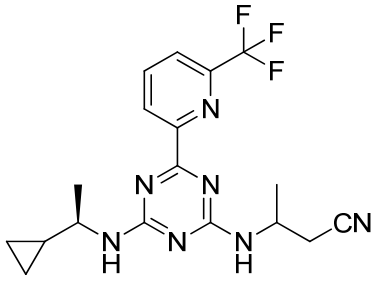
- 2.63 (m, 7H), 1.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 1.53 (s, 2H), 0.93(d, *J* = 4 Hz, 1H), 0.52 - 0.27 (m, 4H). LCMS: m/z 450 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-3-((4-((1-ciclopropiletil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2,2-dimetilpropanamida



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 - 8.37 (m, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 1H), 6.01- 5.22 (m, 2H), 4.26 - 3.53 (m, 3H), 2.32 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 8H), 1.23 - 1.21 (m, 1H), 0.97 - 0.28 (m, 5H). LCMS: m/z 424 $(M+H)^+$.

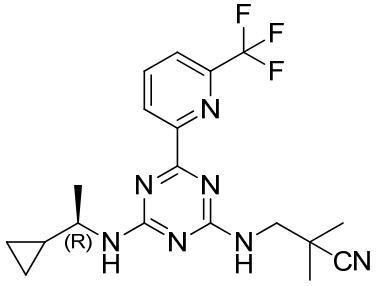
Compuesto 3-((4-(((R)-1-ciclopropiletil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)butanonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7. 80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.64 - 5.17 (m, 2H),

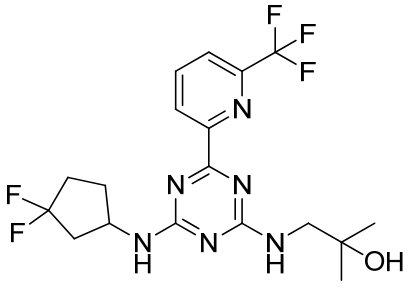
4.55 - 4.32 (m, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.33 - 1.25 (m, 3H), 0.96 - 0.89 (m, 1H), 0.55- 0.30 (m, 4H). LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-3-((4-((1-ciclopropiletil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2,2-dimetilpropanenitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 1.47 - 1.42 (m, 7H), 1.37 - 1.35 (m, 3H), 0.75 - 0.69 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.40 - 0.34 (m, 2H). LCMS: m/z 406 $(M+H)^+$.

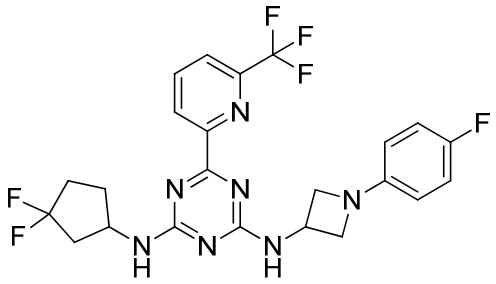
Compuesto 1-((4-((3,3-Difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.68 (m, 2H), 4.60 (m,

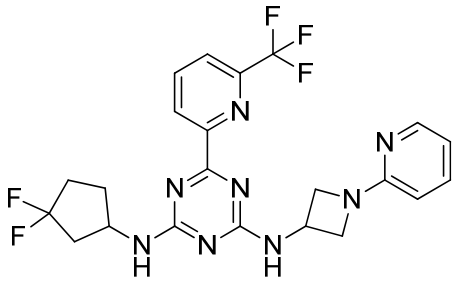
1H), 3.83 – 3.03 (m, 3H), 2.74 – 2.56 (m, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.19 – 1.97 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.30 (s, 6H). LCMS: m/z 433 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(1-(4-fluorofenil)azetidin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.05 – 8.37 (m, 1H), 8.31 – 7.54 (m, 2H), 7.60 – 6.68 (m, 4H), 5.49 – 4.41 (m, 4H), 3.80 – 3.35 (m, 2H), 2.55 – 2.12 (m, 6H). LC–MS: m/z 510 $(M+H)^+$.

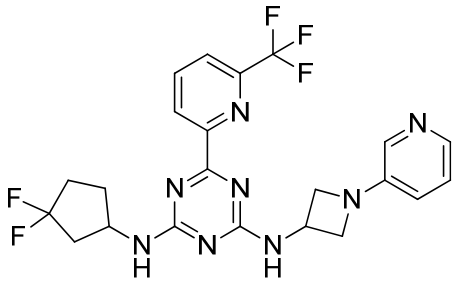
Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.26 (m, 2H), 5.77

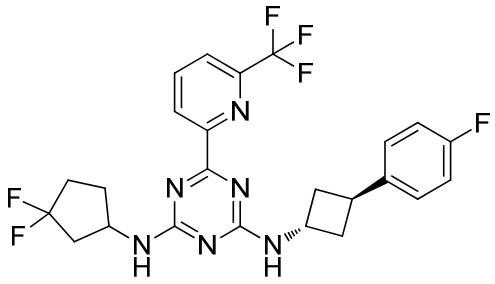
(m, 1H), 4.99 – 4.34 (m, 4H), 3.96 (m, 2H), 2.42 – 1.71 (m, 6H). LCMS: m/z 493 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(1-(piridin-3-il)azetidin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



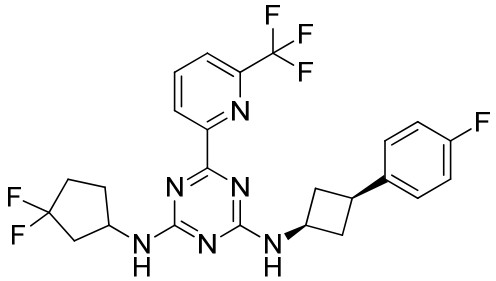
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 6.15 – 5.34 (m, 2H), 5.14 – 4.51 (m, 2H), 4.39 - 4.35 (m , 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 5H). LCMS: m/z 493 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-((1r,3r)-3-(4-fluorofenil)ciclobutil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



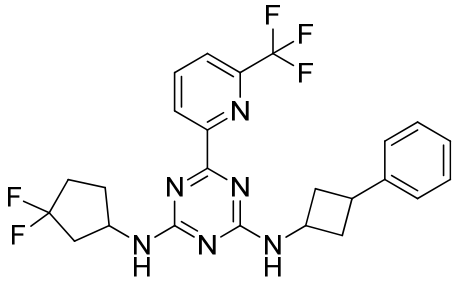
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.21 – 8.01 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.89 – 4.35 (m, 2H), 3.88 – 3.40 (m, 1H), 3.00 – 1.75 (m, 11H). LC-MS: m/z 509 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-((1s,3s)-3-(4-fluorofenil)ciclobutil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



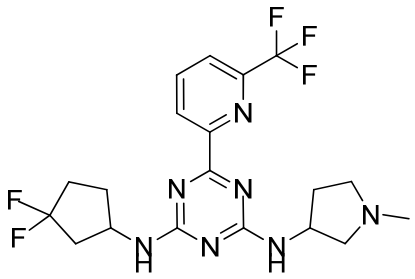
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 – 8.42 (m, 1H), 8.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.82 – 5.20 (m, 2H), 4.83 – 4.37 (m, 2H), 3.40 – 3.11 (m, 1H), 3.00 – 1.75 (m, 10H). LC-MS: m/z 509 $(M+H)^+$.

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



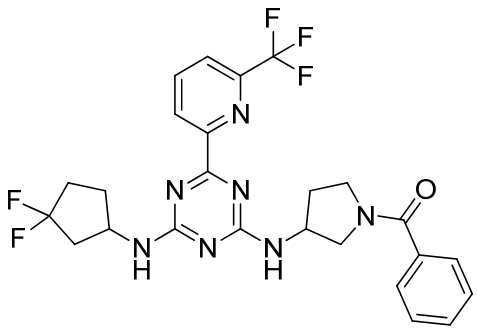
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 – 8.42 (m, 1H), 8.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 7.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.07 – 5.20 (m, 2H), 4.90 – 4.40 (m, 2H), 4.13 – 3.56 (m, 1H), 2.75 – 1.75 (m, 10H). LC-MS: m/z 491 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(1-metilpirrolidin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



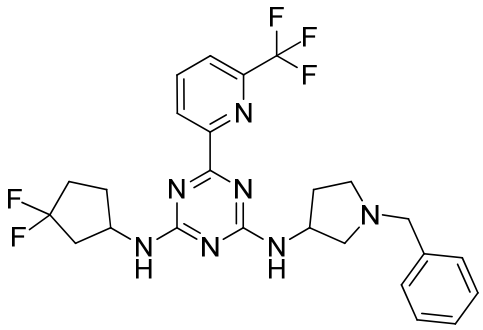
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 – 8.48 (m, 1H), 8.09 – 7.94 (m, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.91 – 4.27 (m, 2H), 3.42 – 2.56 (m, 9H), 2.44 – 2.22 (m, 4H), 2.00 – 1.57 (m, 4H). LC-MS: m/z 444 $(M+H)^+$.

Compuesto (3-((4-((3,3-Difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)(fenil)metanona



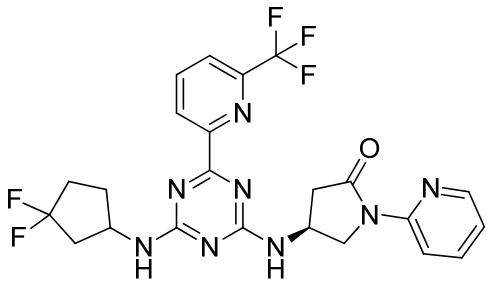
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 – 8.35 (m, 1H), 8.10 – 7.91 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 5.75 – 5.29 (m, 2H), 4.86 – 3.77 (m, 4H), 3.70 – 3.23 (m, 2H), 2.79 – 1.74 (m, 8H). LC-MS: m/z 534 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(1-benzilpirrolidin-3-il)-N^4-(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



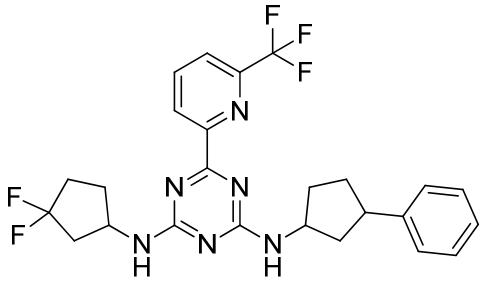
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.62 – 8.40 (m, 1H), 8.12 – 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.28 (m, 5H), 6.23 – 5.45 (m, 2H), 5.07 – 3.75 (m, 4H), 3.06 – 2.40 (m, 4H), 2.38 – 1.60 (m,8H). LC-MS: m/z 520 $(M+H)^+$.

Compuesto (4S)-4-((4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-1-(piridin-2-il)pirrolidin-2-ona



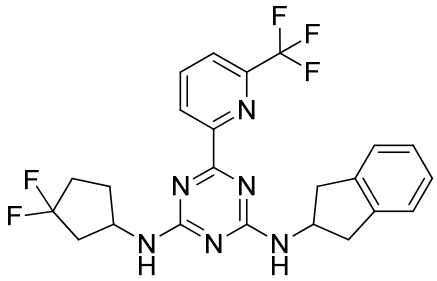
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 – 8.29 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 5.73 (m, 2H), 5.00 – 4.40 (m, 3H), 4.24 – 4.05 (m, 1H), 3.15 (m, 6.3 Hz, 1H), 2.85 – 2.51 (m, 2H), 2.21 (m, 5H). LCMS: m/z 521 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(3-fenilciclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



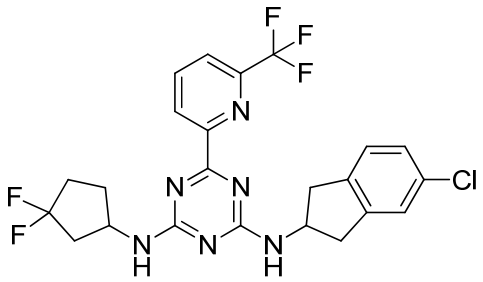
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 - 8.48 (m, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 5.63 - 5.31 (m, 2H), 4.70 - 4.56 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.65 - 2.04 (m, 9H), 1.81 (m, 3H). LCMS: m/z 505 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



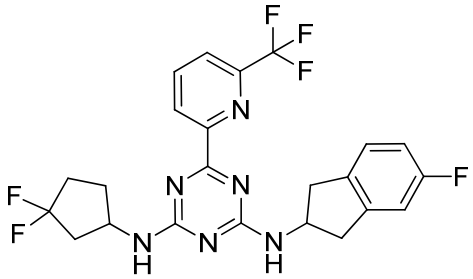
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.64 - 8.46 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 12.8 Hz , 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz , 1H), 7.21 (m, 3H), 5.76 - 5.31 (m, 2H), 5.02 - 4.44 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.68 - 2.58(m, 1H), 2.31 - 2.09 (m, 4H), 1.85 - 1.84 (m, 1H), 1.25 (m, 1H). LCMS: m/z 477$(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N^4-(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



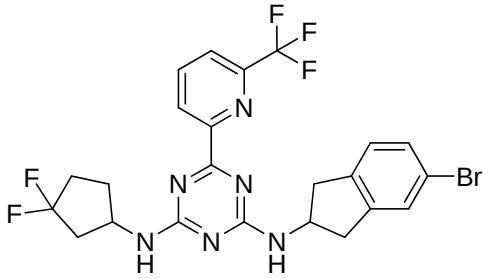
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 - 8.48 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8 Hz,1H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 6.02 - 5.36 (m, 2H), 5.05 - 4.43(m, 2H), 3.48 - 3.32 (m, 2H), 3.04 - 2.87 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.36 - 2.10 (m, 4H), 1.99 - 1.82 (m, 1H). LCMS: m/z 511 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



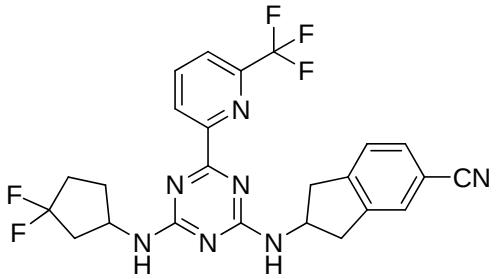
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 5.75 - 5.30 (m, 2H), 5.06 - 4.44 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.95 - 2.62 (m, 3H), 2.33 - 2.05 (m, 4H), 1.87 - 1.82 (m, 1H). LCMS: m/z 495 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N^4-(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



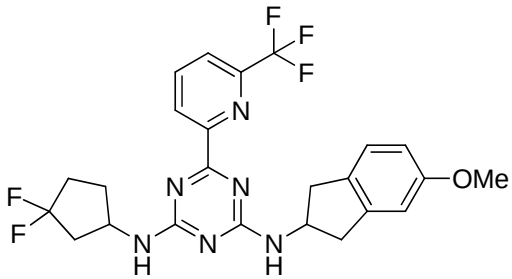
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 - 8.47 (m, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.52 - 7.29 (m, 2H), 7.18 - 7.00 (m, 1H), 5.70 - 5.30 (m, 2H), 5.03 - 4.48 (m, 2H) , 3.40 - 3.30 (m, 2H), 2.96 - 2.63 (m, 3H), 2.35 - 2.07 (m, 4H), 1.87 - 1.25 (m, 1H). LCMS: m/z 556 $(M+H)^+$.

Compuesto 2-((4-((3,3-Difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 - 8.47 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 5.77 - 5.34 (m, 2H), 5.07 - 4.56 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.03 - 2.99 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.32 - 2.04 (m, 5H). LCMS: m/z 502 $(M+H)^+$.

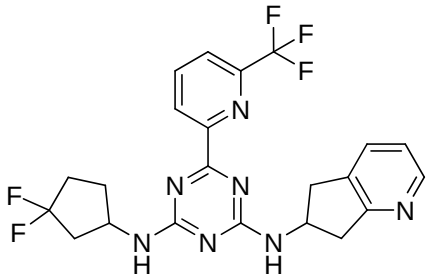
Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 - 8.46 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 2H), 5.76 - 5.33 (m, 2H), 5.02 - 4.78 (m, 1H), 4.58 -

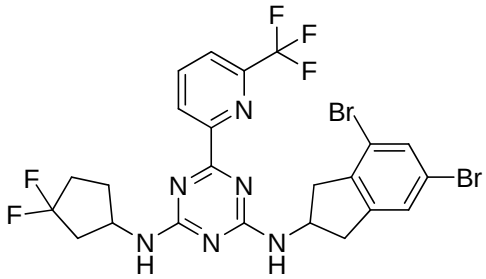
4.47 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.93 - 2.62 (m, 4H), 2.31 - 2.10 (m, 4H). LCMS: m/z 507 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-6-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 8.64 - 8.35 (m, 2H), 8.07 - 7.76 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.86 - 5.30 (m, 2H), 5.01 - 4.54 (m, 2H), 3.62 - 2.60 (m, 5H), 2.40 - 1.86 (m, 5H). LCMS: m/z 478.2 $(M+H)^+$.

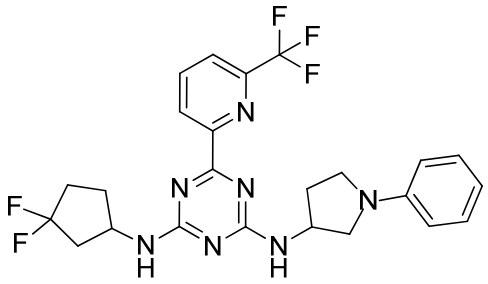
Compuesto N^2-(4,6-dibromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N^4-(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 - 8.46 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8 Hz,1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.03 - 5.38 (m, 2H), 5.03 - 4.43 (m,

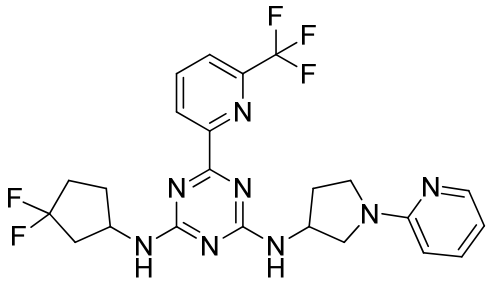
2H), 3.48 - 3.25 (m, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.31- 2.29 (d, J = 8 Hz, 2H) ,2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 1H). LCMS: m/z 635 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(1-fenilpirrolidin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61-8.49 (m, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.74-6.70 (t, 1H), 6.59 (d, 2H), 5.73-5.33 (m, 2H), 4.91-4.48 (m, 2H) , 3.75-3.28 (m, 4H), 2.62-1.87(m, 8H). LCMS: m/z 506 $(M+H)^+$.

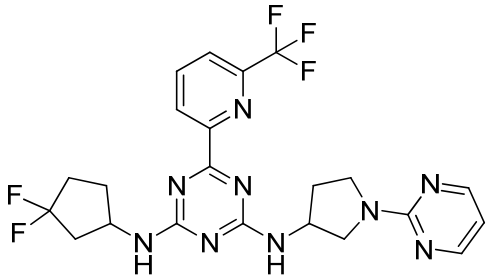
Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 – 8.44 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.48

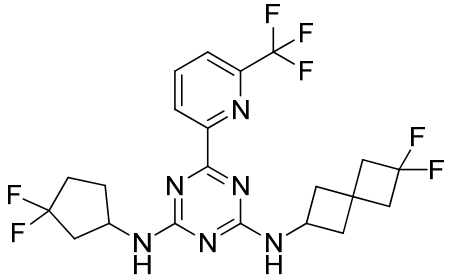
(t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.84 – 4.30 (m, 4H), 4.07 – 3.51 (m, 4H), 2.83 – 1.97 (m, 8H). LC-MS: m/z 507 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



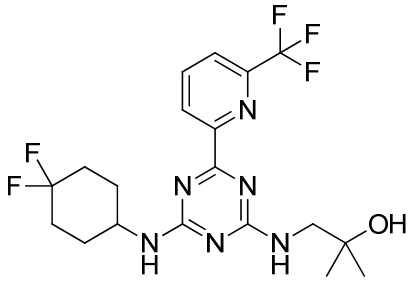
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 – 8.48 (m, 1H), 8.34 – 8.33 (m, 2H), 8.04 – 7.38 (m, 1H), 7.80 – 7.79 (m, 1H), 6.54 – 6.52 (m, 1H), 5.73 – 5.35 (m, 2H), 4.61 – 4.58 (m, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 1H), 3.79 – 3.58 (m, 3H), 2.90 – 2.61 (m, 1H), 2.38 – 2.12 (m, 6H), 1.88 – 1.82 (m, 1H). LCMS: m/z 508 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(6,6-difluorospiro[3.3]heptan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



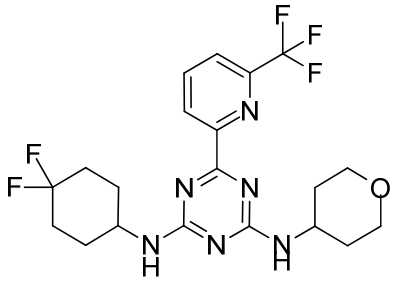
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 – 8.39 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.73 – 5.20 (m, 2H), 4.80 – 4.30 (m, 2H), 2.83 – 1.78 (m, 14H). LC-MS: m/z 491 $(M+H)^+$.

Compuesto 1-((4-((4,4-Difluorociclohexil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol



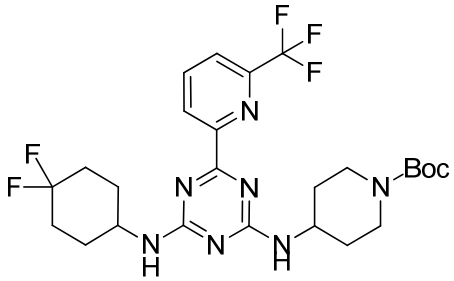
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 – 8.45 (m, 1H), 8.24 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.10 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.03-4.04 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.93-1.85 (m, 4H), 1.62 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H). LC-MS: m/z 447 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



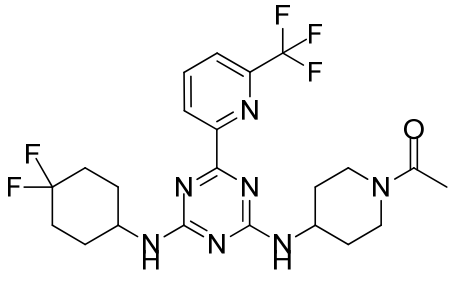
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 – 8.48 (m, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.44 – 5.12 (m, 2H), 4.26 – 4.01 (m, 4H), 3.74 – 3.52 (m, 2H), 2.20 – 1.83 (m, 8H), 1.73 – 1.50 (m, 4H); LCMS: m/z 459.2 $(M+H)^+$.

Compuesto Tert-butil 4-((4-((4,4-difluorociclohexil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piperidina-1-carboxilato



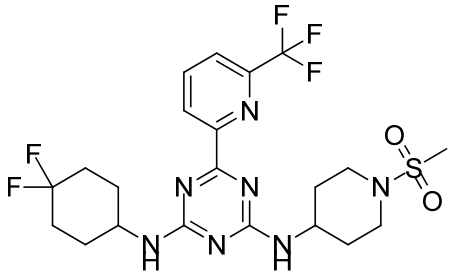
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 - 8.40 (m, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 5.56 - 5.15 (m, 2H), 4.18 - 3.85 (m, 4H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.10 - 1.54 (m, 9H), 1.40 (m, 12H). LCMS: m/z 558.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 1-(4-((4-((4,4-Difluorociclohexil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piperidin-1-il)etanona



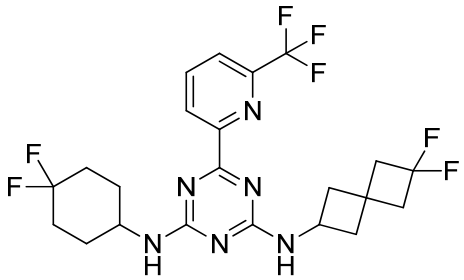
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 – 8.48 (m, 1H), 8.06 – 7.97 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.57 - 5.14 (m, 2H), 4.54 – 3.83 (m, 4H), 3.25 – 2.83 (m, 4H), 2.24 – 2.05 (m, 7H), 1.77 – 1.44 (m, 6H). LCMS: m/z 500.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



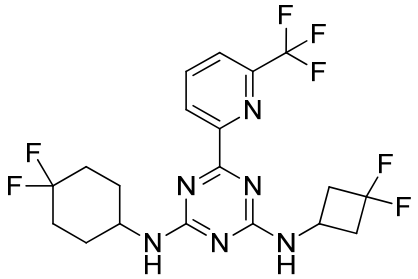
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 – 8.48 (m, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.56 – 5.18 (m 2H), 4.25 – 3.95 (m, 4H), 3.64 – 3.45 (m, 2H), 2.26 – 1.55 (m, 15H). LCMS: m/z 536.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(6,6-difluorospiro[3.3]heptan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



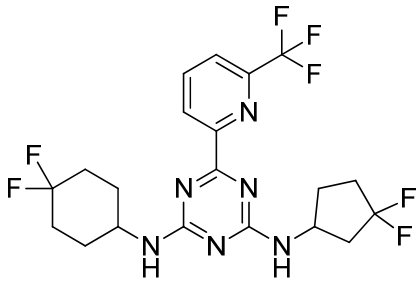
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 – 8.39 (m, 1H), 8.14 – 7.94 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.04 – 5.01 (m, 2H), 4.74 – 3.74 (m, 2H), 2.79 – 2.42 (m, 6H), 2.31 – 1.96 (m, 6H), 1.85 – 1.50 (m, 4H). LC–MS: m/z 505 $(M+H)^+$.

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



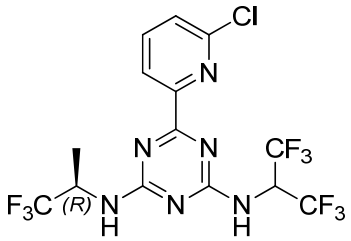
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 4Hz, 1H), 5.77 - 5.14 (m, 2H), 4.53 – 3.96 (m, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.15 - 2.09 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 2H). LCMS: m/z 465 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



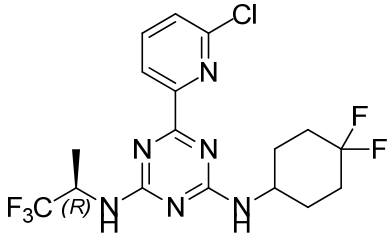
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 - 8.56 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 4Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 4Hz, 1H), 5.63 - 5.13 (m, 2H), 4.72 – 3.97 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.14 – 1.86 (m, 9H), 1.74 (m, 2H). LCMS: m/z 479 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-N^4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40-8.34 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 1H), -6.15-5.83 (m, 1H), 5.77-5.31 (m, 2H), 5.17-4.76 (m, 1H), 1.51- 1.43 (m, 3H) ; LC-MS: m/z 469 $(M+H)^+$.

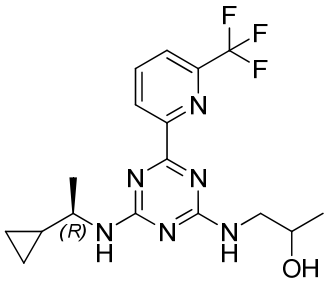
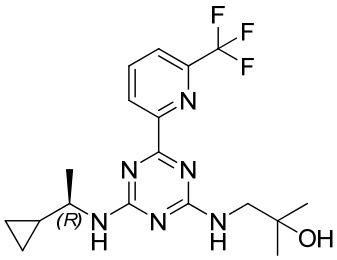
Compuesto (R)-6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

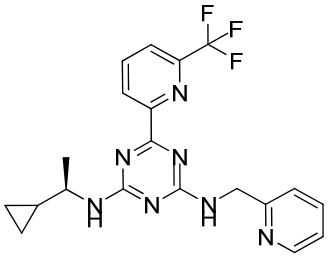
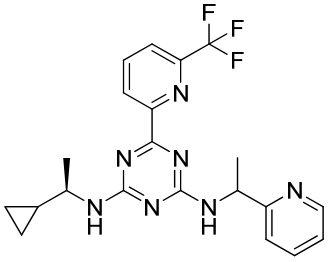
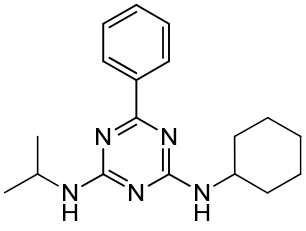


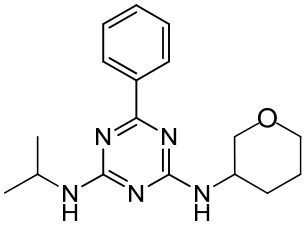
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (m, 2H), 8.13 – 7.92 (m, 2H), 7.78 – 7.59 (m, 1H), 5.21 – 4.76 (m, 1H), 4.06 (m, 1H),

2.23 – 1.45 (m, 8H), 1.42 – 1.25 (m, 3H). LCMS: m/z 437 $(M+H)^+$.

Tabla 2: Los siguientes objetivos se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Esquema 2 anterior.

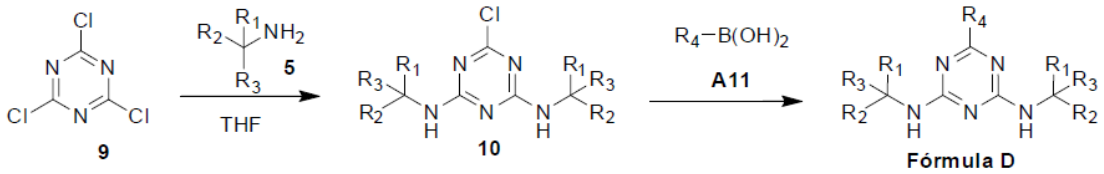
ID Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS	
			PM Esperado	Encontrado $(M+1)^+$
12	***1-(4-((R)-1-ciclopropiletilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol***		382.2	383.2
10	***1-(4-(1-ciclopropiletilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-***		396.2	397.2

	ilamino)-2-metilpropan-2-ol			
24	***(R)-N^2-(1-ciclopropiletil)-N^4-(piridin-2-ilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina***		415.2	416.2
25	***N^2-((R)-1-ciclopropiletil)-N^4-(1-(piridin-2-il)etil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina***		429.2	430.2
	N^2-ciclohexil-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina		311.2	312.2

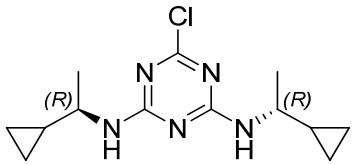
69	***N^2-isopropil-6-fenil-N^4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,3,5-triazina-2,4 -diamina***		313.2	314.2

Ejemplo 3. Preparación de Compuestos de Triazina Di-alifáticos de Fórmula F. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 3** general, descrito a continuación.

Esquema 3

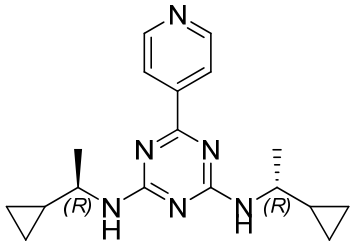


Paso 1: Preparación de 6-cloro-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una mezcla de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (2g, 10.9 mmol, 1 eq) y (R)-1-ciclopropiletanamina clorhidrato (2.7 g, 22.8 mmol, 2.1 eq) en acetona (50 mL) se agregó DIPEA (4.5 mL, 27.3 mmol, 2.5 eq) y CsF (3.3 g, 21.8 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a 40°C durante 3 hr y luego a 50°C durante otras 3 hr. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



LC-MS: m/z 282.1 $(M+H)^+$.

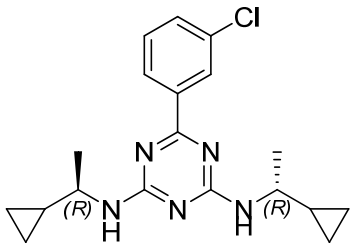
Paso 2: Preparación de N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una mezcla de 6-cloro-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (100 mg, 0.36 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (66 mg, 0.52 mmol) y K_2CO_3 (99 mg, 0.72 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (1 mL) agitada a t.a. en atmósfera de nitrógeno se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (42 mg, 0.036 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante toda la noche. La mezcla se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 – 7.28 (m, 6H), 3.58 – 3.39 (m, 2H), 1.23 – 1.10 (m, 3H), 1.02 – 0.89 (m, 2H), 0.48 – 0.26 (m, 6H), 0.20 – 0.10 (m, 2H). LC-MS: m/z 325.2 $(M+H)^+$.

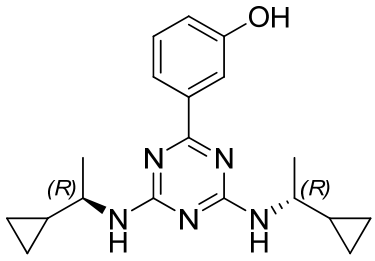
El procedimiento descrito anteriormente se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

Compuesto 6-(3-clorofenil)-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.30 – 8.14 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 3.70 – 3.43 (m, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 6H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.49 – 0.30 (m, 6H), 0.26 – 0.11 (m, 2H).LC-MS: m/z 358.2 $(M+H)^+$.

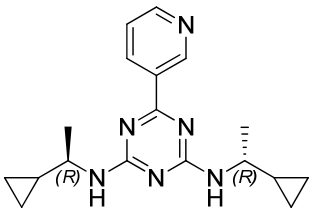
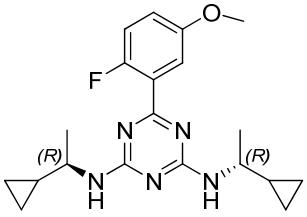
Compuesto 3-(4,6-bis((R)-1-ciclopropiletilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenol

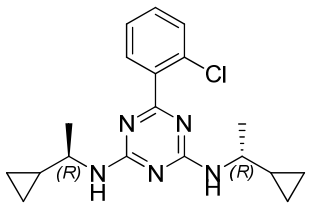
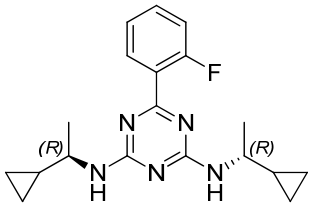
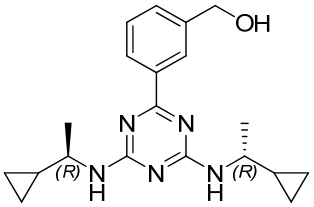
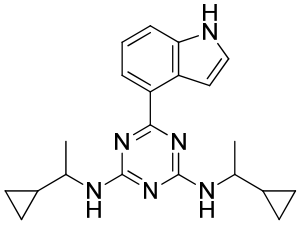


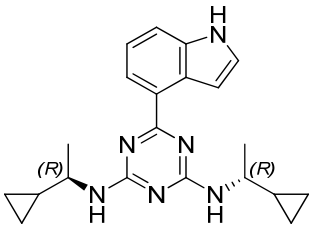
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 – 7.64 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.78 – 5.04 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.60 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 4.3 Hz, 6H),

0.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 0.43 (m, 8H). LC-MS: m/z 340.2 $(M+H)^+$.

Tabla 3: Los siguientes objetivos se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Esquema 3 anterior.

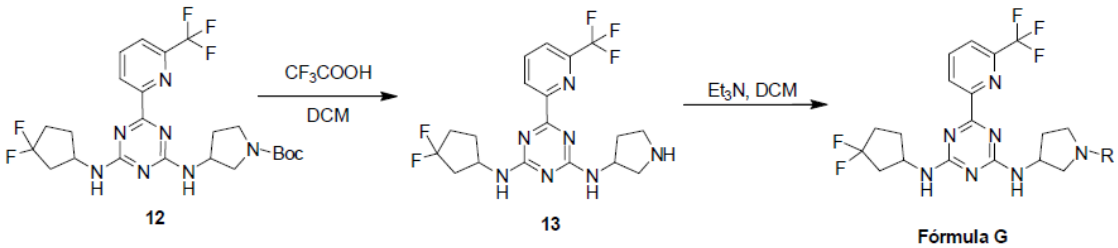
ID Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS	
			PM Esperado	Encontrado $(M+1)^+$
92	***N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina***		324.2	325.2
78	***N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina***		371.2	372.2

66	***6-(2-clorofenil)-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina***		357.2	358.2
77	***6-(2-fluorofenil)-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina***		341.2	342.2
82	***(3-(4,6-bis((R)-1-ciclopropiletilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)metanol***		353.2	354.2
	N^2,N^4-bis(1-ciclopropiletil)-6-(1H-indol-4-il)-1,3,5-		362.2	363.2

	triazina-2,4-diamina			
	N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(1H-indol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina		362.2	363.2

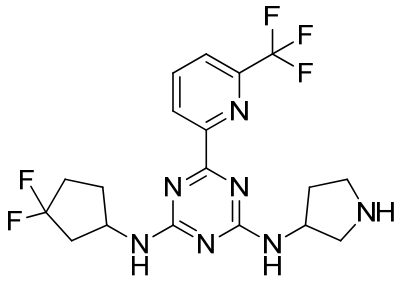
Ejemplo 4. Preparación de Compuestos de Triazina Di-alifáticos de Fórmula G. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 4** general, descrito a continuación.

Esquema 4



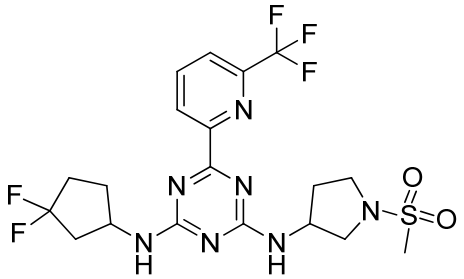
Paso 1. Preparación de N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(pirrolidin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de terc-butil 3-(4-(3,3-difluorociclopentilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato (160 mg, 0.3 mmol) en DCM (3 mL) a 0°C se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs y luego se

concentró. El residuo se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron para proporcionar el producto deseado que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.



LC-MS: m/z 430.2 $(M+H)^+$.

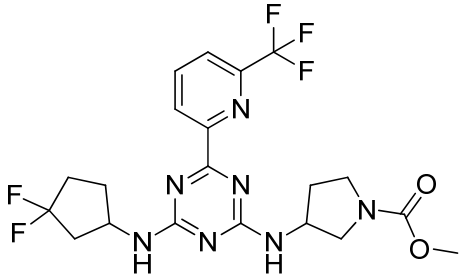
Paso 2. Preparación de N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. Una mezcla de N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(pirrolidin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (20 mg, 0.05 mmol), Et_3N (9.4 mg, 0.09 mmol), MsCl (6 mg, 0.06 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 – 8.46 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.79 – 5.38 (m, 2H), 4.80 – 4.53 (m, 2H), 3.76 – 3.52 (m, 2H), 3.39 – 3.23 (m,1H), 2.91 (s, 3H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 3H), 2.20 – 1.98 (m, 3H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.22 – 1.18 (m, 1H).LC-MS: m/z 508.1 $(M+H)^+$.

El procedimiento descrito anteriormente se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando el material de partida apropiado.

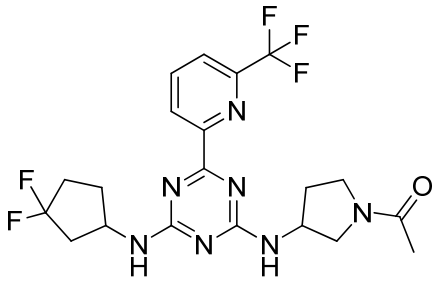
Compuesto metil 3-((4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58-8.48 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.94 – 5.18 (m, 2H), 4.72- 4.47 (m, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 -

3.51 (m, 2H), 3.44 - 3.28 (m, 1H), 2.45 – 1.80 (m, 7H).LC-MS: m/z 488.2 $(M+H)^+$.

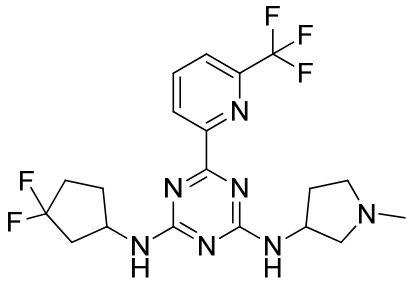
Compuesto 1-(3-((4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)etanona



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.55 (m, 1H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.84 – 4.30 (m, 2H), 3.97 – 3.52 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.50 – 2.22 (m, 3H), 2.22 – 1.98 (m, 3H), 1.25 (s, 3H).LC-MS: m/z 472.2 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(1-metilpirrolidin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de terc-butil 3-(4-(3,3-difluorociclopentilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato (25 mg, 0.05 mmol) en THF (3 mL) a 0°C se agregó $LiAlH_4$ (5 mg, 0.14 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2hr, luego a t.a. durante 30 min y finalmente a 60°C durante 2hr. La mezcla de reacción se aplacó con agua y se extrajo mediante EtOAc. Las capas

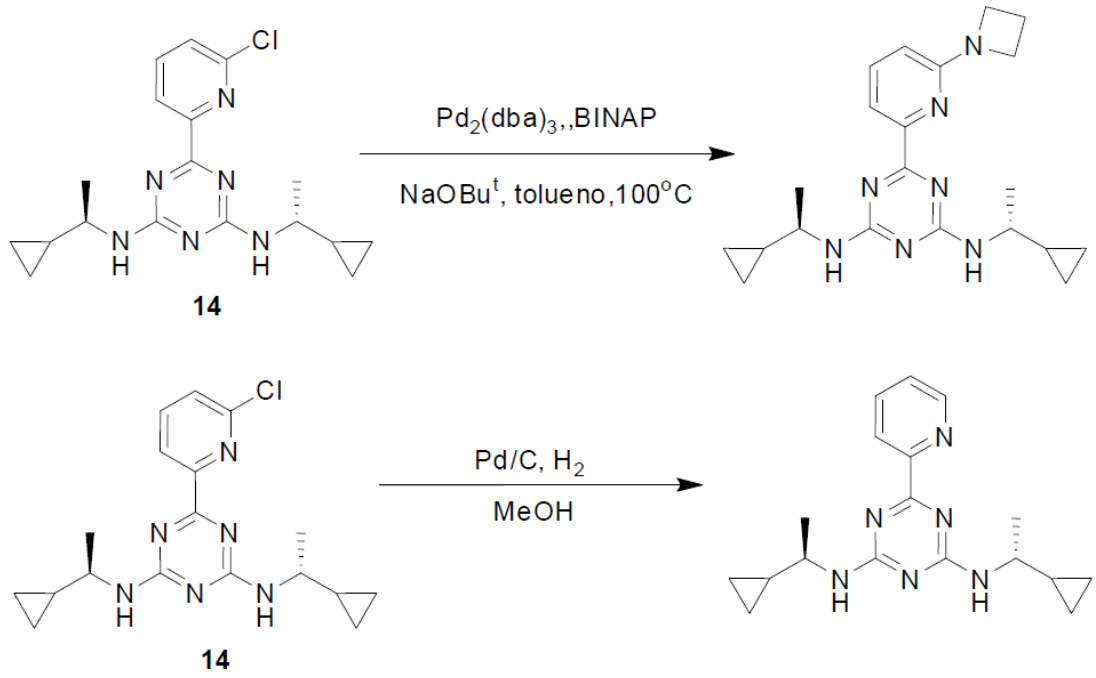
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.55 (m, 1H), 8.08 – 7.93 (m, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.47 – 2.87 (m, 3H), 2.69 (m, 6H), 2.28 (m, 4H), 1.84 (m, 4H).LC-MS: m/z 444.2 $(M+H)^+$.

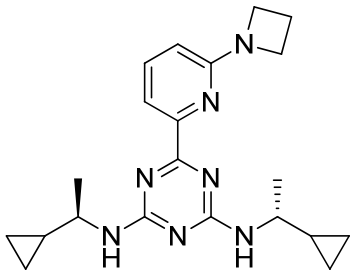
Ejemplo 5. Preparación de Compuestos de Triazina Di-alifáticos. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 5** general, descrito a continuación.

Esquema 5



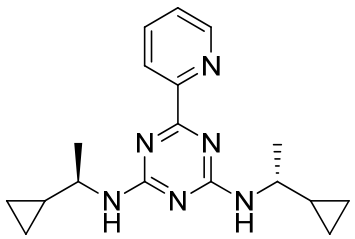
Paso 1: Preparación de 6-(6-(azetidin-1-il)piridin-2-il)-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropilo-etil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. Una mezcla de 6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (40 mg, 0.11 mmol), azetidina (7.6 mg, 0.13 mmol), 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (6.9 mg, 0.01 mmol), terc-butóxido de sodio (15 mg, 0.16 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (10.2 mg, 0.01 mmol) en tolueno (3 mL) se agitó a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó

mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.49 (s, 1H), 7.72 – 7.53 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 7.4, 1H), 4.11 (t, *J* = 7.4, 4H), 3.59 (m, 2H), 2.42 (p, *J* = 7.4, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.5, 6H), 0.98 (s, 2H), 0.67 – 0.13 (m, 8H). LC-MS: m/z 380.2 $(M+H)^+$.

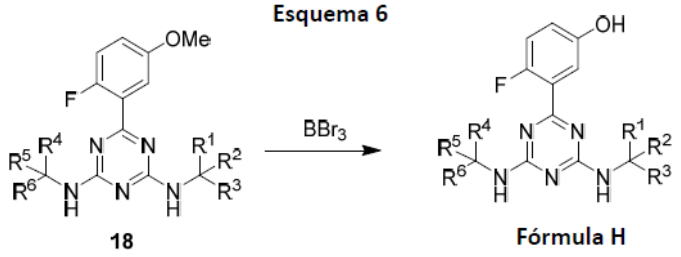
Paso 2: Preparación de N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de 6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (20 mg, 0.05 mmol) en metanol (2 mL) se agregó Pd/C (2 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente en un balón de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.82 – 8.03 (m, 4H), 7.75 (m, 2H), 3.79 – 3.45 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.07 – 0.84 (m, 2H), 0.55 – 0.05 (m, 8H). LC-MS: m/z 325.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6. Preparación de Compuestos de Triazina Di-alifáticos de Fórmula H. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 6** general, descrito a continuación.

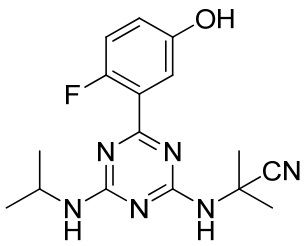
Esquema 6



18 Fórmula H

Paso 1: Preparación de 2-((4-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropanonitrilo. A una solución de 2-((4-(2-fluoro-5-metoxifenil)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropanonitrilo (200 mg, 0.6 mmol) en DCM anhidro (3 mL) a -65°C se agregó por goteo BBr_3 (0.6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 20 min. La mezcla se entibió lentamente hasta alcanzar 0°C y se agitó durante 10 min. y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se aplacó con $NaHCO_3$ sat. ac. glacial hasta alcanzar pH = 8. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se

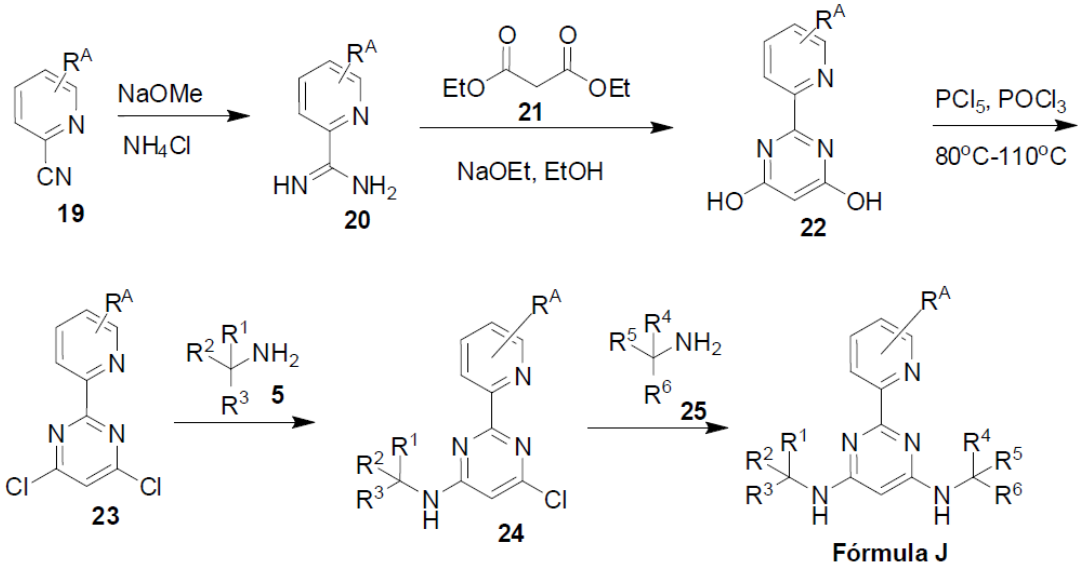
concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



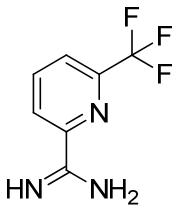
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20 (s, 1H), 6.96 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.72 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 1.79 (s, 6H), 1.26 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). LC-MS: m/z 331.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7. Preparación de Compuestos de Pirimidina Di-alifáticos de Fórmula J. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 7** general, descrito a continuación.

Esquema 7



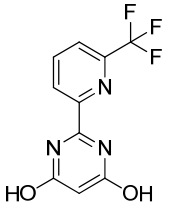
Paso 1: Preparación de 6-(trifluorometil)picolinimidamida. A una solución de 6-(trifluorometil)picolinonitrilo (50 mg, 0.3 mmol, 1 eq) en EtOH (3 mL) se agregó NaOMe (1.6 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 hr, con posterior adición de NH_4Cl (21 mg, 0.39 mmol, 13 eq). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 1 hr y se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se ajustó hasta alcanzar pH 9 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



LC-MS: m/z 190.1 $(M+H)^+$.

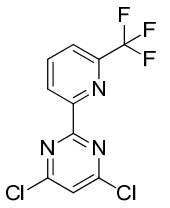
Paso 2: Preparación de 2-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirimidina-4,6-diol. A una solución de sodio (366 mg, 15.9 mmol, 5.0 eq) en EtOH anhidro (6 mL) se agregó por goteo una solución de 6-(trifluorometil)picolinimidamida (600 mg, 3.2 mmol) en EtOH. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hr, con posterior adición de dietil malonato (1 mL, 6.4 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a reflujo durante toda la

noche y luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla resultante se ajustó hasta alcanzar pH 7 mediante solución de HCl ac. 1 N. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con agua. El sólido se suspendió en MeOH y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.



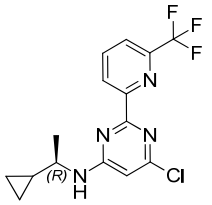
LC-MS: m/z 256.0 $(M-H)^-$.

Paso 3: Preparación de 4,6-dicloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirimidina. Una solución de 2-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirimidina-4,6-diol (1 g, 3.9 mmol) en $POCl_3$ (6 mL) se agitó a 90°C durante toda la noche y luego se concentró para eliminar los productos volátiles. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



LC-MS: m/z 294.0 $(M+H)^+$.

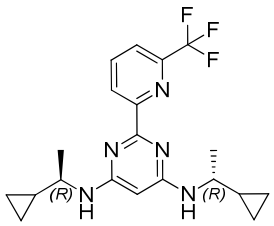
Paso 4: Preparación de (R)-6-cloro-N-(1-ciclopropiletil)-2-(6-(trifluorometil)-piridin-2-il)pirimidin-4-amina. A una solución de 4,6-dicloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirimidina (80 mg, 0.27 mmol, 1 eq) en THF (3 mL) se agregó (R)-1-ciclopropiletanamina (0.06 mL, 0.6 mmol, 2.2 eq) y Et_3N (0.07 mL, 0.54 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



LC-MS: m/z 343.1 $(M+H)^+$.

Paso 5 : Preparación de N4,N6-bis((R)-1-ciclopropiletil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirimidina-4,6-diamina. A una solución de (R)-6-cloro-N-(1-ciclopropiletil)-2-(6-(trifluorometil)-piridin-2-il)pirimidin-4-amina (50 mg, 0.15 mmol, 1 eq) en DMSO (2 mL) se agregó (R)-1-ciclopropiletanamina clorhidrato (22 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq) y DIPEA (0.08 mL, 0.45 mmol, 3 eq). La mezcla se irradió en microondas a 160°C durante 1.5 hr. Después de agregar (R)-1-ciclopropiletanamina (0.18 mmol, 1.2 eq), la mezcla resultante se agitó y se irradió en microondas a 160°C durante otras 2 hr. La mezcla se enfrió hasta alcanzar t.a. y

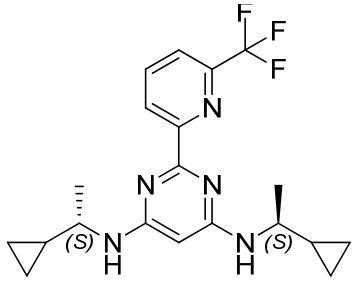
luego se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.19 (m, 3H), 3.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.96 – 0.72 (m, 2H), 0.52 – 0.33 (m, 4H), 0.33 – 0.10 (m, 4H).LC-MS: m/z 392.2 $(M+H)^+$.

El procedimiento descrito anteriormente se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

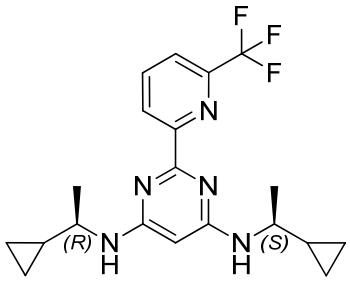
Compuesto N^4,N^6-bis((S)-1-ciclopropiletil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-2-il) pirimidina-4,6-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.22 (m, 3H),

3.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.40 – 1.15 (m, 6H), 0.95 (m, 2H), 0.61 – 0.44 (m, 4H), 0.31 (m, 4H).LC-MS: m/z 392.2 $(M+H)^+$.

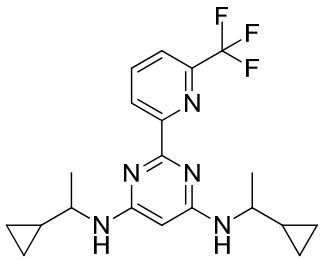
Compuesto N^4-((R)-1-ciclopropiletil)-N^6-((S)-1-ciclopropiletil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirimidina-4,6-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.22 (m, 3H), 3.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.68 – 1.25 (m, 6H), 0.97 (m 2H), 0.61 – 0.44 (m, 4H), 0.31 (m, 4H).LC-MS: m/z 392.2 $(M+H)^+$.

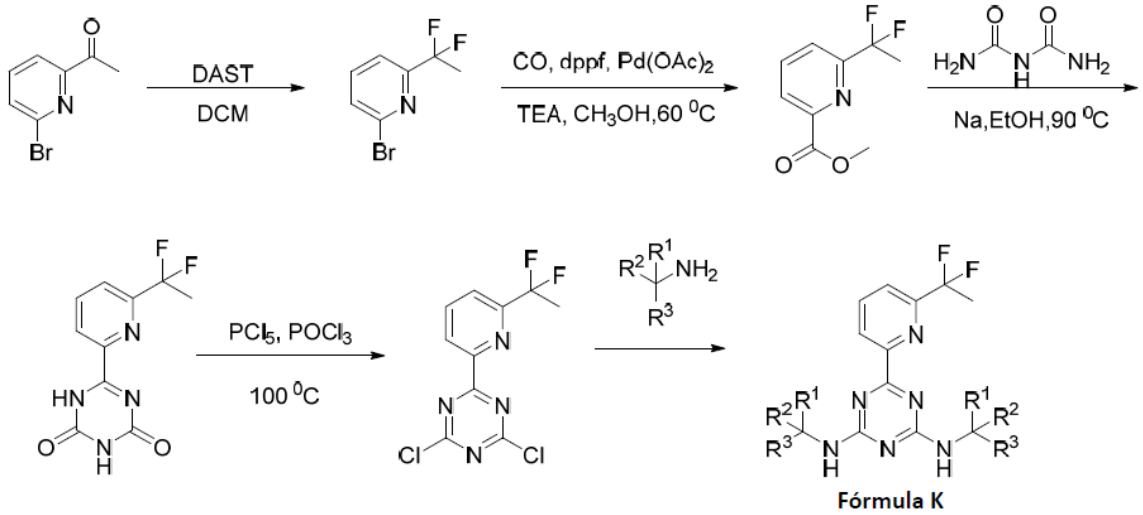
Tabla 7: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Esquema 7 anterior.

ID Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS	
			PM Esperado	Encontrado $(M+1)^+$

	N^4,N^6-bis(-1-ciclopropiletil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-2-il) pirimidina-4,6-diamina		391.2	392.2

Ejemplo 9. Preparación de Compuestos de Triazina Di-alifáticos Simétricos de Fórmula K. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 9** general, descrito a continuación.

Esquema 9



Fórmula K

Paso 1: Preparación de 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina.

A una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il)etanona (26 g, 130 mmol) en DCM seca (150 mL) a 0°C se agregó por goteo DAST (84 mL, 650 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción luego

se dejó entibiar lentamente hasta t.a. y se agitó hasta que la reacción se completó. La mezcla resultante se vertió lentamente en hielo (300 g) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina. LC-MS: m/z 222.0 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de metil 6-(1,1-difluoroetil)picolinato.

A una solución de 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina (30.2 g, 136 mmol) en MeOH (300 mL) se agregaron 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (7.5 g, 13.6 mmol), trietilamina (28.4 mL, 204 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (1.52 g, 6.7 mmol). La mezcla se agitó a 60°C en atmósfera de CO (60 psi) durante 16 hr. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar metil 6-(1,1-difluoroetil) picolinato. LC-MS: m/z 202.2 $(M+H)^+$.

Paso 3: Preparación de 6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona. A una solución de NaOEt en EtOH (preparado recientemente a partir de sodio (1.9 g, 82.6 mmol y EtOH (150 mL)) se agregó metil 6-(1,1-difluoroetil)picolinato (2.8 g, 28 mmol) y biuret (14.0 g, 70

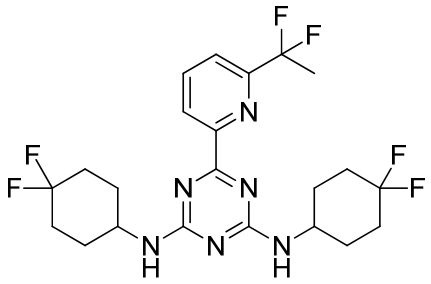
mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 16 hr y se concentró a presión reducida. Al residuo se agregó agua (50 mL). El pH de la mezcla resultante se ajustó hasta 7 con HCl 1N y luego se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y se secó al alto vacío para proporcionar 6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona. LC-MS: m/z 255.1 $(M+H)^+$.

Paso 4: Preparación de 2,4-dicloro-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina.

A una solución de 6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona (6 g, 25 mmol) en $POCl_3$ (60 mL) se agregó PCl_5 (26 g, 125 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 hr y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar 2,4-dicloro-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.62 (d, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 2.16 (q, 3H). LC-MS: m/z 292.1 $(M+H)^+$.

Paso 5: Preparación de N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina A una mezcla de 2,4-dicloro-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina (582 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq) y 4,4-difluorociclohexanamina clorhidrato (752 mg, 4.4 mmol, 2.2 eq) en THF (12 mL) a t.a. se agregaron CsF (1.2

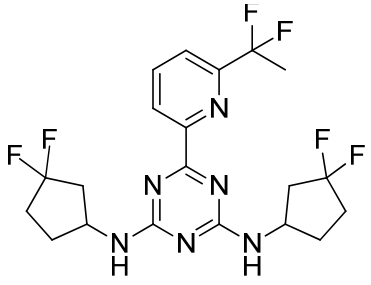
g, 8.0 mmol, 2eq) y DIPEA (1.4 mL, 8.0 mmol, 4 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante toda la noche y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32-8.40 (m, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 5.07-5.46 (m, 2H), 3.99-4.18 (m, 2H), 1.71-2.17 (m, 19H). LC-MS: m/z 489.2 $(M+H)^+$.

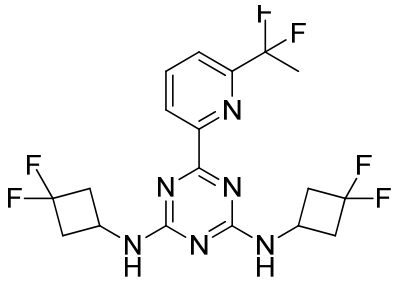
El procedimiento descrito en el Ejemplo 9 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

Compuesto N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32-8.43 (m, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 7.78 (bs, 1H), 5.28-5.70 (m, 2H), 4.54-4.71 (m, 2H), 1.72-2.65 (m, 15H). LC-MS: m/z 461.2 $(M+H)^+$.

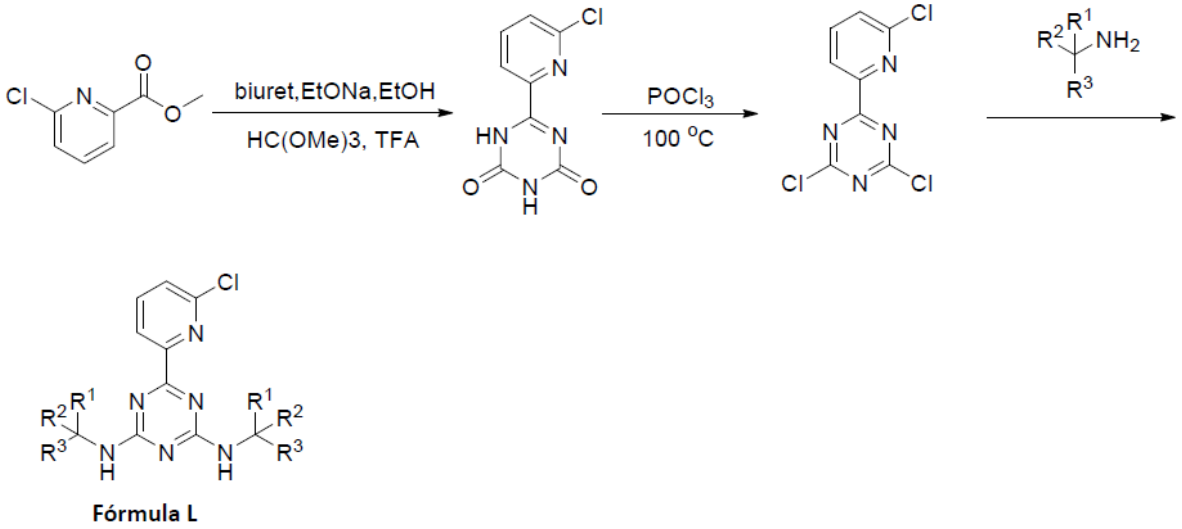
Compuesto N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35-8.42 (m, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.80 (bs, 1H), 5.42-5.85 (m, 2H), 4.35-4.52 (m, 2H), 3.04 (bs, 4H), 2.62 (bs, 4H), 2.04-2.16 (m, 3H). LC-MS: m/z 433.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10. Preparación de Compuestos de Triazina Di-alifáticos Simétricos de Fórmula L. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 10** general, descrito a continuación.

Esquema 10



Fórmula L

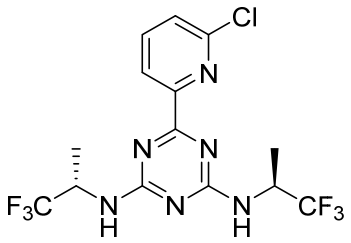
Paso 1: Preparación de 6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona. A un matraz de fondo redondo de tres cuellos seco se agregaron biuret (14.8 g, 0.14 mol), metil 6-cloropicolinato (21 g, 0.12 mol) y EtOH (250 mL). La mezcla se desgasificó con N_2 tres veces y luego se agitó a 25°C durante 20 min. Luego la temperatura se dejó aumentar hasta 50°C, con posterior adición de $HC(OMe)_3$ (17 mL, 0.14 mol) y TFA (1.37 g, 0.01 mol). La mezcla de reacción (suspensión amarilla clara) se agitó a esta temperatura durante 30 min, con posterior adición por goteo de una solución de NaOEt en EtOH (20%p, 163 g, 0.48 mol). La suspensión espesa amarillenta resultante se calentó hasta alcanzar reflujo durante 2hr hasta que la reacción se completó. La mezcla se enfrió hasta alcanzar t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua

(200 mL) y se concentró a presión reducida para eliminar el etanol remanente. Luego se agregó agua (300 mL) al residuo (mientras se agitaba) para formar una solución marrón clara. La solución se enfrió hasta alcanzar 10°C y lentamente se ajustó hasta alcanzar pH 1 mediante HCl 6N. La mezcla resultante se agitó durante otras 2 hr y se filtró. La torta del filtro se lavó con HCl ac. (pH=1), se recogió y se suspendió en DCM (300 mL). La suspensión se agitó a t.a. durante 2hr, se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 225.0 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 2,4-dicloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina. El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 1 Paso 3 descrito anteriormente. LC-MS: m/z 260.9 $(M+H)^+$.

Paso 3: Preparación de 6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. Una mezcla de 2,4-dicloro-6-(6-cloro -piridin-2-il)-1,3,5-triazina (0.27 g, 1.04 mol), (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina clorhidrato (0.39 g, 2.6 mol) y carbonato de potasio (0.43 g, 3.1 mol) en 1,4-dioxano seco (2.5 mL) se agitó en atmósfera de N_2 a 50°C durante 36 hr luego a 100°C durante otras 36 hr hasta que la reacción se completó. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y la torta se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó

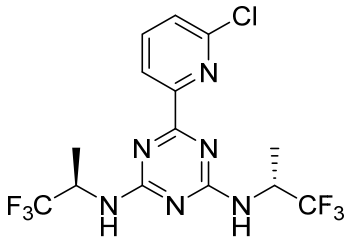
mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.61 (m, 1.5H), 5.25 (m, 0.5H), 5.09 (m, 0.5H), 4.88 (m, 1.5H), 1.54 – 1.26 (m, 6H). LC-MS: m/z 415 $(M+H)^+$.

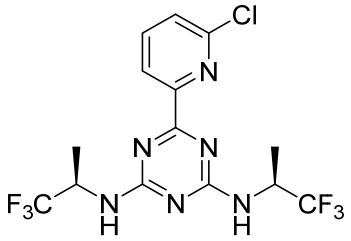
El procedimiento descrito en el Ejemplo 10 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

Compuesto 6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



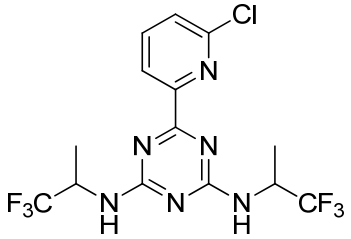
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 – 8.16 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.70 – 5.13 (m, 2H), 5.09 – 4.71 (m, 2H), 1.34 (m, 6H). LC-MS: m/z 415 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-N^4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



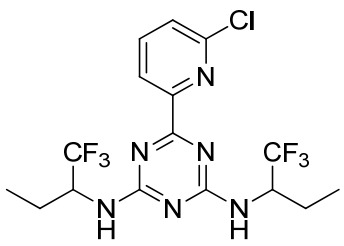
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 – 8.23 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.68 – 5.20 (m, 2H), 5.18 – 4.81 (m, 2H), 1.48 – 1.39 (m, 6H). LC-MS: m/z 415 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



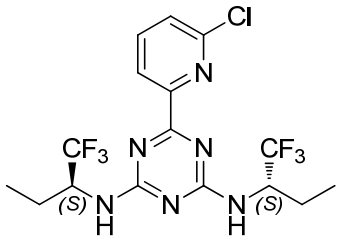
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 – 8.16 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.70 – 5.13 (m, 2H), 5.09 – 4.71 (m, 2H), 1.34 (m, 6H). LC-MS: m/z 415 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



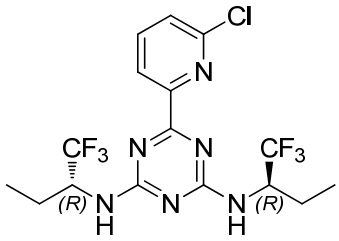
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 – 8.31 (m, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.67 – 5.12 (m, 2H), 4.98 – 4.65 (m, 2H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 2H), 1.06 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z443 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



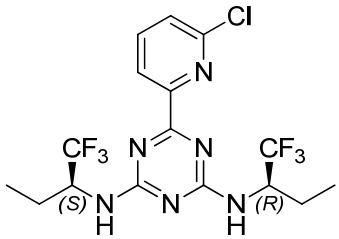
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30-8.35 (t, 1H), 7.78-7.82 (t, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 5.49-5.63 (m, 2H), 4.72-4.89 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.02-1.08 (t, 6H). LC-MS: m/z 443 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



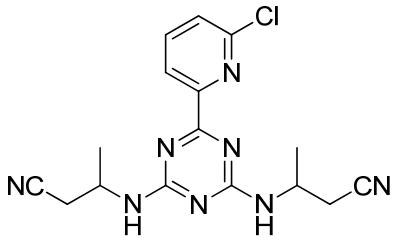
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31-8.35 (t, 1H), 7.78-7.82 (t, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 5.16-5.71 (m, 2H), 4.72-4.74 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 2H), 1.02-1.08 (t, 6H). LC-MS: m/z 443 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-N^4-((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



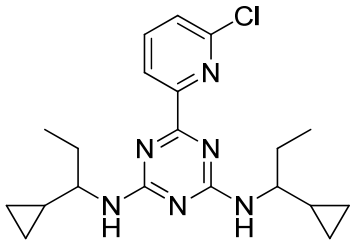
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.30-8.35 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47-7.49 (d, 1H), 5.35-5.66 (m, 2H), 4.91-5.13 (d, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.00-2.23 (d, 3H), 1.31-1.42 (d, 1H), 1.03-1.07 (m, 6H). LC-MS: m/z 443 $(M+H)^+$.

Compuesto 3,3'-((6-(6-Cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(azanodiil))dibutanonitrilo



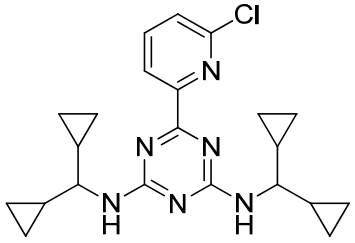
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.61 – 5.18 (m, 2H), 4.59 – 4.20 (m, 2H), 2.85 – 2.60 (m, 4H), 1.44 – 1.36 (m, 6H). LC-MS: m/z 357 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis(1-ciclopropilpropil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



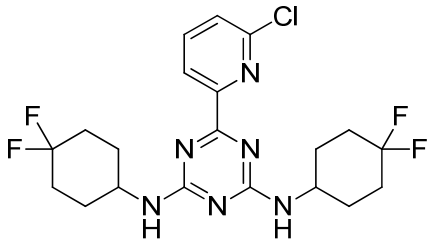
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.37 – 5.08 (m, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 2H), 1.73 – 1.56 (m, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.92 – 0.80 (m, 2H), 0.66 – 0.20 (m, 8H). LC-MS (m/z): 387.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis(diciclopropilmetil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



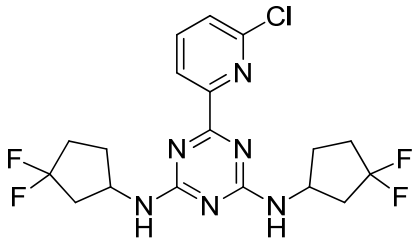
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.50 – 5.01 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 0.89 (m, 4H), 0.50 – 0.21 (m, 16H). LC-MS: m/z 411.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



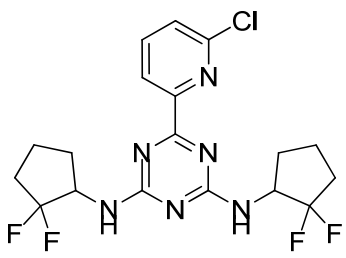
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64-6.12 (m, 2H), 4.17-3.98 (m, 2H), 2.17-1.70 (m, 16H). LC-MS: m/z 459 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



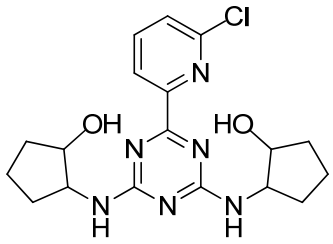
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 8.41 – 8.25 (m, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.78 – 5.37 (m, 2H), 4.69 – 4.53 (m, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.51 – 1.98 (m, 8H), 1.85 – 1.76 (m, 2H). LCMS: m/z 431.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis(2,2-difluorociclopentil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



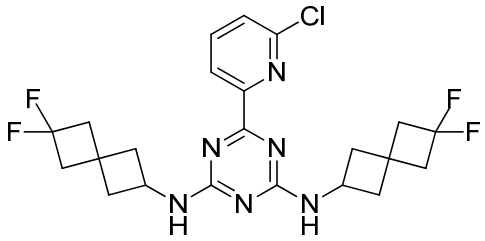
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 – 8.26 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.63 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 2.41–2.08 (m, 6H), 1.83 (m, 4H), 1.66 (s, 2H). LCMS: m/z 431 $(M+H)^+$..

Compuesto 2,2'-((6-(6-Cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(azanodiil))diciclopentanol



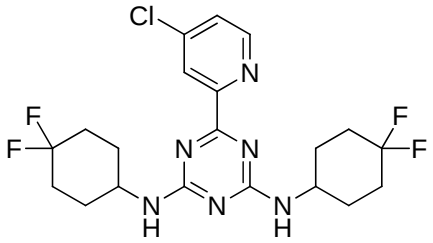
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 – 8.17 (m, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.30 – 5.83 (m, 1H), 5.52 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.05 – 3.88 (m, 2H), 2.32 – 2.17 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.88 – 1.65 (m, 6H), 1.51 (m, 2H). LCMS: m/z 391 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



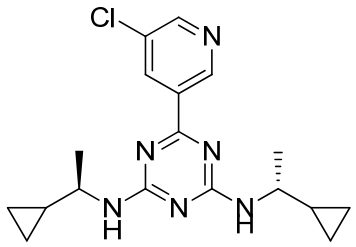
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.25 - 7.78 (m, 4H), 7.64 (m, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 2H), 2.72- 2.66 (m, 4H), 2.61 - 2.50 (m, 4H), 2.46 - 2.41 (m, 4H), 2.22 - 2.19 (m, 4H). LCMS: m/z 483 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(4-Cloropiridin-2-il)-N2,N4-bis(4,4-difluorociclohexil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.20-4.02 (m, 2H), 1.98-1.61 (m, 16H). LC-MS: m/z 459.1 $(M+H)^+$.

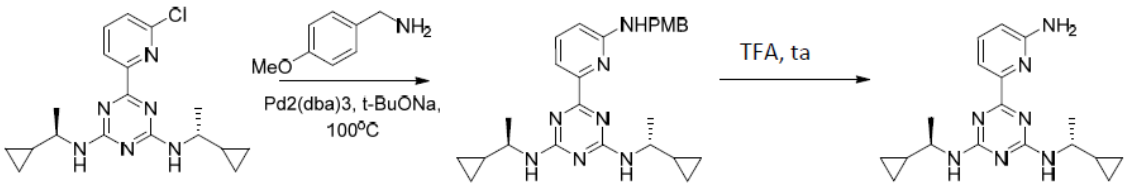
Compuesto 6-(5-Cloropiridin-3-il)-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



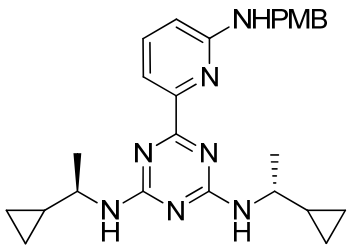
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (m, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.46 – 5.06 (m, 2H), 3.78 – 3.40 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.95 – 0.87 (m, 2H), 0.56 – 0.38 (m, 6H), 0.29 (s, 2H). LC-MS: m/z 359 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 11** general, descrito a continuación.

Esquema 11



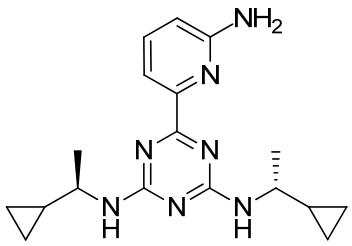
Paso 1. Preparación de N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(6-((4-metoxibencil)amino)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de 6-(6-cloropiridin-2-il)-N2,N4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (120 mg, 0.33 mmol), (4-metoxifenil)metanamina (69 mg, 0.51 mmol), BINAP (42 mg, 0.66 mmol) y t-BuONa (63 mg, 0.66 mmol) en dioxano anhidro (2 mL) a t.a. En atmósfera de N_2 se agregó $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0.033 mmol) en una porción. La mezcla de reacción luego se agitó a 100°C durante toda la noche y luego se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado.



LCMS: m/z 460 $(M+H)^+$.

Paso 2. Preparación de 6-(6-aminopiridin-2-il)-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. Se disolvió N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(6-(4-metoxibencilamino) piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

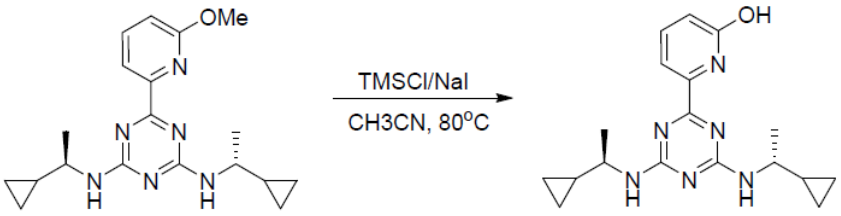
(80 mg, 0.17 mmol) en TFA (0.5 mL) en atmósfera de N_2 . La mezcla de solución luego se agitó a t.a. durante toda la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 – 7.54 (m, 2H), 6.74 – 6.69 (m, 1H), 6.24 – 5.30 (m, 2H), 3.70 – 3.54 (m, 2H), 1.29 – 1.25 (m, 6H), 0.95 – 0.90 (m, 2H), 0.58 – 0.26 (m, 8H). LCMS: m/z 340.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 12** general, descrito a continuación.

Esquema 12

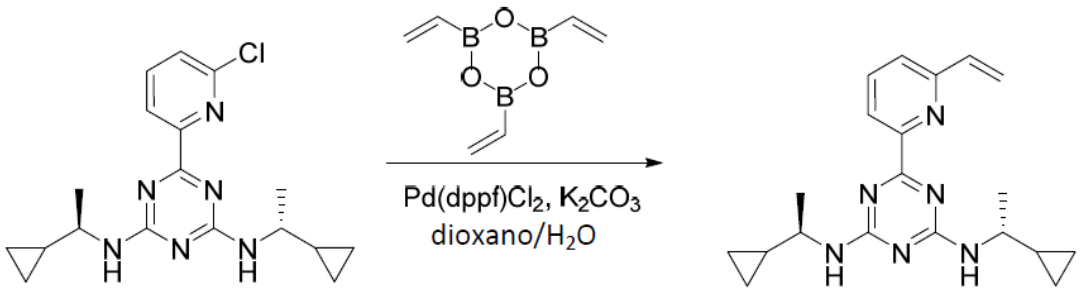


Paso 1. Preparación de 6-(4,6-bis((R)-1-ciclopropiletilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ol. A una mezcla de N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(6-metoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (50 mg, 0.14 mmol) y NaI (63 mg, 0.42 mmol) en CH_3CN anhidro (1 mL) a t.a. se agregó TMSCl

(46 mg, 0.42 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó 80°C durante 6 hr y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (br s, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.42 – 5.31 (m, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m, 6H), 0.98 – 0.87 (m, 2H), 0.62 – 0.21 (m, 8H). LCMS: m/z 341.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 13** general, descrito a continuación.

Esquema 13

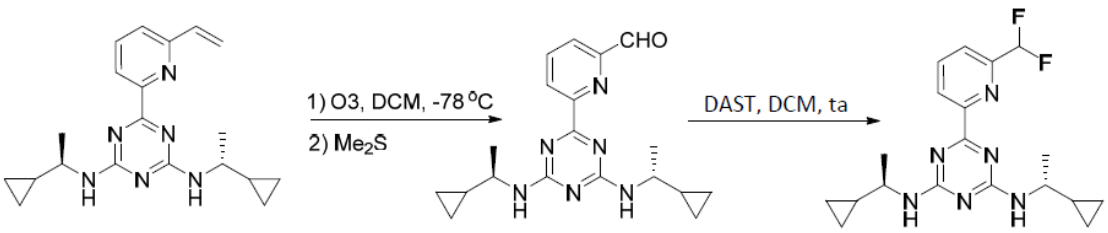


Paso 1. Preparación de N²,N⁴-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(6-vinilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una suspensión de 6-(6-cloropiridin-2-il)-N2,N4-bis ((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (200 mg, 0.56 mmol), 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (135 mg, 0.84 mmol) y K_2CO_3 (154 mg, 1.11 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (0.8 mL) bajo una atmósfera de N_2 se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0.06 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante toda la noche y luego se enfrió hasta

alcanzar t.a. y se aplacó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 – 8.15 (m, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.44 – 5.16 (m, 2H), 3.72 – 3.52 (m, 2H), 1.35 – 1.22 (m, 6H), 0.98 – 0.86 (m, 2H), 0.58 – 0.21 (m, 8H). LCMS: m/z 351.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 14** general, descrito a continuación.

Esquema 14



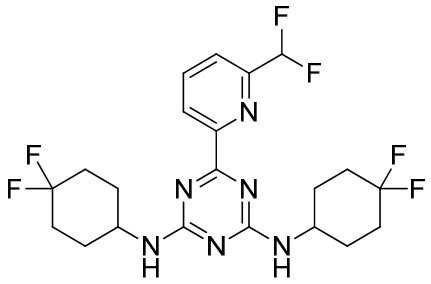
Paso 1. Preparación de 6-(4,6-bis(((R)-1-ciclopropiletil)amino)-1,3,5-triazin-2-il) picolinaldehído. Se burbujeó ozono en una solución de N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(6-vinilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (120 mg, 0.34 mmol) en DCM (2 mL) a -78°C durante 1hr. Después de que se purgó el exceso de ozono mediante N_2, se agregó Me_2S (0.2 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C. La

mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z 353 $(M+H)^+$.

Paso 2. Preparación de N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de 6-(4,6-bis((R)-1-ciclo propiletilamino)-1,3,5-triazin-2-il)picolinaldehído (50 mg, 0.14 mmol) en DCM anhidro (2 mL) a 0°C se agregó por goteo DAST (68 mg, 0. 43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche. La mezcla resultante lentamente se aplacó con $NaHCO_3$ ac. sat. (5 mL) a 0°C, luego se extrajo con DCM (40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 – 6.70 (m, 1H), 5.47 – 5.21 (m, 2H), 3.67 – 3.50 (m, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 6H), 0.92 - 0.86 (m, 2H), 0.58 – 0.21 (m, 8H). LCMS: m/z 375 $(M+H)^+$.

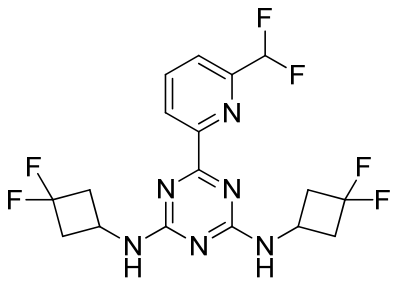
El procedimiento descrito en el Ejemplo 14 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

Compuesto N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (, 1H), 8.01 (br s., 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 - 7.01 (m, 1H), 5.02 - 5.55 (m, 2H), 3.95 - 4.20 (m, 2H), 2.14 (m, 8H), 1.86 - 1.98 (m, 4H), 1.77 (m, 4H). LC-MS: m/z 475 $(M+H)^+$.

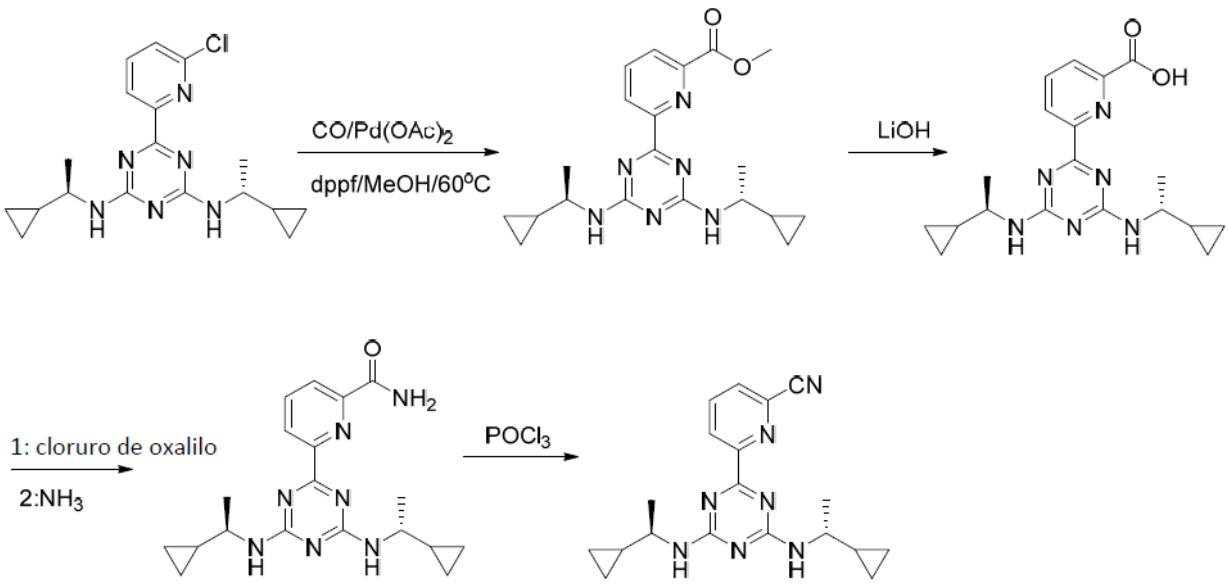
Compuesto N2,N4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 – 8.35 (m, 1H), 8.10 – 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.98 – 5.29 (m, 2H), 4.70 – 4.16 (m, 2H), 3.24 – 2.92 (m, 4H), 2.79 – 2.44 (m, 4H). LC-MS: m/z 419 $(M+H)^+$.

Ejemplo 15 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 15** general, descrito a continuación.

Esquema 15



Paso 1: Preparación de metil 6-(4,6-bis((R)-1-ciclopropiletilamino)-1,3,5-triazin-2-il)picolinato. A una mezcla de 6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (0.25 g, 0.7 mmol) en MeOH (10 mL) se agregaron dppf (80 mg, 0.15 mmol), $Pd(OAc)_2$ (60 mg, 0. 27 mmol) y Et_3N (150 mg, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se llenó nuevamente con CO tres veces y luego se agitó bajo una atmósfera de CO (60 psi) a 70°C durante 12hr. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc (100 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar metil 6-(4,6-bis((R)-1-ciclopropiletilamino)-1,3,5-triazin-2-il)picolinato. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (m, 1H), 8.24-8.22 (dd, 1H), 7.99-

7.95 (t, 1H), 5.49 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 1.92 (s,6H), 0.96-0.87 (m, 2H), 0.52-0.26 (m,8H). LCMS: m/z 383 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de ácido 6-(4,6-bis(((R)-1-ciclopropiletil)amino)-1,3,5-triazin-2-il) picolínico. A una mezcla de metil 6-(4,6-bis((R)-1-ciclopropiletilamino)-1,3,5-triazin-2-il)picolinato (150 mg, 0.40 mmol) en agua (2.0 mL) y THF (3.0 mL) se agregó hidróxido de litio (47 mg, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche y luego se acidificó con HCl ac. (1 N) hasta alcanzar pH 5-6 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z 367 $(M-H)^-$.

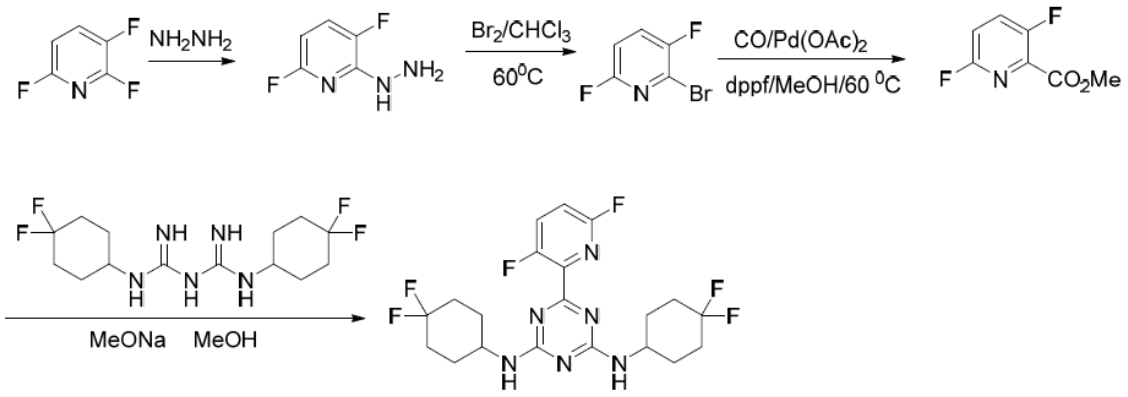
Paso 3: Preparación de 6-(4,6-bis((R)-1-ciclopropiletilamino)-1,3,5-triazin-2-il)picolinamida. A una mezcla enfriada con hielo de ácido 6-(4,6-bis(((R)-1-ciclopropiletil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)picolínico (120 mg, 0.32 mmol) en DCM seco (5.0 mL) y DMF(0.1 mL) se agregó por goteo cloruro de oxalilo (65 mg, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 hr y luego se trató con amoníaco. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0°C y luego se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar 6-(4,6-bis((R)-1-

ciclopropiletilamino)-1,3,5-triazin-2-il)picolinamida. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.59 (s, 1H), 9.30-9.14 (m, 3H), 8.58-8.30 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 3.77-3.54 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.02 (m,2H), 0.50-0.30 (m,8H). LCMS: m/z 368 $(M+H)^+$.

Paso 4: Preparación de 6-(4,6-bis((R)-1-ciclopropiletilamino)-1,3,5-triazin-2-il)picolinonitrilo. A una mezcla de 6-(4,6-bis((R)-1-ciclopropiletilamino)-1,3,5-triazin-2-il)picolinamida (36 mg, 0.1 mmol) en piridina seca (3.0 mL) se agregó tricloruro de fósforo (0.1 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 hr y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar 6-(4,6-bis((R)-1-ciclopropiletilamino)-1,3,5-triazin-2-il)picolinonitrilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50-8.48 (m, 1H), 8.24-8.22 (t, 1H), 7.73-7.71 (dd, 1H), 5.46-5.14 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 6H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.46-0.20 (m,8H). LCMS: m/z 350 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 16** general, descrito a continuación.

Esquema 16



Paso 1: Preparación de 3,6-difluoro-2-hidrazinilpiridina. A una solución enfriada con hielo de 2,3,6-trifluoropiridina (1.0 g, 7.5 mmol) en etanol (10 mL) se agregó hidrato de hidrazina (0.75 g, 15.0 mmol). La mezcla de reacción se entibió hasta t.a. y luego se calentó a reflujo durante 2 hr. Después de que se enfrió hasta alcanzar t.a., la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,6-difluoro-2-hidrazinilpiridina. LC-MS (m/z): 146 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 2-bromo-3,6-difluoropiridina. A una solución agitada de 3,6-difluoro-2-hidrazinilpiridina (1.1 g, 7.0 mmol) en cloroformo (20 mL) a t.a. se agregó por goteo bromo (1.8 g, 11.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar 60°C durante 1.5 hr. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a., se aplacó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL).

Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar 2-bromo-3,6-difluoropiridina. LC-MS: m/z 194 $(M+H)^+$.

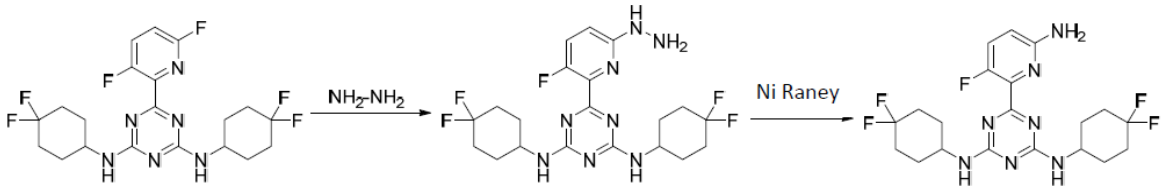
Paso 3: Preparación de metil 3,6-difluoropicolinato. A una solución de 2-bromo-3,6-difluoropiridina (0.8 g, 4.1 mmol) en MeOH (10 mL) se agregaron dppf (0.3 g, 0.56 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.1 g, 0. 45 mmol) y Et_3N (1.6 mL, 8.2 mmol). La suspensión se desgasificó y se llenó nuevamente con atmósfera de CO tres veces. La mezcla resultante se agitó en atmósfera de CO (60 psi) a 70°C durante 12 hr, luego se enfrió hasta alcanzar t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc (150 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar metil 3,6-difluoropicolinato. LC-MS: m/z 174 $(M+H)^+$.

Paso 4: Preparación de N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una suspensión de N^1,N^5-bis(4,4-difluorociclohexil)-biguanida (167 mg, 0.50 mmol) y metil 3,6-difluoropicolinato (130 mg, 0.75 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó NaOMe (81 mg, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se

concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar N^2,N^4-bis (4,4-difluorociclohexil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.61 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 5.46-5.10 (m, 2H), 4.08-3.97 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 8H), 1.96-1.83 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 4H). LC-MS: m/z 461 $(M+H)^+$.

Ejemplo 17 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 17** general, descrito a continuación.

Esquema 17

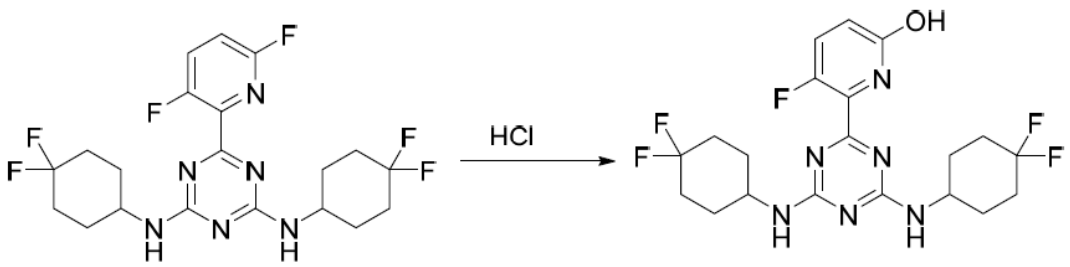


Paso 1: Preparación de N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(3-fluoro-6-hidrazinilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de N^2,N^4-bis(4,4-difluoro-ciclohexil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (230 mg, 0.50 mmol) en THF (20 mL) se agregó hidrato de hidrazina (150 mg, 3.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2.5 hr. Después de enfriar hasta alcanzar t.a., la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado. LC-MS (m/z): 473.2 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-N2,N4-bis(4,4-difluorociclohexil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de N^2,N^4-bis(4,4-difluoro-ciclohexil)-6-(3-fluoro-6-hidrazinilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (47 mg, 0.1 mmol) en metanol (5.0 mL) se agregó Ni Raney (100 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H_2 durante toda la noche a t.a. y luego se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.39 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 12H), 1.76-1.68 (m, 4H). LC-MS: m/z 458.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 18** general, descrito a continuación.

Esquema 18

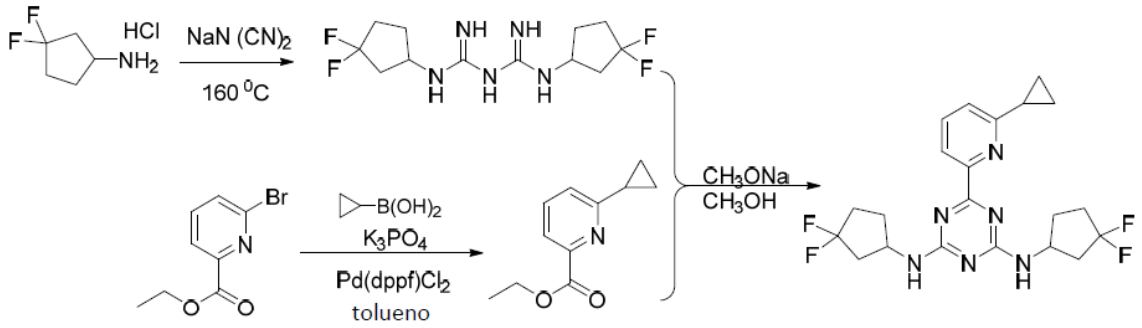


Paso 1: Preparación de 6-(4,6-bis((4,4-difluorociclohexil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-5-fluoropiridin-2-ol. Una mezcla de N2,N4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (100 mg, 0.22 mmol) en HCl conc. (5.0

mL) se agitó a 100°C durante toda la noche. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 1H), 5.47-5.17 (m, 2H), 4.02-3.92 (m, 2H), 2.11-1.66 (m, 16H). LCMS: m/z 459 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 19** general, descrito a continuación.

Esquema 19



Paso 1: Preparación de N^1,N^5-bis(3,3-difluorociclopentil)-biguanida. Una mezcla de 3,3-difluorociclopentanamina clorhidrato (3 g, 19.1 mmol) y dicianamida de sodio (1.7 g, 19.1 mmol) se calentó a 160°C durante 1 hr. El producto resultante se disolvió en MeOH y luego se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 310.2 $(M+H)^+$.

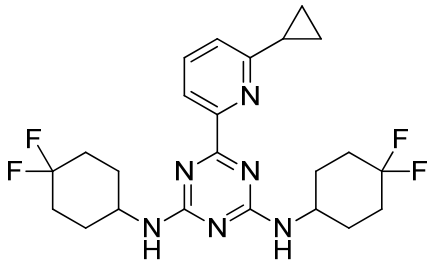
Paso 2: Preparación de etil 6-ciclopropilpicolinato. A una mezcla de etil 6-bromopicolinato (200 mg, 0.87 mmol) y ácido ciclopropilborónico (149 mg, 1.74 mmol) en tolueno (15

mL) se agregaron K_3PO_4 (369 mg, 1.74 mmol) y dicloro(difenilfosfinoferroceno)paladio (11 mg, 0.017 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de N_2 a 100°C durante toda la noche, luego se enfrió hasta alcanzar t.a. y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 192.1 $(M+H)^+$.

Paso 3: 6-(6-ciclopropilpiridin-2-il)-N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una mezcla de N^1,N^5-bis(3,3-difluorociclopentil)-biguanida (50 mg,0.16 mmol) y etil 6-ciclopropilpicolinato (62 mg, 0.33 mmol) en metanol (5 mL) se agregó NaOMe (44 mg, 0.80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.43-8.33 (m, 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.25-7.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.66-6.52 (m, 1H), 5.90-5.79 (m, 1H), 4.74-4.45 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.38-2.16 (m, 8H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.42-1.40 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 1H), 1.25-1.01 (m, 2H). LC-MS: m/z 437.2 $(M+H)^+$.

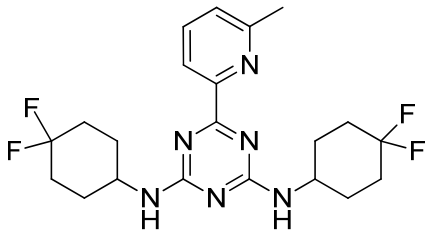
El procedimiento descrito en el Ejemplo 19 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

Compuesto 6-(6-Ciclopropilpiridin-2-il)-N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.16 - 1.74 (m, 16H), 1.25 (s, 2H), 1.02 (s, 2H), 0.87 (m, 1H). LCMS: m/z 465 $(M+H)^+$.

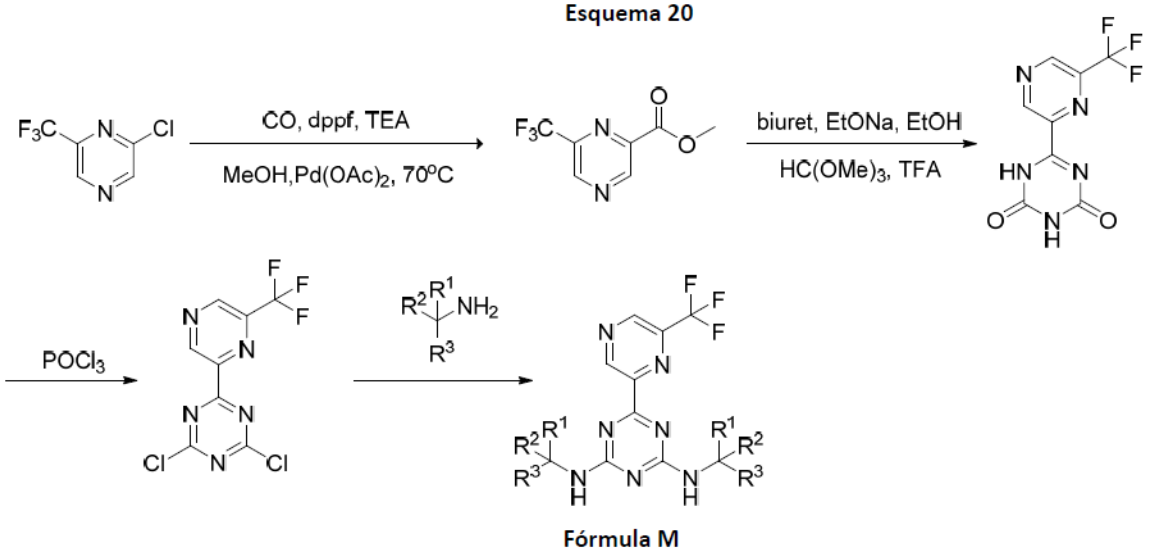
Compuesto N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(6-metilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.181 - 8.11 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.46 - 5.07 (m, 2H), 4.19 - 3.99 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.17 - 2.12 (m, 9H), 1.97 - 1.84 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 3H). LCMS: m/z 439 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20 Preparación de Compuestos de Triazina Di-alifáticos Simétricos de Fórmula M. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 20** general, descrito a continuación.

Esquema 20



Fórmula M

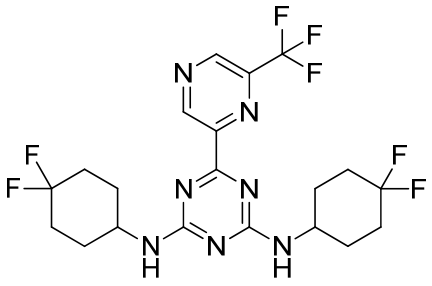
Paso 1: Preparación de metil 6-(trifluorometil)pirazina-2-carboxilato. A una mezcla de 2-cloro-6-(trifluorometil)pirazina (1 g, 5.5 mol) en MeOH (5.5 mL) se agregó dppf (0.16 g, 0.29 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.1 g, 0.44 mmol) y Et_3N (0.12 mL, 8.2 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y luego se llenó nuevamente con CO tres veces. La mezcla resultante se agitó en atmósfera de CO (80 psi) a 70°C durante 2 días hasta que la reacción se completó. La mezcla se enfrió hasta alcanzar t.a. y se concentró a presión reducida a 30°C. Al residuo se agregó EtOAc (150 mL). La suspensión se filtró y el filtrado se concentró y se purificó

mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 207 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona. El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 1 Paso 2 descrito anteriormente. LC-MS: m/z 260 $(M+H)^+$.

Paso 3: Preparación de 2,4-dicloro-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina. A una solución de 6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona (2.8 g, 0.011 mol) en $POCl_3$ (30 mL) se agregó Et_3N (0.3 mL). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 hr hasta que la reacción se completó. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 296 $(M+H)^+$.

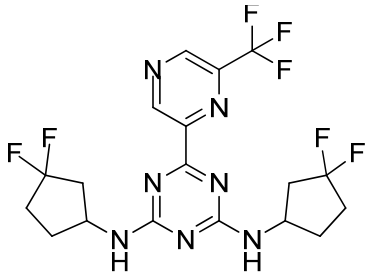
Paso 4: Preparación de N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 1 Paso 4.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 5.49-5.15 (m, 2H), 4.17-3.99 (m, 2H), 2.17-1.58 (m, 16H). LC-MS: m/z 494 $(M+H)^+$.

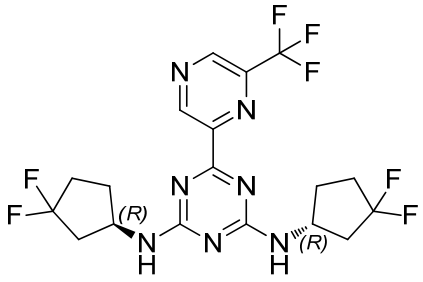
El procedimiento descrito en el Ejemplo 20 anterior se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (m, 1H), 9.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.68 - 5.37 (m, 2H), 4.71 - 4.53 (m, 2H), 2.66 – 2.61 (m, 2H), 2.32 - 1.85 (m, 10H). LC-MS: m/z 466 $(M+H)^+$.

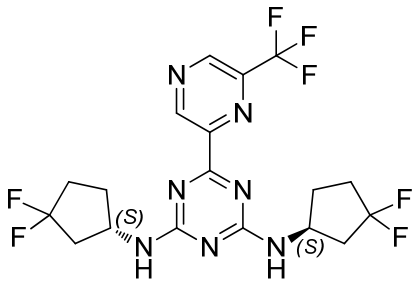
N^2,N^4-bis((R)-3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77-9.71 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 5.68-5.37 (m, 2H), 5.54-4.72 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.64

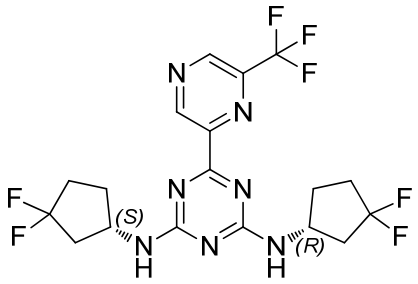
(m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.17–2.13 (m, 6H). LC–MS: m/z 466 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis((S)-3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



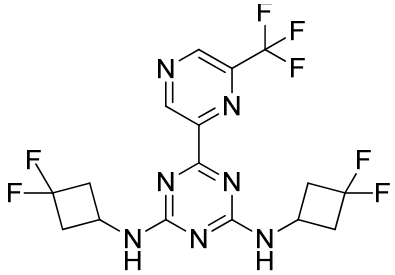
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (m, 1H), 9.07 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.70 –5.38 (m, 2H), 4.83 – 4.38 (m, 2H), 2.80 – 1.76 (m, 12H). LC–MS: m/z 466 $(M+H)^+$.

N^2-((R)-3,3-difluorociclopentil)-N^4-((S)-3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



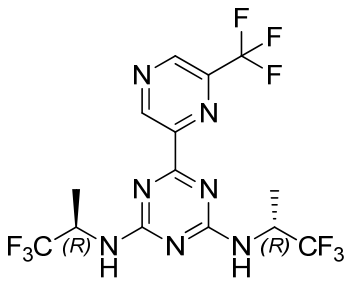
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (m, 1H), 9.07 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.68 –5.37 (m, 2H), 4.81 – 4.40 (m, 2H), 2.79 – 1.73 (m, 12H). LC–MS: m/z 466 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



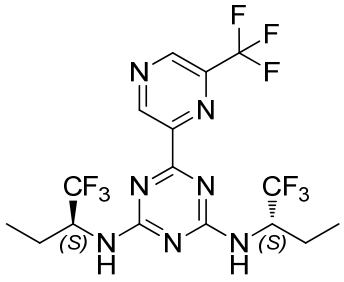
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 5.84 – 5.49 (m, 2H), 4.53 – 4.37 (m, 2H), 3.12 – 3.02 (m, 4H), 2.70 – 2.57 (m, 4H). LC-MS: m/z 438 $(M+H)^+$.

6-(6-(Trifluorometil)pirazin-2-il)-N^2,N^4-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.80 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 5.22-4.88 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 6H). LC-MS: m/z 450.1 $(M+H)^+$.

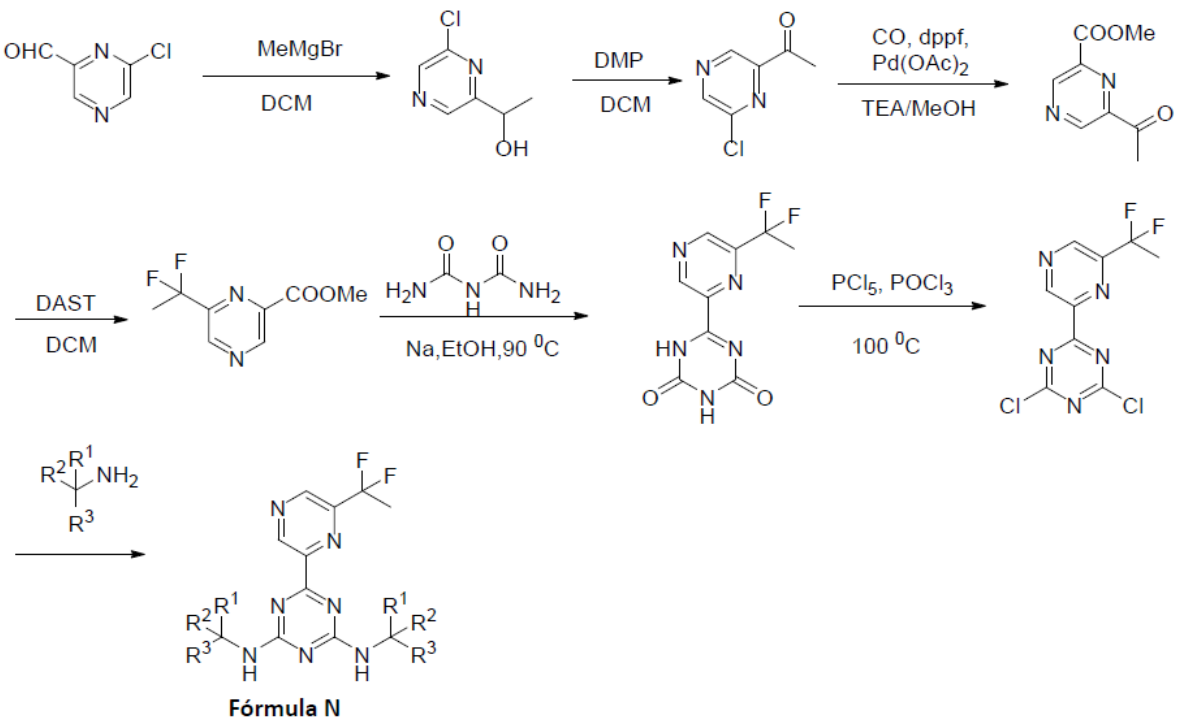
N^2,N^4-bis((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}HNMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ9.86-9.69 (m, 1H), 9.37 (d, 1H), 8.68-8.28 (m, 2H), 5.04-4.71 (m, 2H), 1.81-1.68 (m,4H), 0.97-0.90, 6H). LC-MS: m/z 478.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21 Preparación de Compuestos de Triazina Di-alifáticos Simétricos de Fórmula N. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 21** general, descrito a continuación.

Esquema 21



Fórmula N

Paso 1: Preparación de 1-(6-cloropirazin-2-il)etanol. A una solución de metil 6-formilpirazina-2-carboxilato (590 mg, 4.15 mmol) en THF anhidro (5 mL) a -5°C se agregó por goteo CH_3MgBr (2.1 mL, 6.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hr, luego se aplacó con NH_4Cl sat. ac. a 0°C y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 159.0 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 1-(6-cloropirazin-2-il)etanona. A una solución de 1-(6-cloropirazin-2-il)etanol (370 mg, 2.3 mmol) en DCM (5 mL) a t.a. se agregó DMP (1.5 g, 3.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 hr y luego se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 2.72 (s, 3H). LC-MS: m/z 157.1 $(M+H)^+$.

Paso 3: Preparación de metil 6-acetilpirazina-2-carboxilato. A una solución de 1-(6-cloropirazin-2-il)etanona (260.0 mg, 1.7 mmol) en MeOH (3 mL) se agregaron dppf (94.0 mg, 0.17 mmol), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0.1 mmol) y Et_3N (0.4 mL, 2.6 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de CO (60 psi) a 60°C durante toda la noche. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a. y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 181.0 $(M+H)^+$.

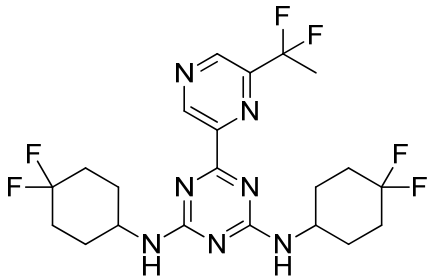
Paso 4: Preparación de metil 6-(1,1-difluoroetil)pirazina-2-carboxilato. A una solución de metil 6-acetilpirazina-2-carboxilato (240 mg, 1.3 mmol) en DCM anhidro (3 mL) a 0°C se agregó lentamente DAST (0.86 mL, 6.5

mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 hr, luego se aplacó con $NaHCO_3$ frío ac. sat. a 0°C y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 203.1 $(M+H)^+$.

Paso 5: Preparación de 6-(6-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona. El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 1 Paso 2 descrito anteriormente. LC-MS: m/z 256.1 $(M+H)^+$.

Paso 6: Preparación de 2,4-dicloro-6-(6-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina. El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 1 Paso 3 descrito anteriormente. LC-MS: m/z 292.0 $(M+H)^+$.

Paso 7: Preparación de N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 1 Paso 4 descrito anteriormente.

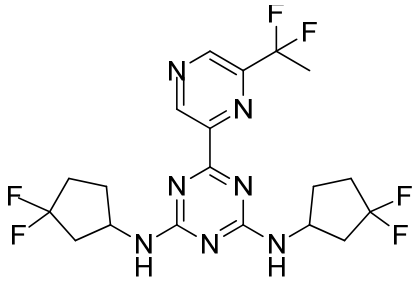


^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.59 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.09

(s, 4H), 1.93 (m, 4H), 1.79 – 1.55 (m, 8H). LC-MS: m/z 490.2 $(M+H)^+$.

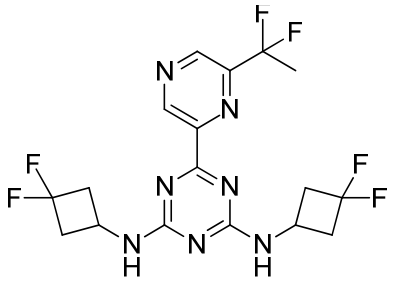
El procedimiento descrito en el Ejemplo 21 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (m, 1H), 9.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.66 - 5.34 (m, 2H), 4.70 - 4.52 (m, 2H), 2.65 – 2.60 (m, 2H), 2.32 – 2.08 (m, 10H), 1.90 – 1.74 (m, 3H). LC-MS: m/z 462.2 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

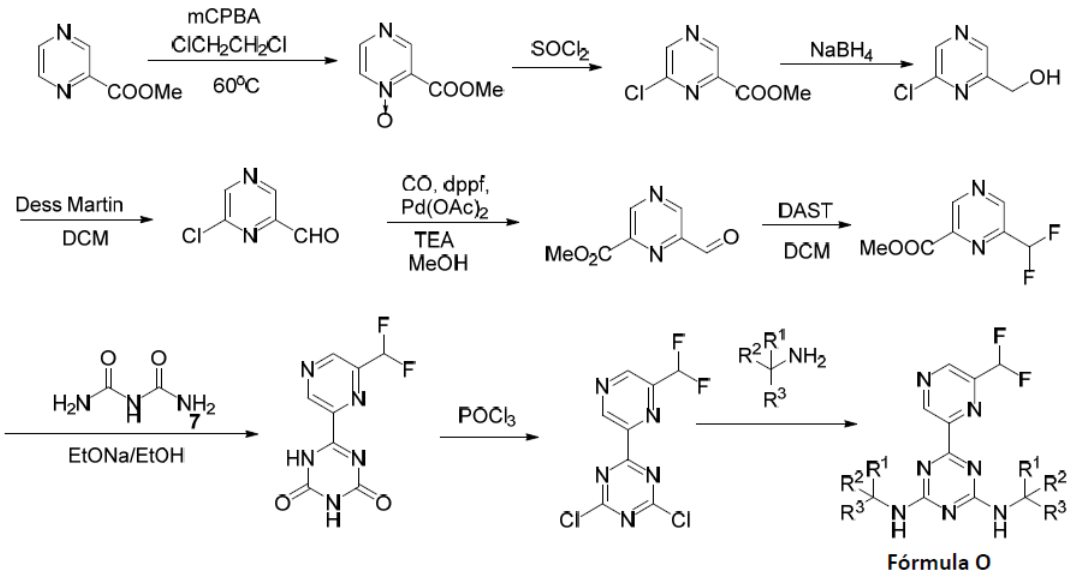


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.62-9.57 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 5.75-5.44 (m, 2H), 4.51-4.37 (m, 2H), 3.07 (s, 4H),

2.65-2.61 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 3H). LC-MS: m/z 434.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22 Preparación de Compuestos de Triazina Di-alifáticos Simétricos de Fórmula O. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 22** general, descrito a continuación.

Esquema 22



Paso 1: Preparación 1-óxido de 2-(metoxicarbonil)pirazina. A una solución de metil pirazina-2-carboxilato (10.0 g, 70 mmol) en 1,2-dicloroetano (120 mL) se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (25.0 g, 140 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante toda la noche. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a. y se filtró. El filtrado se secó sobre K_2CO_3 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con hexano y se

filtró y se secó para proporcionar 1-óxido de 2-(metoxicarbonil)pirazina. LC-MS: m/z 155.0 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de metil 6-cloropirazina-2-carboxilato. Una mezcla de 1-óxido de 2-(metoxicarbonil)pirazina (4.8 g, 30 mmol) en $SOCl_2$ (50 mL) se agitó a 85°C durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta alcanzar t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó mediante $NaHCO_3$ sat. ac. y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar metil 6-cloropirazina-2-carboxilato. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1 H), 4.84 (s, 2H), 3.01 (s, 1H). LC-MS: m/z 173.0 $(M+H)^+$.

Paso 3: Preparación de (6-cloropirazin-2-il)metanol. A una solución de metil 6-cloropirazina-2-carboxilato (2.0 g, 11.6 mmol) en agua (20 mL) a 0°C se agregó $NaBH_4$ (2.3 g, 58.0 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se entibió hasta alcanzar t.a. y se agitó durante 30 min, con posterior adición de K_2CO_3 sat. ac. (40 mL) y EtOH (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hr más y se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos

convencionales para proporcionar (6-cloropirazin-2-il)metanol. LC-MS: m/z 145.0 $(M+H)^+$.

Paso 4: Preparación de 6-cloropirazina-2-carbaldehído. A una solución de (6-cloropirazin-2-il)metanol (600 mg, 4.2 mmol) en DCM (10 mL) se agregó reactivo de Dess-Martin (2.6 g, 6.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 hr y luego se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar 6-cloropirazina-2-carbaldehído. LC-MS: m/z 143.0 $(M+H)^+$.

Paso 5: Preparación de metil 6-formilpirazina-2-carboxilato. A una mezcla de 6-cloropirazina-2-carbaldehído (1.0 g, 7.0 mmol) en MeOH (10 mL) se agregaron dppf (388 mg, 0.7 mmol), $Pd(OAc)_2$ (90 mg, 0.4 mmol) y Et_3N (1.5 mL, 10.5 mmol). La suspensión se agitó en atmósfera de CO (60 psi) a 60°C durante toda la noche. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a. y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar metil 6-formilpirazina-2-carboxilato. LC-MS: m/z 167.0 $(M+H)^+$.

Paso 6: Preparación de metil 6-(difluorometil)pirazina-2-carboxilato. A una mezcla de metil 6-formilpirazina-2-carboxilato (4.1 g, 24.7 mmol) en DCM anhidro (40 mL) a 0°C se agregó lentamente DAST (16.3 mL, 123.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 hrs, luego se aplacó con

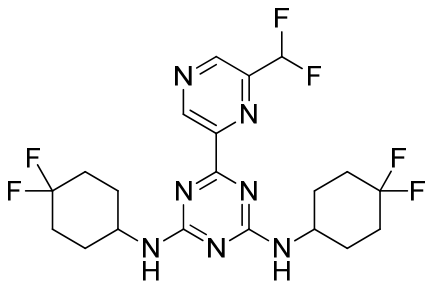
$NaHCO_3$ sat. ac. frío a 0°C y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 189.0 $(M+H)^+$.

Paso 7: Preparación de 6-(6-(difluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona. A un matraz de fondo redondo de tres cuellos secado por llama se agregó biuret (659 mg, 6.4 mmol) y metil 6-(difluorometil)pirazina-2-carboxilato (1.0 g, 5.3 mmol), con posterior adición de EtOH (12 mL). La mezcla se desgasificó y se llenó nuevamente con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25°C durante 20 min y luego se calentó hasta alcanzar 50°C. Luego se agregaron $HC(OMe)_3$ (0.7 mL, 6.4 mmol) y TFA (0.04 mL, 0.53 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla (suspensión amarilla clara) se agitó a esta temperatura durante 30 min, con posterior adición por goteo de una solución de NaOEt en EtOH (20%p, 7.2 g, 21.2 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 hr, luego se enfrió hasta alcanzar t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua (10 mL) y se concentró nuevamente para eliminar el etanol remanente. El residuo y el final se suspendió en agua (30 mL), se enfrió hasta alcanzar 10°C y el ácido se ajustó hasta alcanzar pH=1 mediante adición lenta de HCl 6N (se precipitó un sólido) y luego se agitó durante 2hr. La mezcla se filtró

y la torta del filtro se lavó con HCl ac. (pH=1). El sólido se recogió y se suspendió en DCM (30 mL). La suspensión se agitó a t.a. durante 2 hr y luego se filtró nuevamente. La torta del filtro se recogió y se secó para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 242.0 $(M+H)^+$.

Paso 8: Preparación de 2,4-dicloro-6-(6-(difluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina. El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 1 Paso 3 descrito anteriormente. LC-MS: m/z 2782.0 $(M+H)^+$.

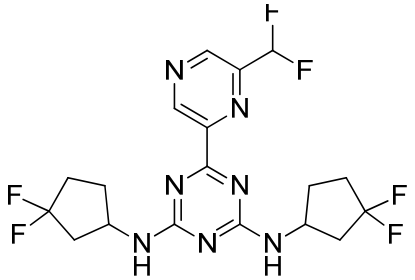
Paso 8: Preparación de N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(6-(difluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 1 Paso 4 descrito anteriormente.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.69 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.53 – 5.12 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.23 – 1.67 (m, 16H). LC-MS: m/z 476.2 $(M+H)^+$.

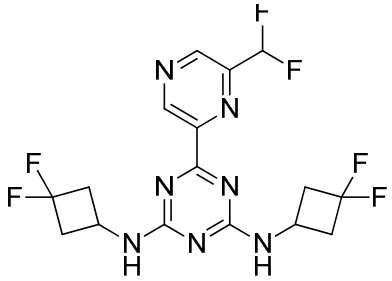
El procedimiento descrito en el Ejemplo 22 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(difluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



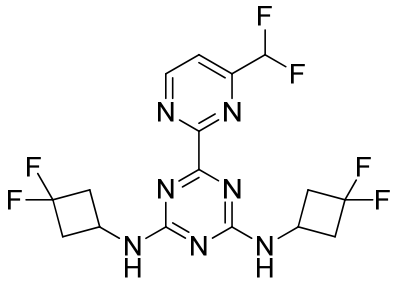
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73-9.67 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.03-6.76 (m, 1H), 5.63-5.35 (m, 2H), 4.73-4.55 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.32 (s, 4H), 2.13-1.57 (m,6H). LC-MS: m/z 448.2 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(6-(difluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



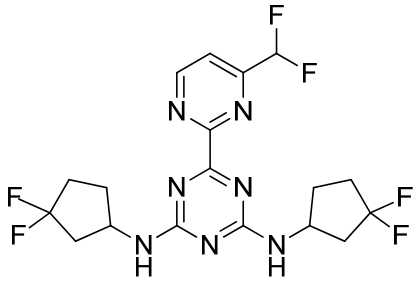
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72-9.67 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.76-5.48 (m, 2H), 4.54-4.38 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.66-2.61 (m, 4H). LC-MS: m/z 420.1 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(4-(difluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



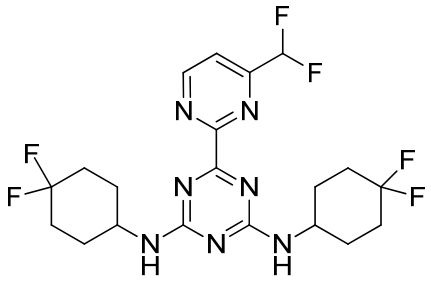
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.76 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 3.07 m, 4H), 2.61 (m, 4H). LC-MS: m/z420 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(4-(difluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.25 (m, 9H), 1.83 (m, 2H). LC-MS: m/z448 $(M+H)^+$.

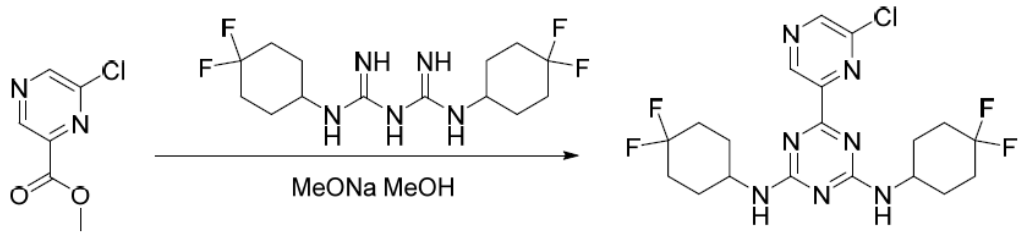
N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(4-(difluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (m, 1H),7.79-7.78 (m, 1H), 6.91-6.64 (m, 1H), 5.72-5.20 (m, 2H), 4.26-4.02 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 8H), 1.98-1.87 (m, 4H), 1.76-1.73 (m, 4H). LC-MS: m/z 476 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 23** general, descrito a continuación.

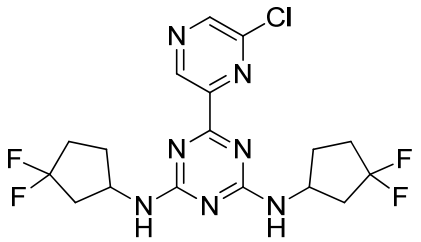
Esquema 23



Paso 1: Preparación de 6-(6-cloropirazin-2-il)-N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una mezcla de metil 6-cloropirazina-2-carboxilato (300 mg,1.74 mmol) y N^1,N^5-di-(4,4-difluorociclohexanamina)-biguanida (700 mg, 2.10 mmol) en MeOH (8 mL) se agregó MeONa (340 mg, 6.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche y luego se dividió entre EtOAc (30 mL) y H_2O (30 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 - 9.32 (m, 1H), 8.93 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.92 - 7.59 (m, 2H), 4.15 -3.95 (m, 2H), 2.08 - 1.60 (m, 16H). LCMS: m/z 460 $(M+H)^+$.

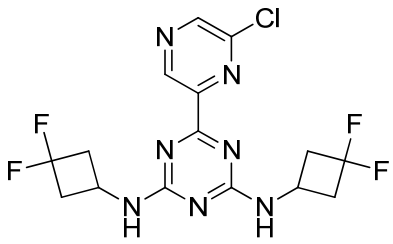
El procedimiento descrito en el Ejemplo 23 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

6-(6-Cloropirazin-2-il)-N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



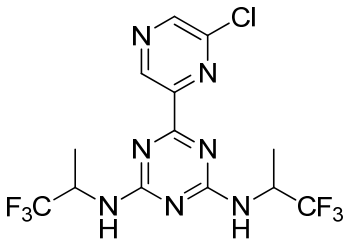
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (d, 1H), 8.72(s,1H), 5.65 (d, 2H), 4.53-4.37 (m, 2H), 3.07-2.60 (m, 8H). LC-MS: m/z 432 $(M+H)^+$.

6-(6-Cloropirazin-2-il)-N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 5.69-5.36 (m, 2H), 4.70-4.52 (m, 2H), 2.65-2.05 (m, 12H). LC-MS: m/z 404 $(M+H)^+$.

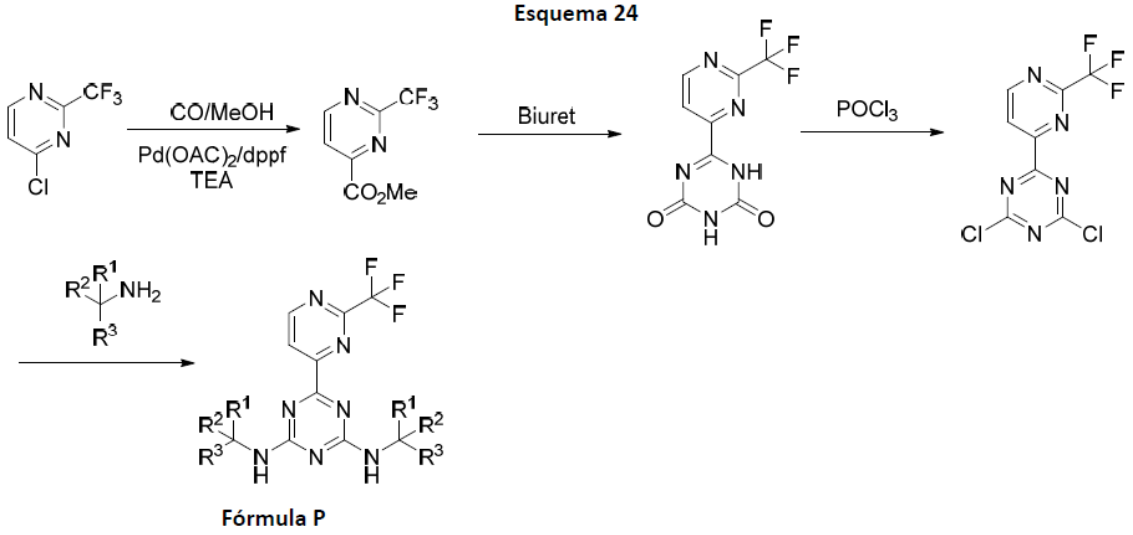
6-(6-cloropirazin-2-il)-N2,N4-bis(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 5.61-5.24 (m, 2H), 5.01 -4.78 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 6H). LCMS: m/z 416 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24 Preparación de Compuestos de Triazina Di-alifáticos Simétricos de Fórmula P. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 24** general, descrito a continuación.

Esquema 24



Fórmula P

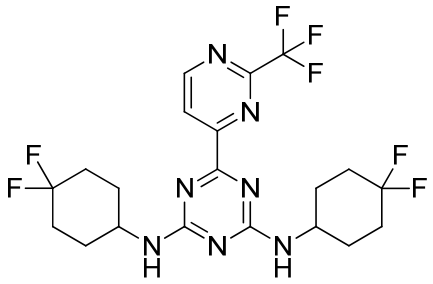
Paso 1: Preparación de metil 2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxilato. A una solución de 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (10 g, 54.9 mmol) en MeOH (60 mL) se agregó dppf (3.0 g, 5.5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (630 mg, 2.8 mmol) y Et_3N (11.4 mL, 41.2 mmol). La mezcla se agitó

en atmósfera de CO (60 psi) a 60°C durante toda la noche. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a. y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 207.0 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 6-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona. El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 1 Paso 2 descrito anteriormente. LC-MS: m/z 260.0 $(M+H)^+$.

Paso 3: Preparación de 2,4-dicloro-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina. El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 1 Paso 3 descrito anteriormente. LC-MS: m/z 296.0 $(M+H)^+$.

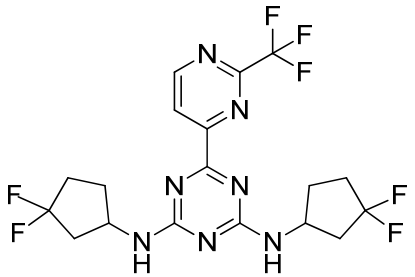
Paso 4: Preparación de N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 1 Paso 4 descrito anteriormente.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 5.54 – 5.19 (m, 2H), 4.16 – 3.99 (m, 2H), 2.29 – 1.73 (m, 16H). LC-MS: m/z 494.2 $(M+H)^+$.

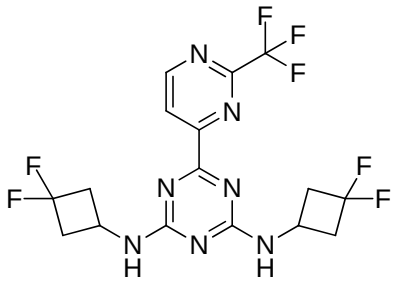
El procedimiento descrito en el Ejemplo 24 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



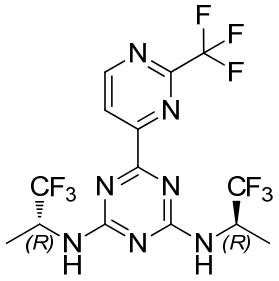
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06-9.10 (m, 1H), 8.39-8.45 (m, 1H), 5.66-5.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.52-4.70 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.13-2.32 (m, 8H), 1.67-1.87 (m, 2H). LC-MS: m/z 466.2 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



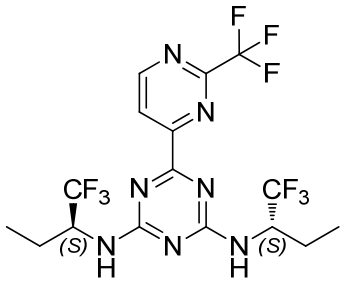
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (m, 1H), 8.51 – 8.37 (m, 1H), 5.93 – 5.48 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.75 – 2.49 (m, 4H). LC-MS: m/z 438.1 $(M+H)^+$.

6-(2-(Trifluorometil)pirimidin-4-il)-N^2,N^4-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



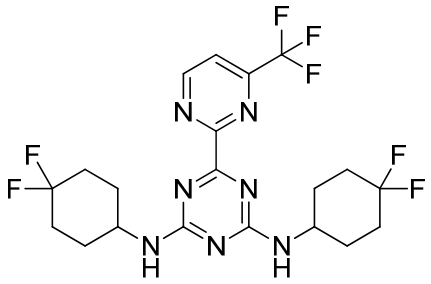
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (m, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.74 – 5.32 (m, 2H), 5.16 – 4.79 (m, 2H), 1.43 (m, 6H). LC–MS: m/z 450.1 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



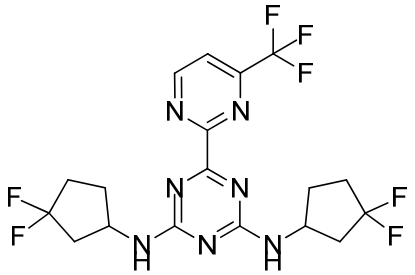
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (m, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.78 – 5.22 (m, 2H), 4.97 – 4.63 (m, 2H), 2.12 – 1.90 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). LC–MS: m/z 478.1 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5- triazina-2,4-diamina.



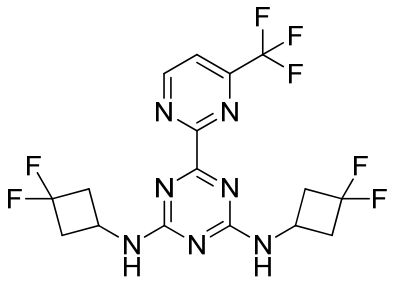
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.64 – 5.16 (m, 2H), 4.21 – 4.01 (m, 2H), 2.28 – 1.52 (m, 16H). LC-MS: m/z 494.2 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



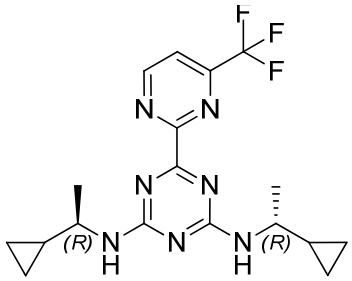
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 5.87 (d, 2H), 4.58-4.53 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 4H), 1.87-1.68 (m, 2H). LC-MS: m/z 466.2 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



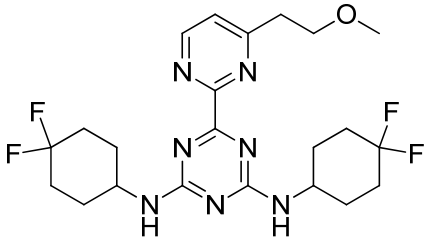
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (m, 1H), 8.64 – 8.00 (m, 3H), 4.46 – 4.10 (m, 2H), 3.07 – 2.83 (m, 4H), 2.74 – 2.62 (m, 4H). LC-MS: m/z 438.1 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 0.6H), 7.74-7.73 (m, 0.6H), 5.63-5.43 (m, 2H),3.61-3.58 (m, 2H), 1.27-1.26 (m, 8H), 0.90 (m, 2H), 0.50-0.26 (m, 8H). LCMS: m/z 394 $(M+H)^+$.

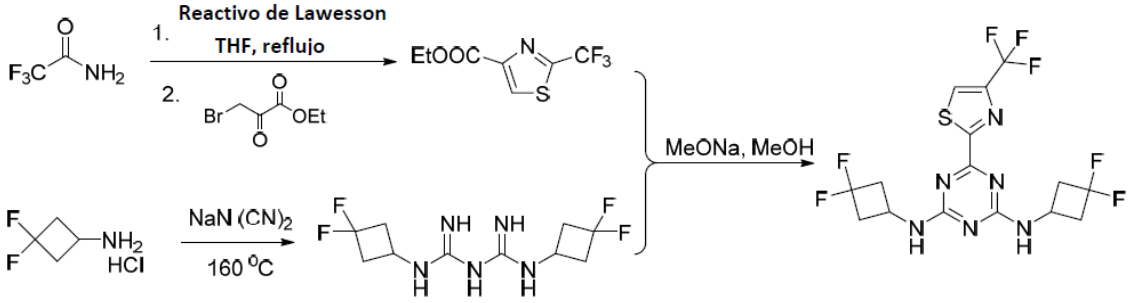
N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(4-(2-metoxietil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.83-8.82 (m, 1H),7.40-7.39 (m, 1H),5.60-5.58(m,2H), 4.26-4.01 (m, 2H), 3.81-3.77 (t, *J* = 8Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, *J* = 8Hz,2 H), 2.11-2.05 (m, 8H), 1.94-1.86 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 4H). LC-MS: m/z 484 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 25** general, descrito a continuación.

Esquema 25



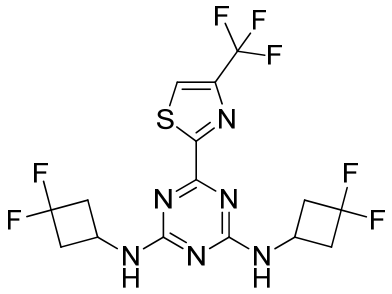
Paso 1: Preparación de etilo 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato. A una solución de 2,2,2-trifluoroacetamida(1.42 g, 12.6 mmol) en THF seco (60 mL) se agregó reactivo de Laweson (3.06 g,7.56 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 hr y luego se enfrió, con posterior adición de etil 3-bromo-2-oxopropanoato (1.6 mL, 12.6 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante otras 18 hr y luego se enfrió hasta alcanzar t.a.. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar etil 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato. ^{1}H NMR (400MH$_z$,$CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 226 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de N^1,N^5-bis (3,3-difluorociclobutil)-biguanida. Una mezcla de 3,3-difluorociclobutanamina clorhidrato (3.024 g, 0.021 mol) y

$NaN(CN)_2$ (890 mg,0.01 mol) se agitó vigorosamente a 160°C durante 2 hr y luego se enfrió hasta alcanzar t.a.. La mezcla resultante se disolvió en MeOH y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 282 $(M+H)^+$.

Paso 3: Preparación de N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

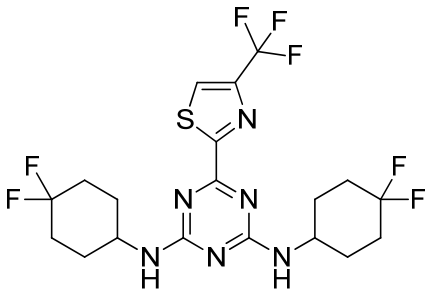
A una mezcla de N^1,N^5-bis(3,3-difluorociclobutil)-biguanida (60 mg, 0.22 mmol) en MeOH (5 mL) se agregaron etil 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato (58.5 mg, 0.26 mmol) y NaOMe (23.7 mg, 0.44 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a t.a. durante 48 hr y luego se dividió entre EtOAc y H_2O.La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar la N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.01-6.74 (m, 1H), 5.74-5.43 (m, 2 H), 4.45-4.32 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 4H), 2.63-2.48 (m, 4H). LC-MS: m/z 443 $(M+H)^+$.

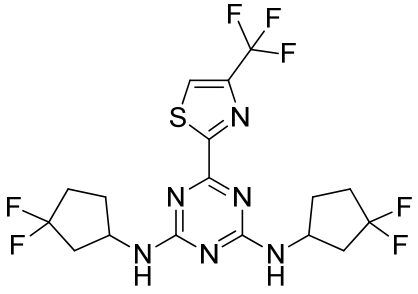
El procedimiento descrito en el Ejemplo 25 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



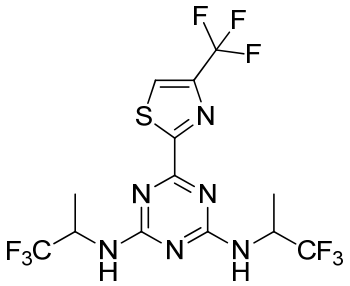
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 5.42 - 5.07 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.06 - 1.79 (m, 13H), 1.67 - 1.57 (m, 3H). LCMS: m/z 499 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



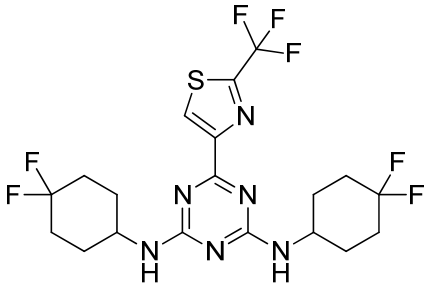
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, *J* = 4Hz, 1H), 5.66 - 5.34 (m, 2H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.31 - 2.04 (m, 8H), 1.86 - 1.80 (m, 2H). LCMS: m/z 471 $(M+H)^+$.

6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-N^2,N^4-bis(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



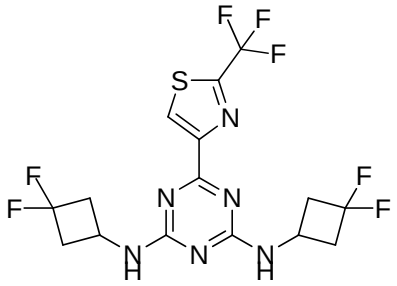
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 5.81 - 5.31 (m, 2H), 5.01 - 4.83 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 6H). LCMS: m/z 455 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



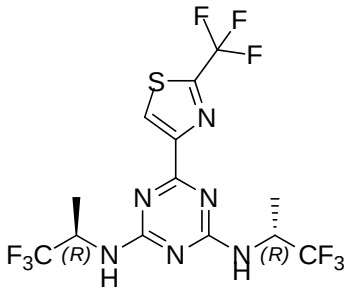
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (m, 1H), 5.41–5.09 (m, 2H), 4.16–3.99 (m, 2H), 2.28 – 1.66 (m, 16H). LC–MS: m/z 499 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



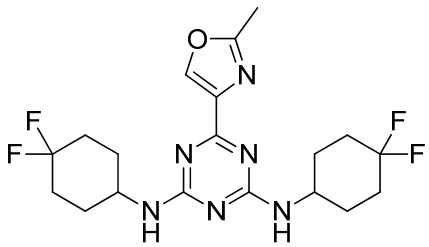
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (m, 1H), 6.73-6.38 (m, 2H), 4.46-4.36 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.61 (s, 4H). LC-MS: m/z 443 $(M+H)^+$.

6-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-N^2,N^4-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



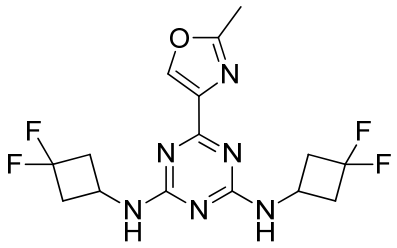
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, 1H), 5.57-5.12 (m, 2H), 4.97-4.49 (m, 2H), 1.36-1.25(m,6H). LCMS: m/z 455 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(2-metiloxazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



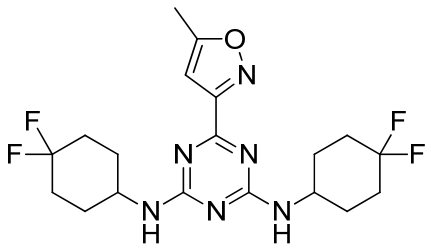
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 5.27 - 4.92 (m, 2H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 12H), 1.63 - 1.54 (m, 4H). LCMS: m/z 429 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(2-metiloxazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



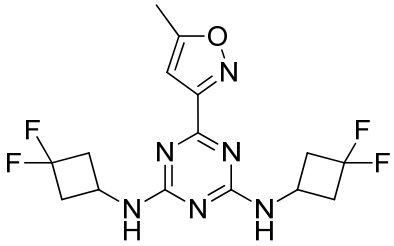
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (m, 1H), 5.66 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.13 – 2.95 (m, 4H), 2.60 (m, 7H). LC-MS: m/z 373 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(5-metilisoxazol-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.52 - 6.48 (m, 1H), 5.44- 5.09 (m, 2H), 4.15- 3.96 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.11 - 1.89 (m, 13H), 1.70 - 1.63 (m, 3H). LCMS: m/z 429 $(M+H)^+$.

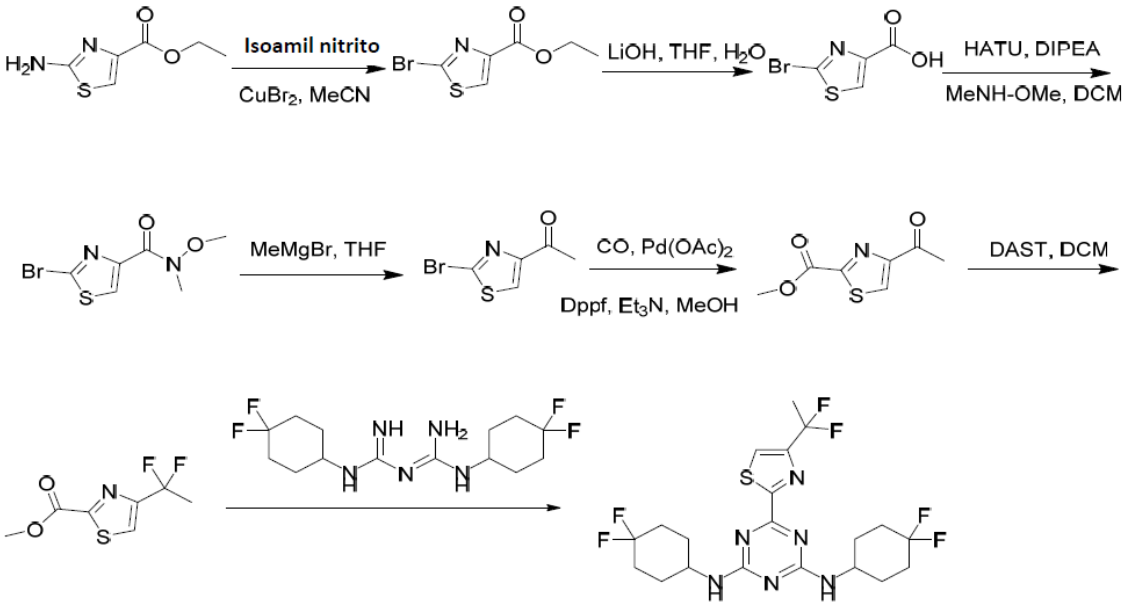
N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(5-metilisoxazol-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.51 (m, 1H), 5.86 – 5.33 (m, 2H), 4.65 – 4.13 (m, 2H), 3.04 (dd, *J* = 6.2, 5.4 Hz, 4H), 2.70 – 2.55 (m, 4H), 2.50 (s, 3H). LC-MS: m/z 373 $(M+H)^+$.

Ejemplo 26 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 26** general, descrito a continuación.

Esquema 26



Paso 1: Preparación de etil 2-bromotiazol-4-carboxilato. A una solución de etil 2-aminotiazol-4-carboxilato (15.0 g, 87.1 mmol) en MeCN (100 mL) se agregó nitrito de isoamilo (24.5 g, 209 mmol) y $CuBr_2$ (27.5 g, 122 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante toda la noche, luego se enfrió hasta alcanzar t.a., se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con

EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar etil 2-bromotiazol-4-carboxilato. LC-MS: m/z 236 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico. A una solución de etil 2-bromotiazol-4-carboxilato (18.0 g, 76.0 mmol) en THF (90 mL) y H_2O (90 mL) se agregó LiOH (4.8 g, 114 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 hr y se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). La capa acuosa se separó, se ajustó hasta alcanzar pH 2-3 con NH_4Cl sat. ac. y se filtró. El sólido se recogió y se secó al alto vacío para proporcionar ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico. LC-MS: m/z 206 $(M-H)^-$.

Paso 3: Preparación de 2-bromo-N-metoxi-N-metiltiazol-4-carboxamida. A una solución de ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (11.4 g, 55.0 mmol) en DCM (100 mL) se agregaron N,O-dimetilhidroxilamina (6.9 g, 71.0 mmol), HATU (27.0 g, 71.0 mmol) y DIPEA (21.2 g, 164.0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche, luego se aplacó con agua (200 mL) y se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar 2-bromo-N-metoxi-N-metiltiazol- 4-carboxamida. LC-MS: m/z 251 $(M+H)^+$.

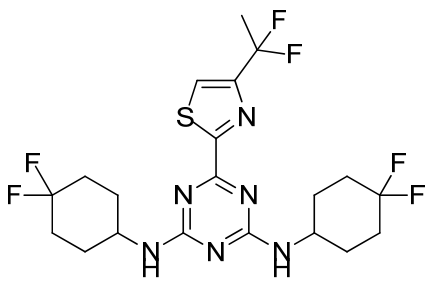
Paso 4: Preparación de 1-(2-bromotiazol-4-il)etanona. A una solución de 2-bromo-N-metoxi-N-metiltiazol-4-carboxamida (6.8 g, 27.0 mmol) en THF (60 mL) en atmósfera de N_2 a 0°C se agregó lentamente por goteo MeMgBr (9.9 mL, 29.7 mmol, 3M en THF). La mezcla se entibió lentamente hasta alcanzar t.a. y se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se aplacó con NH_4Cl sat. ac. (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar 1-(2-bromotiazol-4-il)etanona. LC-MS: m/z 206 $(M+H)^+$.

Paso 5: Preparación de metil 4-acetiltiazol-2-carboxilato. A una solución de 1-(2-bromotiazol-4-il)etanona (340 mg, 1.65 mmol) en MeOH (10 mL) se agregaron $Pd(OAc)_2$ (20.0 mg, 0.08 mmol), dppf (95.0 mg, 0.16 mmol) y Et_3N (250 mg, 2.5 mmol). La mezcla se calentó a 60°C en atmósfera de CO (0.4 mPa) durante toda la noche. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a. y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar metil 4-acetiltiazol-2-carboxilato. LC-MS: m/z 186 $(M+H)^+$.

Paso 6: Preparación de metil 4-(1,1-difluoroetil)tiazol-2-carboxilato. A una solución de 4-acetiltiazol-2-carboxilato (200 mg, 1.07 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C se agregó lentamente

por goteo DAST (1.64 g, 10.2 mmol). La mezcla luego se entibió hasta alcanzar t.a. y se agitó a t.a. durante toda la noche. La mezcla lentamente se aplacó con $NaHCO_3$ ac. sat. (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar metil 4-(1,1-difluoroetil)tiazol-2-carboxilato. LC-MS: m/z 208 $(M+H)^+$.

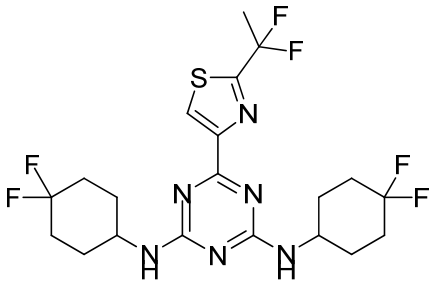
Paso 7: Preparación de N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(4-(1,1-difluoroetil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una mezcla de N^1,N^5-bis(3,3-difluorociclobutil)-biguanida (60 mg, 0.22 mmol) en MeOH (5 mL) se agregaron etil 4-(1,1-difluoroetil)tiazol-2-carboxilato (50 mg, 0.26 mmol) y NaOMe (23.7 mg, 0.44 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a t.a. durante 48 hr y luego se dividió entre EtOAc y H_2O.La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(4-(1,1-difluoroetil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.30 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 49.4 Hz, 2H), 2.30 – 2.01 (m, 11H), 1.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H), 1.81 – 1.68 (m, 3H). LC-MS: m/z 495 $(M+H)^+$.

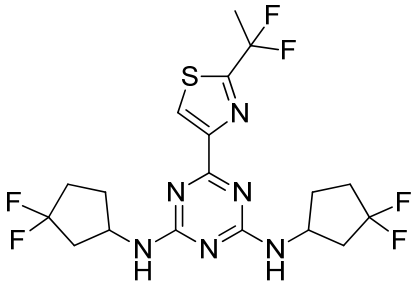
El procedimiento descrito en el Ejemplo 26 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(2-(1,1-difluoroetil)tiazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



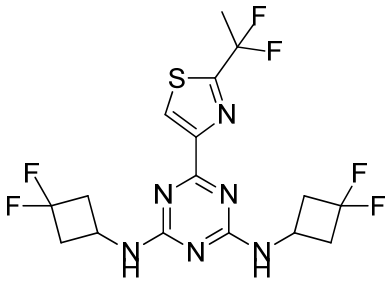
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.58 (m, 16H). LC-MS: m/z494 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(2-(1,1-difluoroetil)tiazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 - 8.36 (m, 1H), 5.54 - 5.24 (m, 2H), 4.67 - 4.53 (m, 2H), 2.63 - 2.60 (m, 2H), 2.31 - 2.02 (m, 11H), 1.82 - 1.75 (m, 2H) .LCMS: m/z 467 $(M+H)^+$.

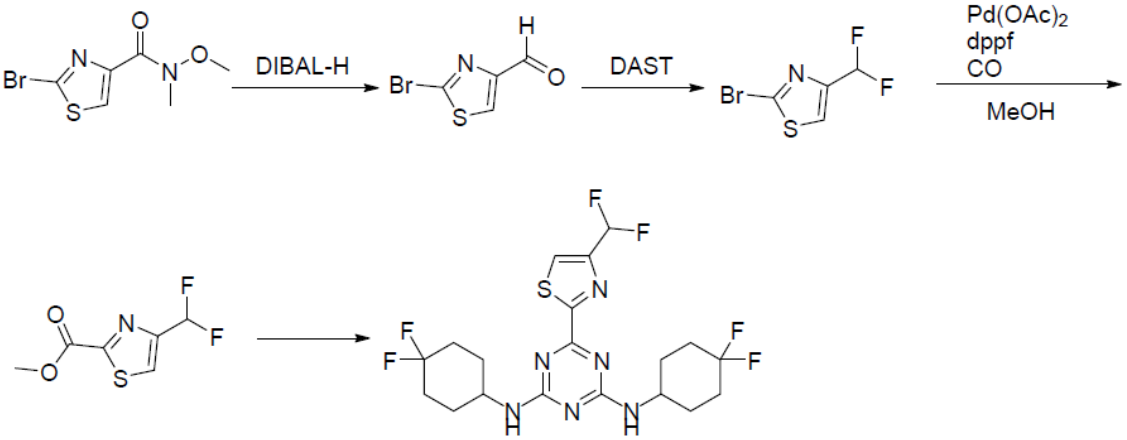
N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(2-(1,1-difluoroetil)tiazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 - 8.36 (m, 1H), 5.71 - 5.36 (m, 2H),4.47 - 4.35 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 3.6 1 (s, 4H), 2.24 - 2.03 (m, 3H). LCMS: m/z 439 $(M+H)^+$.

Ejemplo 27 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 27** general, descrito a continuación.

Esquema 27



Paso 1: Preparación de 2-bromotiazol-4-carbaldehído. A una mezcla de 2-bromo-N-metoxi-N-metiltiazol-4-carboxamida

(10 g, 0.04 mol) en THF (80 mL) a -78°C se agregó lentamente DIBAL-H (7.35 g, 0.052 mol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 hr, luego el pH se ajustó hasta 5-6. La mezcla se dividió entre EtOAc (80 mL) y H_2O (60 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 192 $(M+H)^+$.

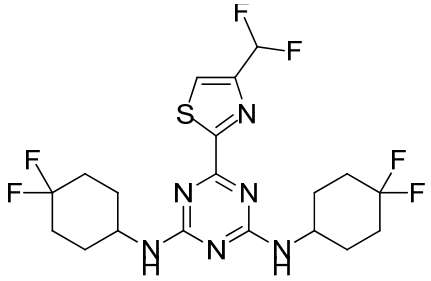
Paso 2: Preparación de 2-bromo-4-(difluorometil)tiazol. A una mezcla de 2-bromotiazol-4-carbaldehído (0.764 g, 0.004 mol) en DCM (7 mL) a 0°C se agregó por goteo DAST (3.22 g, 0.02 mol). La mezcla se agitó a 25°C durante 48 hr, luego se aplacó con $NaHCO_3$ ac. sat. y el pH se ajustó hasta 8 - 10. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 214 $(M+H)^+$.

Paso 3: Preparación de metil 4-(difluorometil)tiazol-2-carboxilato. Una mezcla de 2-bromo-4-(difluorometil)tiazol (0.6 g, 2.82 mmol), dppf (0.14 g, 0.28 mmol), Et_3N (0.43 g, 4.23 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (0.13 g, 0.56 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a 60°C en una atmósfera de CO durante 16 hr. La mezcla resultante se filtró, el filtrado se concentró y el residuo

se dividió entre DCM (30 mL) y H_2O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 194 $(M+H)^+$.

Paso 4: Preparación de N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

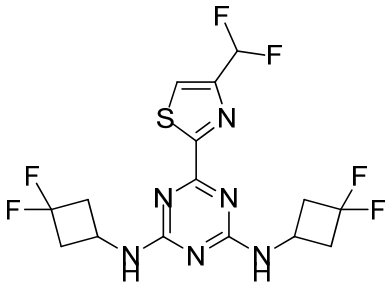
A una suspensión de N^1,N^5-bis(3,3-difluorociclobutil)-biguanida (45 mg, 13.3 mmol) y metil 4-(difluorometil)tiazol-2-carboxilato (40 mg, 20.7 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó NaOMe (20 mg, 37.0 mmol). La mezcla de rpeacción se agitó a t.a. durante toda la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.



^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (s, 1H), 6.94-6.67 (t, 1H), 5.40-5.08 (m, 2H), 4.04-3.90 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 8H), 1.79-1.64 (m, 4H), 1.62-1.54 (m, 4H). LC-MS: m/z 481 $(M+H)^+$.

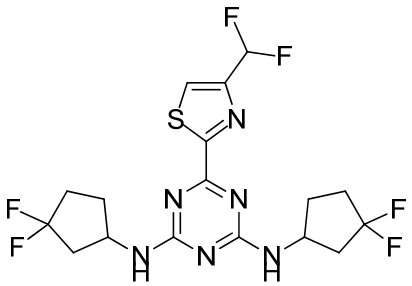
El procedimiento descrito en el Ejemplo 27 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.02 - 6.74 (m, 1H), 5.74 - 5.44 (m, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 8Hz, 4H), 2.63 - 2.59 (m, 4H). LCMS: m/z 425 $(M+H)^+$.

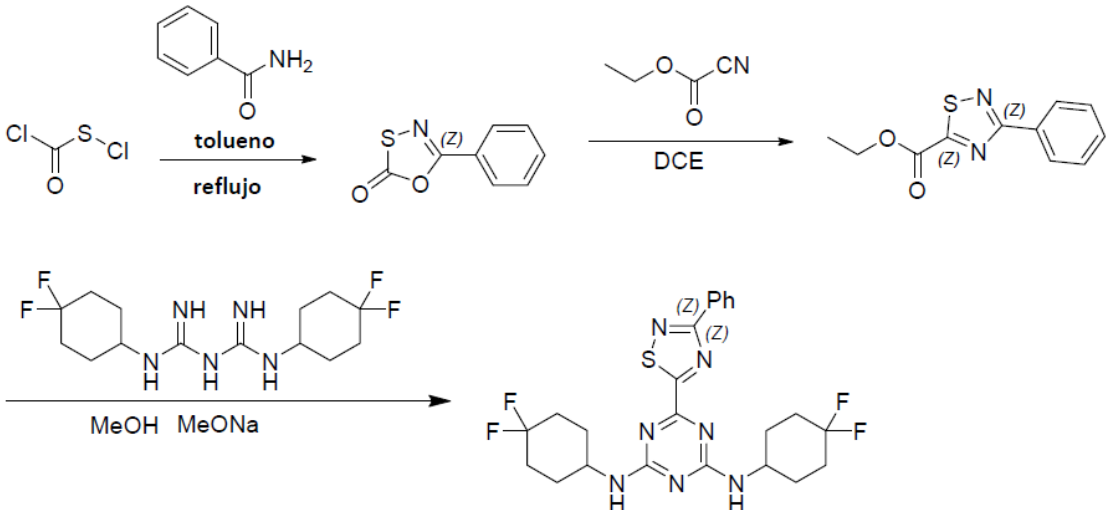
N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.04 - 6.76 (m, 1H), 5.65 - 5.36 (m, 2H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 2.66 -1.85 (m, 12H). LCMS: m/z 453 $(M+H)^+$.

Ejemplo 28 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 28** general, descrito a continuación.

Esquema 28



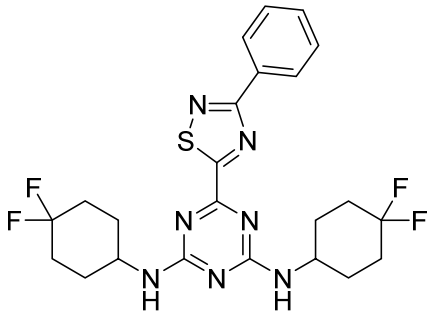
Paso 1: Preparación de 5-fenil-1,3,4-oxatiazol-2-ona. A una solución de benzamida (200 mg, 1.65 mmol) en tolueno (2 mL) en atmósfera de N_2 se agregó tiohipoclorito de cloruro de carbonilo (0.16 mL, 1.98 mmol). La mezcla se agitó a 120°C durante 3 hr. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a., luego se aplacó con H_2O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 180 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato. Una mezcla de 5-fenil-1,3,4-oxatiazol-2-ona (270 mg, 1.5 mmol) y etil carbonocianidato (790 mg, 6.0 mmol) en DCE (2 mL) se agitó en un vial sellado bajo irradiación de microondas a 160°C durante 0.5 hr. La mezcla resultante se

concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 235 $(M+H)^+$.

Paso 3: Preparación de N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol -5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

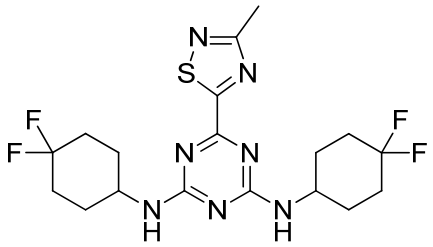
A una mezcla de N^1,N^5-bis(4,4-difluorociclohexil)-biguanida (90 mg, 0.27 mmol) y etil 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato (75 mg, 0.32 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó NaOMe (43 mg, 0.8 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a t.a. durante toda la noche. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 3H), 5.68 – 5.01 (m, 2H), 4.27 – 3.87 (m, 2H), 2.26 – 1.63 (m, 8H). LC-MS: m/z 508.2 $(M+H)^+$.

El procedimiento descrito en el Ejemplo 28 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

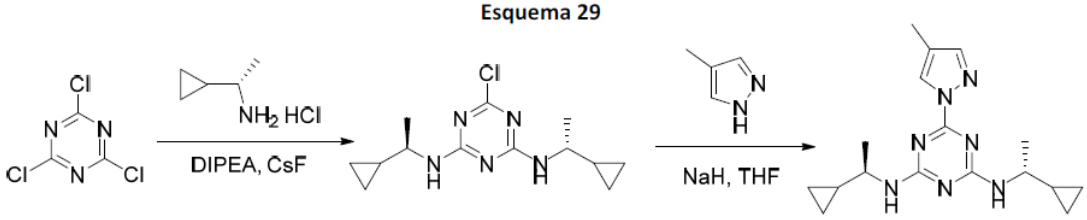
N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.58 – 5.10 (m, 2H), 4.20 – 3.84 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.23 – 1.63 (m, 16H). LC-MS: m/z 446 $(M+H)^+$.

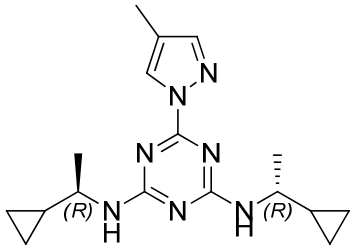
Ejemplo 29 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 29** general, descrito a continuación.

Esquema 29



Paso 1. Preparación de 6-cloro-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (2 g, 10.9 mmol) en acetona (35 mL) se agregaron (S)-1-ciclopropiletanamina clorhidrato (2.7 mg, 22.8 mmol), DIPEA (3.5 mg, 27 mmol) y CsF (3.3 mg, 21.8 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante toda la noche y luego se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 282 $(M+H)^+$.

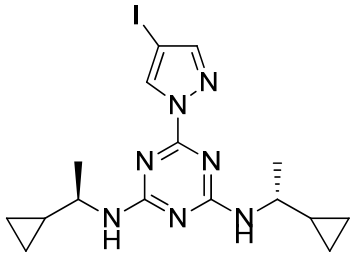
Paso B. Preparación de N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución enfriada con hielo de 4-metil-1H-pirazol (207 mg, 1.07 mmol) en THF seco (5 mL) se agregó lentamente NaH (34 mg, 1.42 mmol) durante 30 min, con posterior adición de una solución de 6-cloro-N^2,N^4-bis((R)-1-ciclo-propiletil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (200 mg, 0.71 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche y luego se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.50 – 5.12 (m, 2H), 3.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.25 (s, 6H), 0.94 – 0.84 (m, 2H), 0.54 – 0.32 (m, 6H), 0.26 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H). LC-MS: m/z 328 $(M+H)^+$.

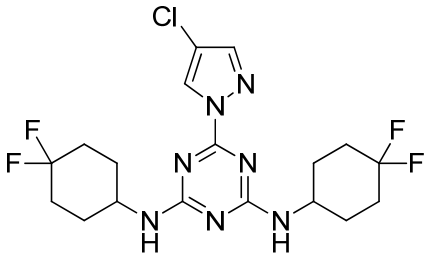
El procedimiento descrito en el Ejemplo 29 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

Compuesto N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



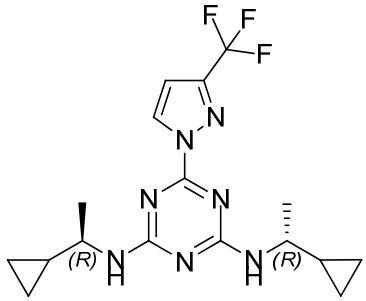
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.49 – 5.20 (m, 2H), 3.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.90 (s, 2H), 0.55 – 0.24 (m, 8H). LC-MS: m/z 440 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-N2,N4-bis(4,4-difluorociclohexil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



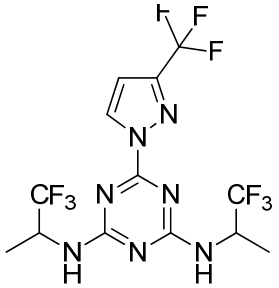
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 – 8.38 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 2.14 - 1.91 (m, 13H), 1.86 - 1.73 (m, 1.2H), 1.68 - 1.61 (m, 1.8H). LCMS: m/z 448 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



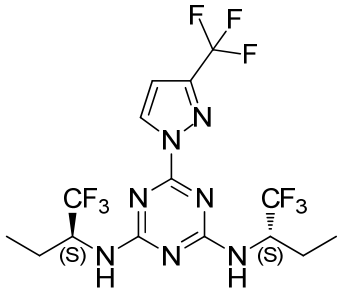
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.63 – 5.23 (m, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.58 – 0.26 (m, 8H). LC–MS: m/z 382 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N^2,N^4-bis(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



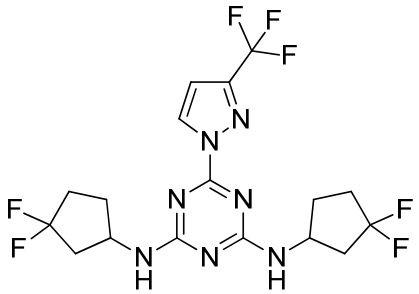
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.77 – 5.30 (m, 2H), 5.05 – 4.78 (m, 2H), 1.49 – 1.37 (m, 6H). LC–MS: m/z 438.1 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



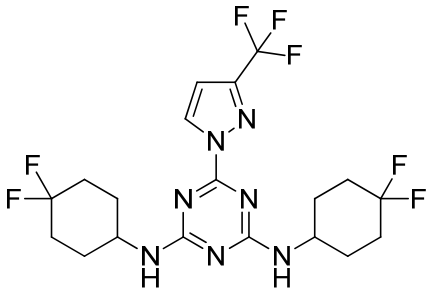
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 - 8.57 (m, 1H), 7.80 -5.29 (m, 3H), 4.76 -4.69 (m, 2H),2.03 -1.95 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H),1.09 - 1.02 (m, 6H). LCMS: m/z 466 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



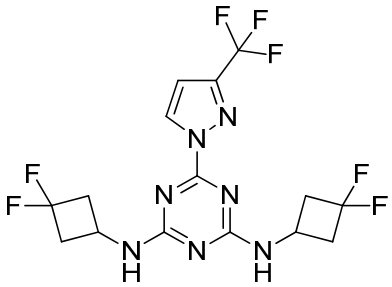
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 - 8.50 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 4Hz, 1H), 5.74 - 5.44 (m, 2H), 4.76 - 4.47 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.08 - 2.31 (m, 8H), 1.81 - 1.86 (m, 2H). LCMS: m/z 454 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 – 8.50 (m, 1H), 8.13 – 7.76 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.18 – 3.92 (m, 2H), 2.14 – 1.82 (m, 12H), 1.62 (s, 4H). LC-MS: m/z 482 $(M+H)^+$.

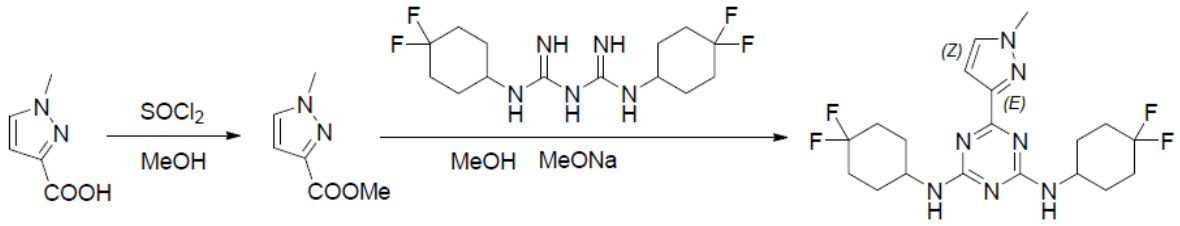
Compuesto N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 - 8.50 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 6Hz, 1H), 5.85 - 5.52 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.05 - 3.12 (m, 4H), 2.50 - 2.67 (m, 4H). LCMS: m/z 426 $(M+H)^+$.

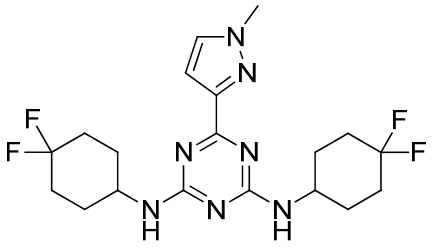
Ejemplo 30 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 30** general, descrito a continuación.

Esquema 30



Paso 1: Preparación de metil 1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato. A una solución de ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (504 mg, 4 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó $SOCl_2$ (1.4 mL, 20 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se concentró para proporcionar metil 1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato. LC-MS: m/z 141 $(M+H)^+$.

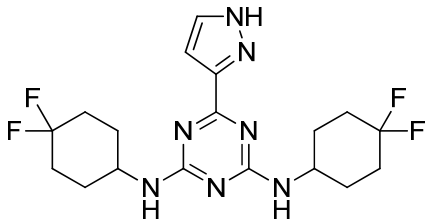
Paso 2: Preparación de N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de N^1,N^5-bis(4,4-difluorociclohexil)-biguanida (120 mg, 0.36 mmol) y metil 1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato (60 mg, 0.43 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó NaOMe (28 mg, 1.07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.75 – 4.94 (m, 2H), 4.28 – 3.85 (m, 5H), 2.26 – 1.54 (m, 16H). LC-MS: m/z 428 $(M+H)^+$.

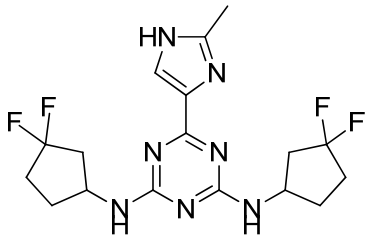
El procedimiento descrito en el Ejemplo 30 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

Compuesto N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(1H-pirazol-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



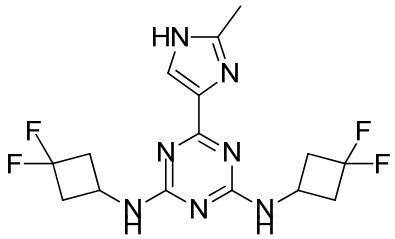
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.55 – 4.84 (m, 2H), 4.15 – 3.80 (m, 2H), 2.05 – 1.56 (m, 16H). LC-MS: m/z 414 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclopentil)-6-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



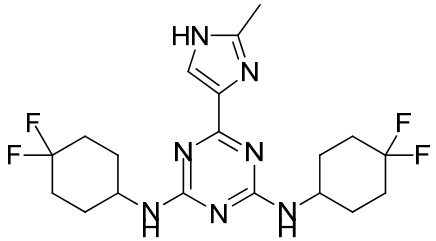
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 5.65-5.07 (m, 2H), 4.63-4.61 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09-1.92 (m, 9H). LC-MS: m/z 400.1 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(3,3-difluorociclobutil)-6-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (s, 1H), 6.49–6.34 (m, 2H), 4.36–4.33 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.69–2.49 (m, 8H). LC-MS: m/z 372 $(M+H)^+$.

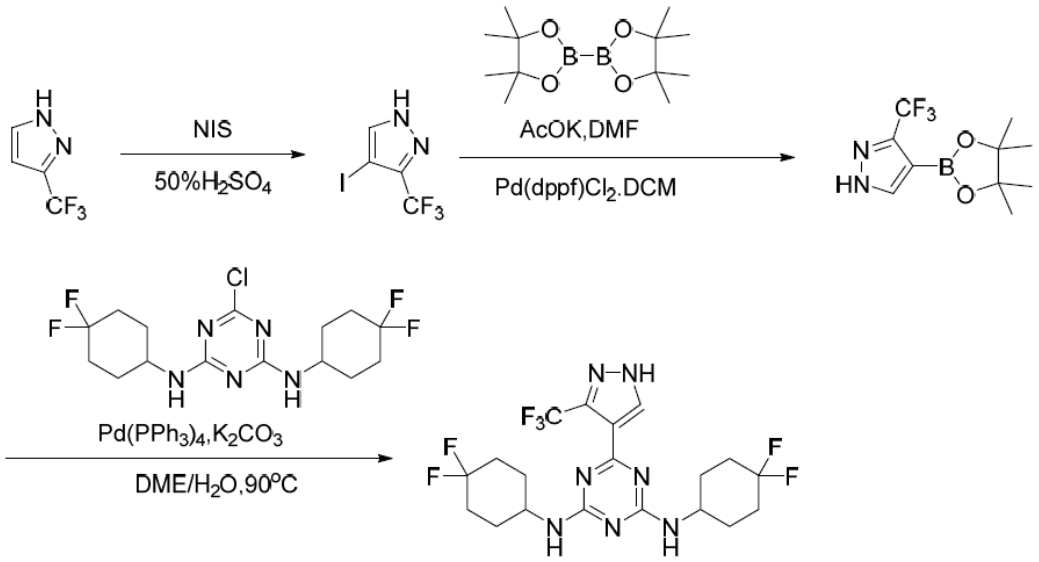
Compuesto N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67–7.66 (m, 1H), 6.26–5.84 (m, 1H), 5.11–4.81 (m, 1H), 3.49–3.11 (m, 7H), 2.48 (s, 2H), 2.10–1.66 (m, 12H). LC-MS: m/z 428.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31 Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 31** general, descrito a continuación.

Esquema 31

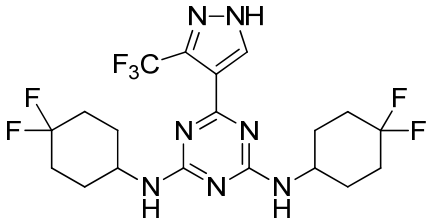


Paso 1: Preparación de 4-yodo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol. A una solución de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (500 mg, 3.7 mmol) en 50% H_2SO_4 a 0°C se agregó NIS (992 mg, 4.4 mmol). La suspensión se agitó a 0°C durante 10 min y luego a t.a. durante 3 hr. La mezcla resultante se aplacó con agua (50 mL) y luego se agitó durante toda la noche. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 4-yodo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol. LC-MS: m/z 263 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol. A una mezcla de 4-yodo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (100 mg, 0.38 mmol) y (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (397 mg, 0.57 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron complejo de diclorometano de 1,1'-bis-

(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (31 mg, 0.04 mmol) y acetato de potasio (509 mg, 0.76). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 hr, luego se aplacó con agua y se extrajo con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol. LC-MS: m/z 263 $(M+H)^+$.

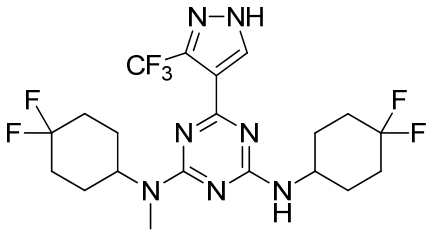
Paso 3: Preparación de N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de 6-cloro-N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (145 mg, 0.38 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (100 mg, 0.38 mmol) en DME (3 mL) y H_2O (1 mL) se agregaron K_2CO_3 (158 mg, 1.15 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (44 mg, 0.04 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 90°C durante 16 hr y luego se filtró. El filtrado se dividió entre EtOAc y H_2O. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 – 7.47 (m, 3H), 7.29 – 7.00 (m, 1H), 4.11 – 3.76 (m, 2H), 2.19 – 1.46 (m, 16H). LC-MS: m/z 482 $(M+H)^+$.

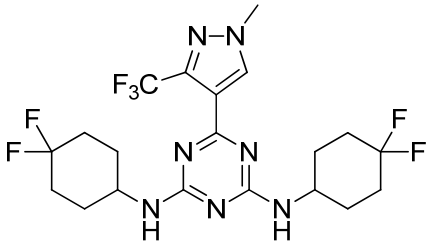
El procedimiento descrito Ejemplo 31 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

Compuesto N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-N^2-metil-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



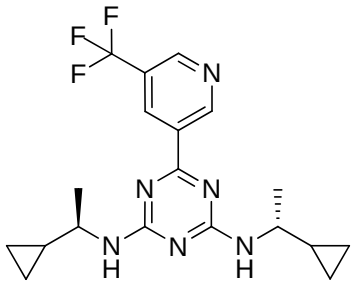
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.94 – 4.44 (m, 1H), 4.09 – 3.84 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 2.35 – 2.02 (m, 6H), 2.03 – 1.66 (m, 10H). LC-MS: m/z 496 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis(4,4-difluorociclohexil)-6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



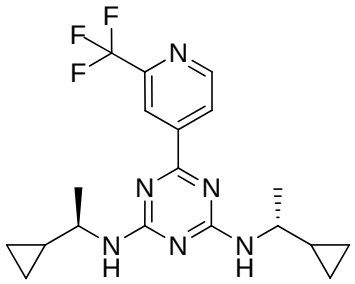
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 – 7.37 (m, 1H), 5.18 – 4.88 (m, 2H), 4.01 – 3.79 (m, 5H), 2.21 – 1.46 (m, 16H). LC-MS: m/z 496 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



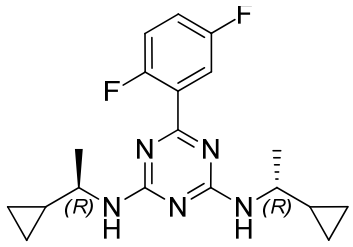
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 4 Hz, 6H), 0.96 (s, 2H), 0.43 - 0.33 (m, 6H), 0.14 (s, 2H). LCMS: m/z 393 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



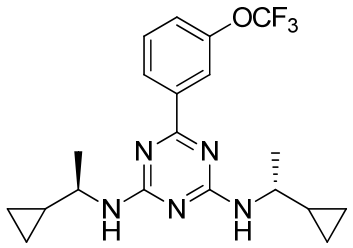
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 – 8.82 (m, 1H), 8.68 – 8.28 (m, 2H), 3.83 – 3.64 (m, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 1.36 (m, 6H), 0.91 – 0.85 (m, 2H), 0.67 – 0.48 (m, 4H), 0.34 (m, 4H). LCMS: m/z 393 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(2,5-difluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



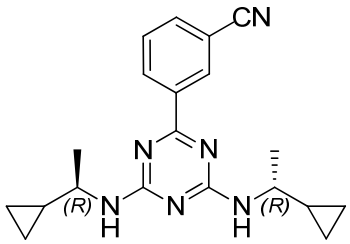
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 – 7.55 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.6, 5.8 Hz, 2H), 5.43 – 5.02 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.27 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H), 0.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.55 – 0.37 (m, 6H), 0.30 – 0.23 (m, 2H). LC-MS: m/z 360 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2,N^4-bis((R)-1-ciclopropiletil)-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 5.28 - 5.13 (m, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 1.29 - 1.25 (m, 6H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.56- 0.41 (m, 6H), 0.28 (s, 2H). LCMS: m/z 408 $(M+H)^+$.

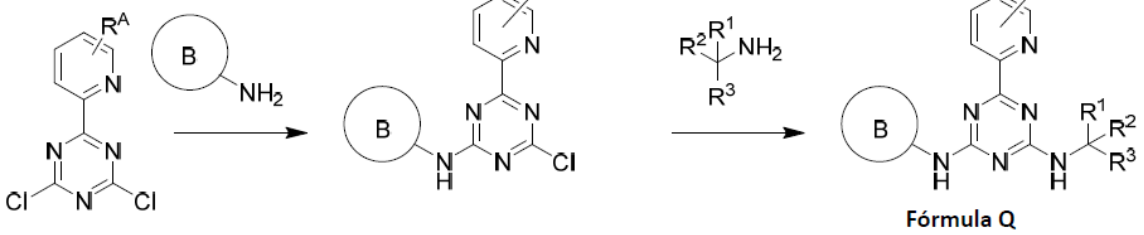
Compuesto3-(4,6-bis(((R)-1-ciclopropiletil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)benzonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 - 8.55 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 5.53 - 5.21 (m, 2H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 1.25 (s, 2H), 0.90 - 8.86 (m, 2H), 0.57 - 0.30 (m, 1H). LCMS: m/z 349 $(M+H)^+$.

Ejemplo 32. Preparación de Compuestos de Triazina Aromáticos-Alifáticos de Fórmula Q. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 32** general, descrito a continuación.

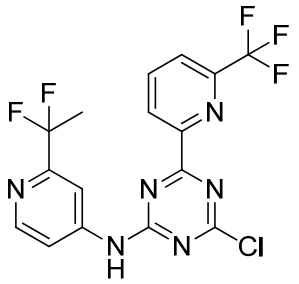
Esquema 32



Fórmula Q

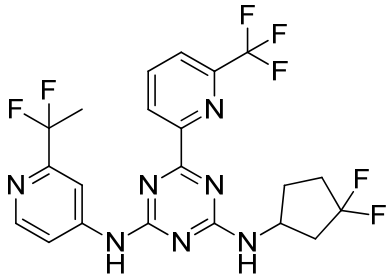
Paso 1: Preparación de 4-cloro-N-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina. A una mezcla de 2,4-dicloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina (188 mg, 0.64

mmol) y 2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-amina (50 mg, 0.32 mmol) en 1, 4-dioxano (4 mL) se agregaron ^{t}BuONa (61 mg, 0.64 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (22 mg, 0.03 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción luego se agitó a 80°C durante toda la noche y luego se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.



LC-MS: m/z 417.1 $(M+H)^+$.

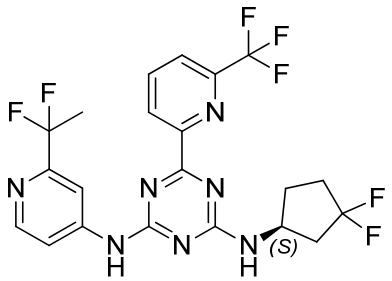
Paso 2: Preparación de N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina A una mezcla de 4-cloro-N-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridina-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina (35 mg, 0.08 mmol) y 3,3-difluorociclopentanamina (16 mg, 0.13 mmol) en THF (2 mL) se agregaron CsF (24 mg, 0.16 mmol) y DIPEA (0.03 mL, 0.16 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a 50°C durante toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.03 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.34 (m, 1H), 6.08 – 5.52 (m, 1H), 4.88 – 4.55 (m, 1H), 2.82 – 2.64 (m, 1H), 2.46 – 2.12 (m, 4H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.94 – 1.81 (m, 1H). LC–MS: m/z 502 $(M+H)^+$.

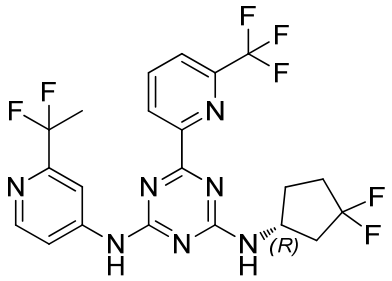
El procedimiento descrito en el Ejemplo 32 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

(S)-N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



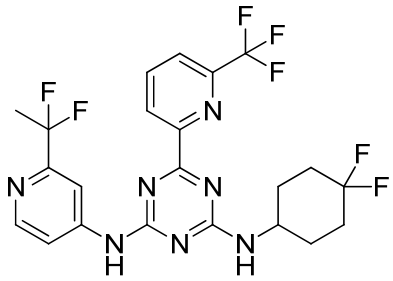
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (m, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.46 – 7.94 (m, 2H), 7.91 – 7.32 (m, 3H), 5.77 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.79 – 2.60 (m, 1H), 2.50 – 2.11 (m, 4H), 2.04 (m, 3H), 1.87 (m, 1H). LC–MS: m/z 502 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



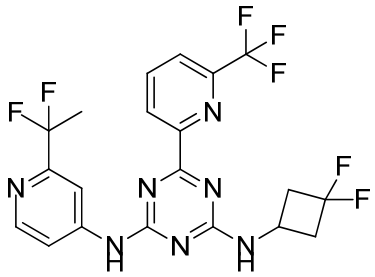
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (m, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.47 – 7.94 (m, 2H), 7.93 – 7.33 (m, 3H), 5.90 – 5.60 (m, 1H), 4.96 – 4.46 (m, 1H), 2.80 – 2.61 (m, 1H), 2.50 – 2.10 (m, 4H), 2.04 (m, 3H), 1.87 (m, 1H). LC-MS: m/z 502 $(M+H)^+$.

N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



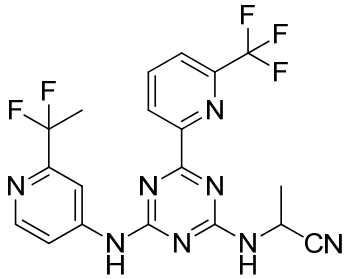
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 – 8.43 (m, 3H), 8.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.73 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 4H), 2.12 – 1.93 (m, 5H), 1.76 – 1.65 (m, 2H). LC-MS: m/z 516 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difluorociclobutil)-N^4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



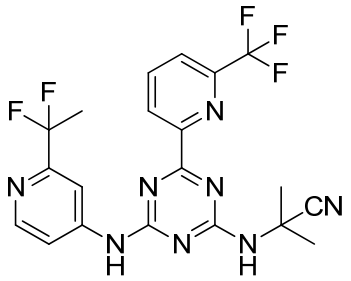
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 – 8.26 (m, 3H), 8.18 – 7.75 (m, 3H), 7.72 – 7.33 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.05 (m, 3H). LCMS: m/z 488 $(M+H)^+$.

2-((4-((2-(1,1-Difluoroetil)piridin-4-il)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)propanonitrilo



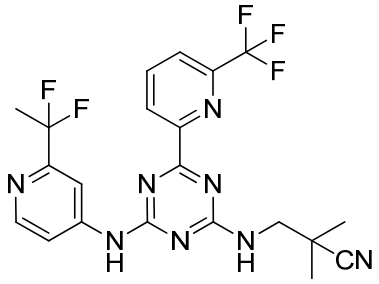
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 -10.25 (m, 1H), 9.16 – 8.47 (m, 3H), 8.41 – 8.19 (m, 2H), 8.15 – 7.80 (m, 2H), 5.40 – 4.80 (m, 1H), 2.00 (t, *J* = 19.0 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: m/z 451 $(M+H)^+$.

2-((4-((2-(1,1-Difluoroetil)piridin-4-il)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropanonitrilo



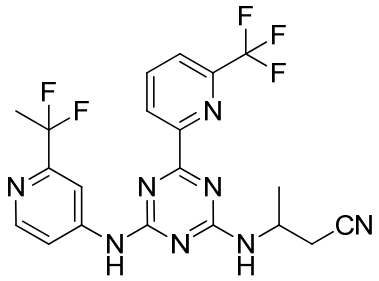
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 – 8.43 (m, 2H), 8.03 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 1.86 (s, 6H). LCMS: m/z 465 $(M+H)^+$.

3-((4-((2-(1,1-Difluoroetil)piridin-4-il)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2,2-dimetilpropanonitrilo



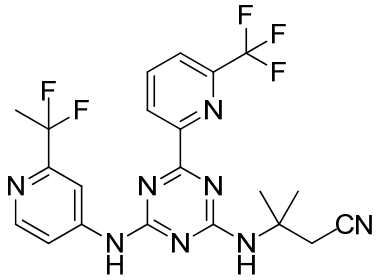
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.91 – 8.38 (m, 4H), 8.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.21 – 7.51 (m, 2H), 3.80 – 3.60 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.40 (d, *J* = 3.9 Hz, 6H). LCMS: m/z 479 $(M+H)^+$.

3-((4-((2-(1,1-Difluoroetil)piridin-4-il)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)butanonitrilo



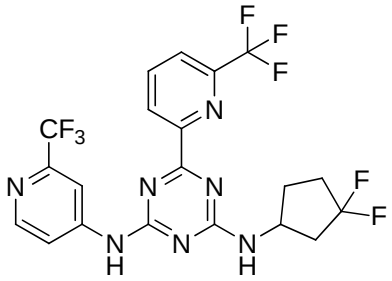
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.90 – 10.25 (m, 1H), 8.75 – 8.52 (m, 2H), 8.52 – 8.20 (m, 3H), 8.18 – 7.75 (m, 2H), 4.67 – 4.26 (m, 1H), 3.09 – 2.72 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.35 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H). LCMS: m/z 465 $(M+H)^+$.

3-((4-((2-(1,1-Difluoroetil)piridin-4-il)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-3-metilbutanonitrilo



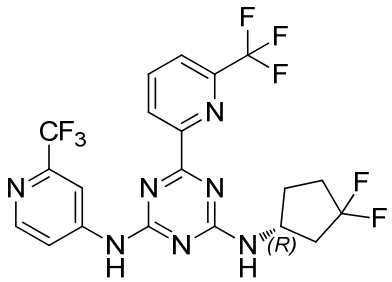
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 – 8.44 (m, 2H), 8.42 – 7.96 (m, 3H), 7.92 – 7.35 (m, 2H), 6.00 – 5.60 (m, 1H), 3.40 – 3.10 (m, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 3H), 1.75 – 1.50 (m, 6H). LCMS: m/z 479 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



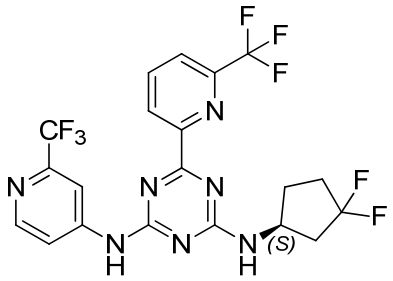
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 – 8.57 (m, 2H), 8.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.19 – 7.38 (m, 4H), 6.03 – 5.53 (m, 1H), 4.85 – 4.55 (m, 1H), 2.81 – 2.58 (m, 1H), 2.51 – 2.07 (m, 4H), 1.98 – 1.81 (m, 1H), 1.32 – 1.16 (m, 1H). LC-MS: m/z 506 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



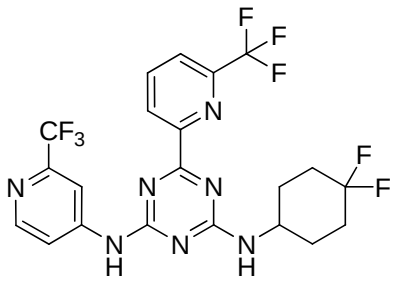
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65-8.52 (m, 3H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 6.00-5.86 (m, 1H), 4.81-4.60 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H). LCMS: m/z 506 $(M+H)^+$.

(S)-N^2-(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



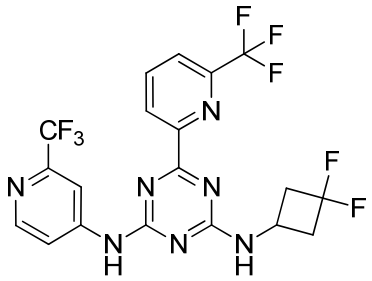
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 – 8.56 (m, 2H), 8.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.20 – 7.82 (m, 3H), 7.77 – 7.40 (m, 1H), 6.09 – 5.51 (m, 1H), 4.92 – 4.46 (m, 1H), 2.80 – 2.59 (m, 1H), 2.46 – 2.29 (m, 2H), 2.29 – 2.08 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 1H). LC–MS: m/z 506 $(M+H)^+$.

N^2-(4,4-difluorociclohexil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



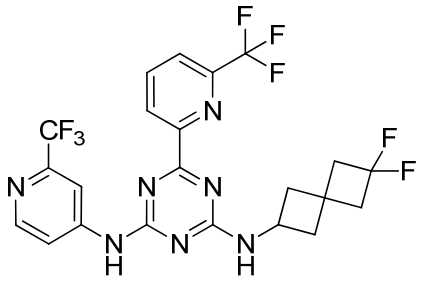
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.57-8.62 (m, 3H), 7.85-8.17 (m, 3H), 7.37-7.72 (m, 1H), 5.45-5.82 (m, 1H), 4.10-4.26 (m, 1H), 2.17-2.19 (d, *J* = 9.2Hz, 4H), 1.88-2.04 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 2H); LC-MS : m/z 520 $(M+H)^+$.

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



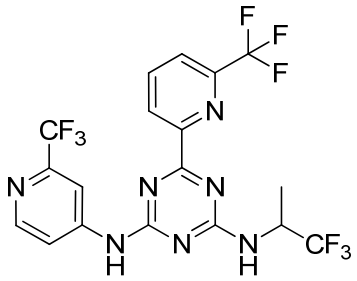
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 – 8.55 (m, 2H), 8.51 – 8.32 (m, 1H) 8.11 – 8.04 (m, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 1H), 7.68 – 7.47 (m, 1H), 6.33 – 6.06 (m, 1H), 4.58 – 4.42 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.75 – 2.53 (m, 2H), 2.29 (s, 1H). LCMS: m/z 492 $(M+H)^+$.

N^2-(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



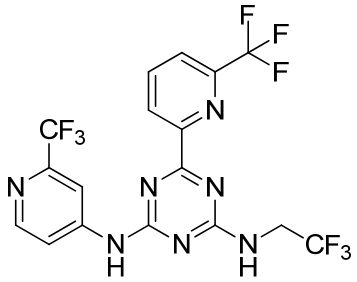
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55-8.70 (m, 3H), 7.84-8.20 (m, 3H), 7.31-7.66 (m, 1H), 5.68-6.00 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 2.57-2.76 (m, 6H), 1.83-2.27 (m, 2H). LC-MS : m/z 532 $(M+H)^+$.

6-(6-(Trifluorometil)piridin-2-il)-N^2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-N^4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



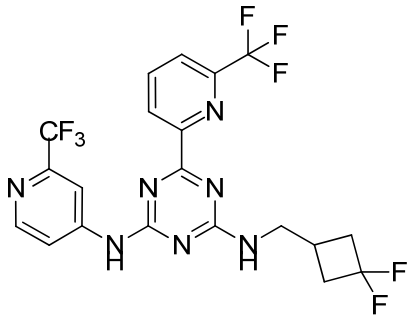
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 - 8.59 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16- 8.07 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.75 - 7.50 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 3H) .LCMS: m/z 498 $(M+H)^+$.

N^2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



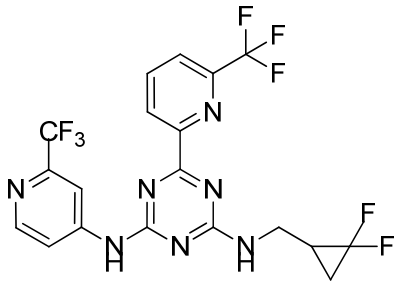
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.75 - 8.71 (m, 2H), 8.61 - 8.57 (m, 2H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 8.21 – 7.83 (m, 2H), 4.41 - 4.24 (m, 2H). LCMS: m/z 484 $(M+H)^+$.

N^2-((3,3-difluorociclobutil)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



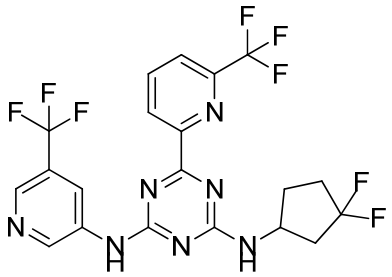
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 – 8.41 (m, 3H), 7.96 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 5.95 - 5.58 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 2.77 – 2.13 (m, 5H). LCMS: m/z 506 $(M+H)^+$.

N^2-((2,2-difluorociclopropil)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



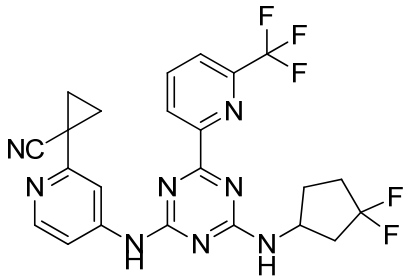
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 - 10.69 (m, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 2H), 8.58 - 8.55 (m, 2H), 8.34 - 8.30 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 3.61 - 3.43 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.67 - 1.32 (m, 2H). LCMS: m/z 492 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



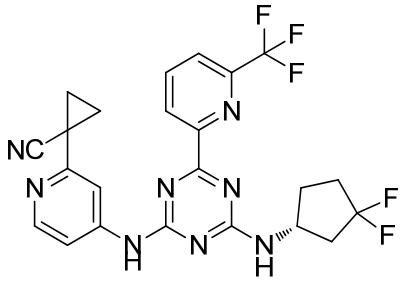
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.83 – 8.73 (m, 1H), 8.64 – 8.55 (m, 2H), 8.09 – 8.03 (m, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 6.00 – 5.88 (m, 1H), 4.80 – 4.55 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.05 (m, 4H), 1.94 – 1.82 (m, 1H). LC-MS: m/z 506 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((3,3-Difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



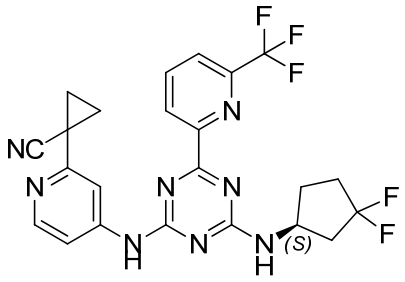
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 2H), 8.29 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.06 – 4.61 (m, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 1H), 2.43 – 1.36 (m, 1H), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 3H), 1.72 (m, 2H). LC-MS: m/z 503 $(M+H)^+$

(R)-1-(4-((4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.77 – 8.59 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.36 – 8.20 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.86 – 4.47 (m, 1H), 2.75 – 2.57 (m, 1H), 2.29 – 2.06 (m, 4H), 1.97 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 2H). LC-MS: m/z 503 $(M+H)^+$.

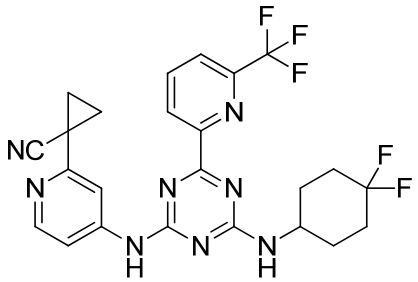
(S)-1-(4-((4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.79 – 8.60 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.38 – 8.19 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.80 – 4.54 (m, 1H), 2.75

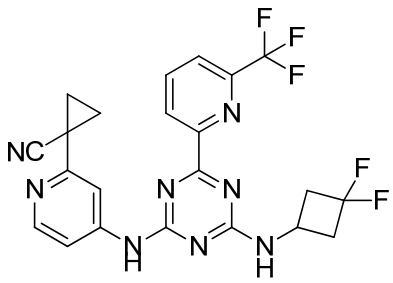
– 2.55 (m, 1H), 2.37 – 2.06 (m, 4H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 4H). LC-MS: m/z 503 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((4,4-Difluorociclohexil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 – 8.65 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.65 (m,1H), 4.29 (s, 1H), 2.12 (m, 6H), 1.89-1.91 (m, 2H), 1.82 – 1.63 (m, 4H). LC-MS: m/z 517 $(M+H)^+$.

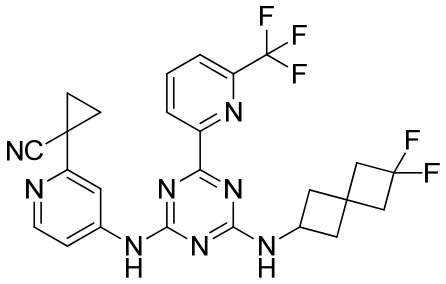
1-(4-((4-((3,3-Difluorociclobutil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (brs, 1H), 8.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.78 – 8.56 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 – 8.24

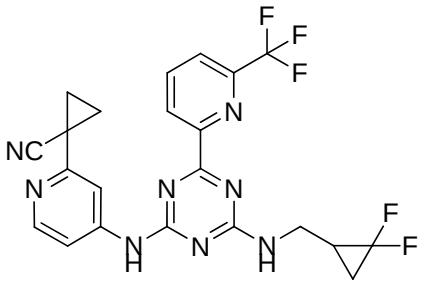
(m, 2H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.13 – 2.97 (m, 2H), 2.71 – 2.56 (m, 2H), 1.83 – 1.59 (m, 4H). LC-MS: m/z 489 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((6,6-Difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



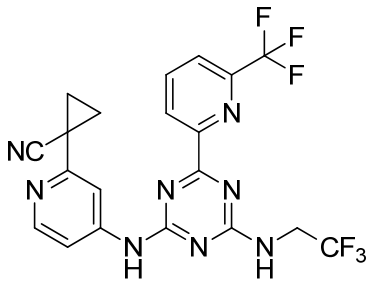
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 - 8.53 (m, 2H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 5.94 - 5.66 (m, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 6H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.74 - 1.71 (m, 2H) .LCMS: m/z 529 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-(((2,2-Difluorociclopropil)metil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



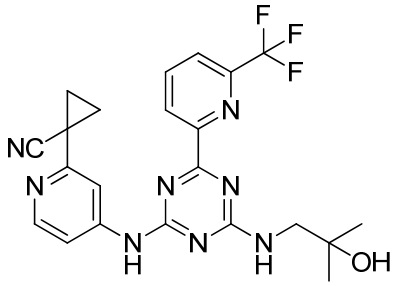
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (m, 2H), 8.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52 (m, 2H). LC-MS: m/z489 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((2,2,2-Trifluoroetil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



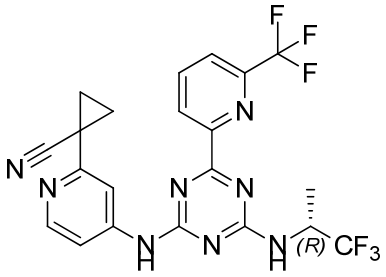
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93-8.42 (m, 2H), 8.34-8.29 (m, 1H), 8.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.03-7.58 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.34-6.03 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 1.74 (s, 4H). LC-MS: m/z 481.2 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((2-Hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



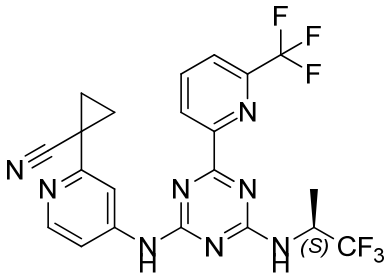
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 – 8.44 (m, 2H), 8.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.14 (m, 1H), 3.79 – 3.55 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.73 – 1.69 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). LC-MS: m/z 471 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



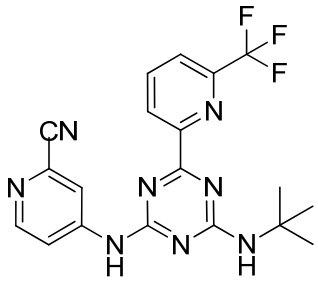
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (m, 2H), 8.36 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.81 (m, 4H), 1.50 (m, *J* = 8.5 Hz, 3H). LC-MS: m/z495 $(M+H)^+$.

(S)-1-(4-((4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



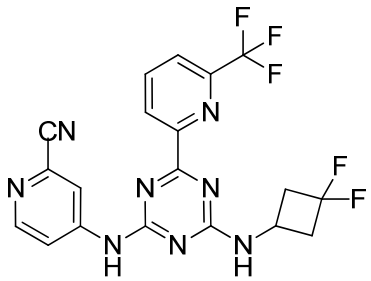
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.66 (m, *J* = 8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (m, 1H),7.52 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 1.8 (m, 4H), 1.62 (m, 3H). LC-MS: m/z 495 $(M+H)^+$.

4-((4-(Terc-butilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)picolinonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 – 8.41 (m, 3H), 8.12 – 8.00 (m, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 1H), 5.80 – 5.20 (m, 1H), 1.58 (m, 9H). LCMS: m/z 415 $(M+H)^+$.

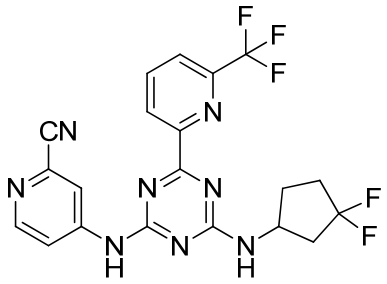
4-((4-((3,3-Difluorociclobutil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)picolinonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.97 – 8.52 (m, 4H), 8.38 – 8.25 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.01

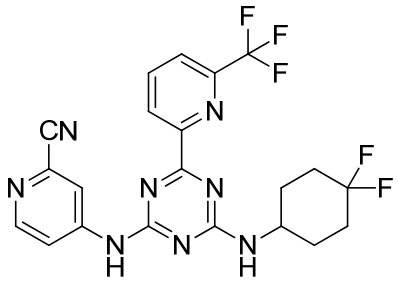
– 7.80 (m, 1H), 4.56 – 4.24 (m, 1H), 3.17 – 2.95 (m, 2H), 2.80 – 2.60 (m, 2H). LCMS: m/z 449 $(M+H)^+$.

4-((4-((3,3-Difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)picolinonitrilo



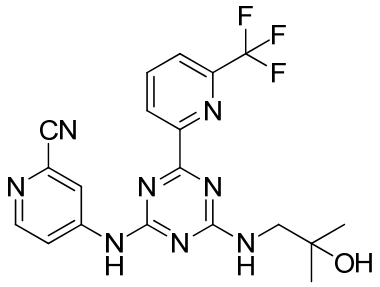
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07-8.66 (m, 4H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53-7.68 (m, 1H), 5.85-6.03 (m, 1H), 4.58-4.79 (m, 1H), 2.66-2.75 (m, 1H), 1.95-2.47 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 1H). LC-MS: m/z 463 $(M+H)^+$.

4-((4-((4,4-Difluorociclohexil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)picolinonitrilo



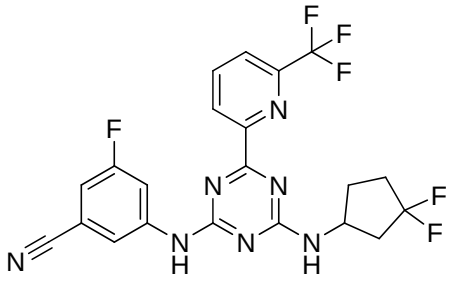
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72-10.76 (m, 1H), 7.93-8.72 (m, 5H), 4.03-4.23 (m, 1H), 1.94-2.16 (m, 6H), 1.64-1.73 (m, 2H). LC-MS: m/z 477 $(M+H)^+$.

4-((4-((2-Hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)picolinonitrilo



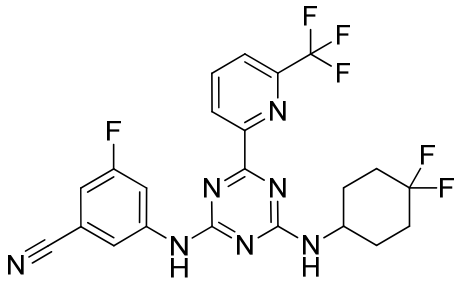
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 – 8.50 (m, 2H), 8.43 – 8.36 (m, 1H), 8.22 – 8.02 (m, 2H), 7.85 (m,1H), 7.60 (s, 1H), 6.32 – 6.23 (m, 1H), 3.74 – 3.58 (m, 2H), 1.37 (s, 6H). LCMS: m/z 431 $(M+H)^+$.

3-((4-((3,3-Difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-5-fluorobenzonitrilo



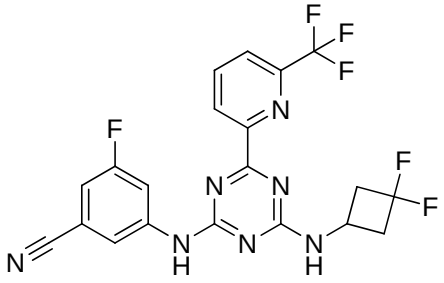
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 – 8.55 (m, 1H), 8.16 – 7.74 (m, 5H), 7.08 – 7.02 (m, 1H),5.97 – 5.71 (m, 1H), 4.79 – 4.55 (m, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 1H), 2.41 – 2.14 (m, 4H), 2.01 (s, 1H). LCMS: m/z 480 $(M+H)^+$.

3-((4-((4,4-Difluorociclohexil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-5-fluorobenzonitrilo



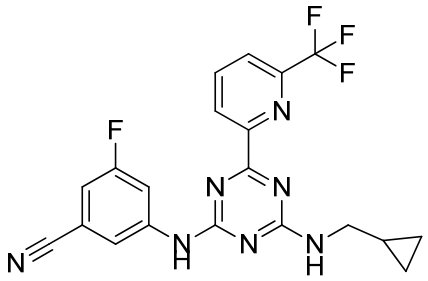
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 – 8.54 (m, 1H), 8.08 – 8.07 (m, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 4H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 5.76 – 5.48 (m, 1H), 4.22 – 4.04 (m, 1H), 2.21 – 2.18 (m, 4H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 2H). LCMS: m/z 494 $(M+H)^+$.

3-((4-((3,3-Difluorociclobutil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-5-fluorobenzonitrilo



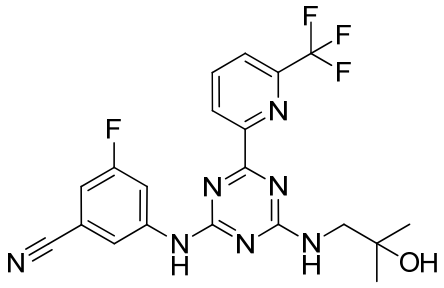
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.81 – 8.67 (m, 1H), 8.55 (d, *J* = 8Hz, 1H), 8.24 – 8.09 (m, 3H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 4.45 – 4.28 (m, 2H), 3.05 – 3.01 (m, 2H), 2.77 (d, *J* = 8Hz, 2H). LCMS: m/z 466 $(M+H)^+$.

3-((4-((Ciclopropilmetil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-5-fluorobenzonitrilo



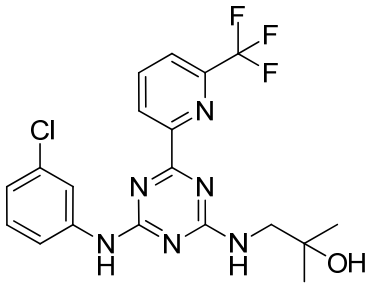
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 – 8.49 (m, 1H), 8.01 – 7.97 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 5.83 - 5.62 (m, 1H), 3.43 -3.30 (m, 2H), 1.07(d, *J* = 4Hz, 1H), 0.57 - 0.52 (m, 2H), 0.29 - 0.24 (m, 2H). LCMS: m/z 430 $(M+H)^+$.

3-Fluoro-5-((4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)benzonitrilo



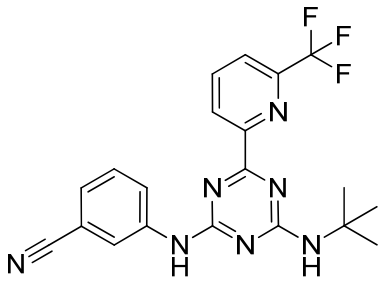
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.24 (m, 5H), 7.43 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H). LCMS: m/z 448 $(M+H)^+$.

1-((4-((3-Clorofenil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol



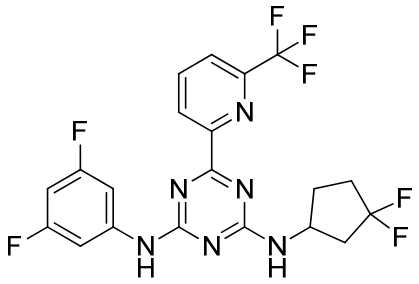
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (m 1H), 8.67 – 8.52 (m, 1H), 8.40 – 8.20 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.75 – 4.40 (m, 1H), 3.44 (m 2H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). LCMS: m/z 439 $(M+H)^+$.

3-((4-(Terc-butilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)benzonitrilo



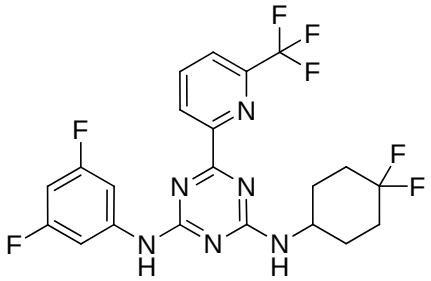
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 – 10.20 (m, 1H), 9.50 – 9.25 (m, 1H), 8.36 – 7.96 (m, 4H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 1.47 (s, 9H). LCMS: m/z 414 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



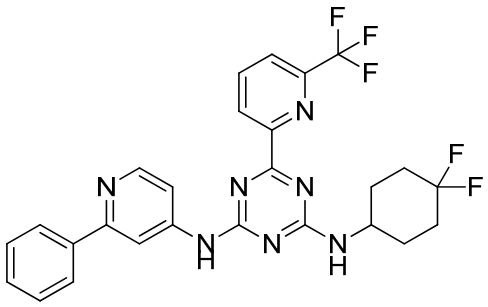
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (m, 1H), 8.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 6.56 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.83 – 4.53 (m, 1H), 2.79 – 2.60 (m, 1H), 2.46 – 2.06 (m, 4H), 1.95 – 1.81 (m, 1H). LC–MS: m/z 473 $(M+H)^+$.

N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



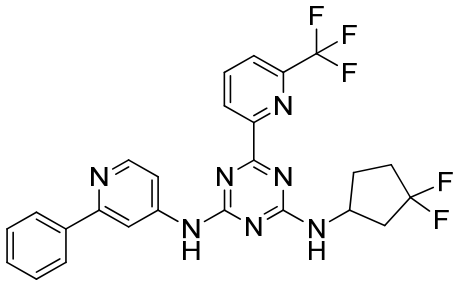
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.67-5.34 (m, 1H), 4.14-3.96 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 4H), 2.00-1.74 (m, 5H). LC-MS: m/z 487.2 $(M+H)^+$.

N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(2-fenilpiridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



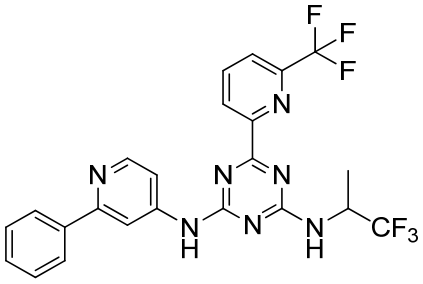
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59-8.58 (m, 2H), 8.30 (s,1H), 8.08-7.81 (m, 5H), 7.50-7.42 (m,4H), 5.87-5.85 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 2.15-1.68 (m, 8H). LC-MS: m/z 528 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(2-fenilpiridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



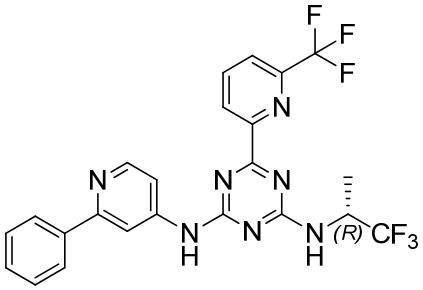
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (m, 2H), 8.31 – 7.69 (m, 6H), 7.69 – 7.40 (m, 4H), 5.87 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 1H). LC-MS: m/z 514 $(M+H)^+$.

N^2-(2-fenilpiridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



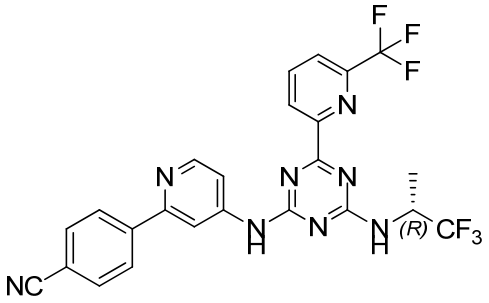
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (m, 2H), 8.04 (m, 6H), 7.62 – 7.30 (m, 5H), 5.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 506 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(2-fenilpiridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



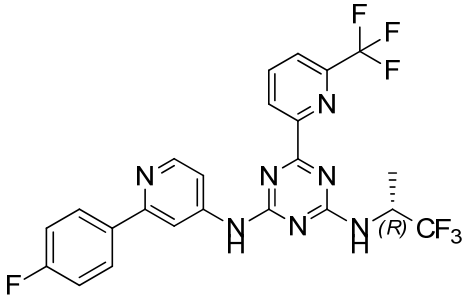
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 – 8.58 (m, 2H), 8.14 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.34 (m, 5H), 5.69 (m, 1H), 5.22 – 4.92 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: m/z 506 $(M+H)^+$.

(R)-4-(4-((4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)benzonitrilo



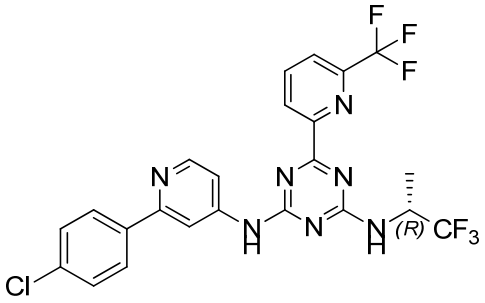
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87-8.53 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.96-7.76 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 5.86-5.67 (m, 1H), 5.18-4.91 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 3H). LC-MS: m/z 531 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



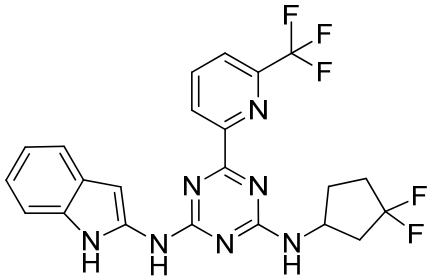
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.13-7.64 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.83-6.64 (m, 1H), 6.16-4.96 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 524.1 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(2-(4-clorofenil)piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



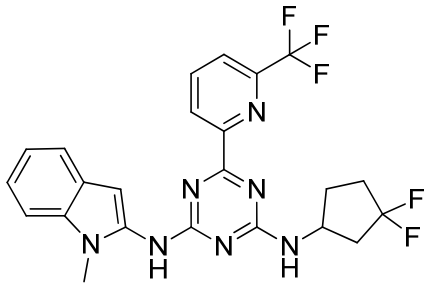
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 8.31 – 8.05 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.10 – 5.91 (m, 1H), 5.22 – 4.91 (m, 1H),1.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H). LC-MS: m/z 540 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(1H-indol-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



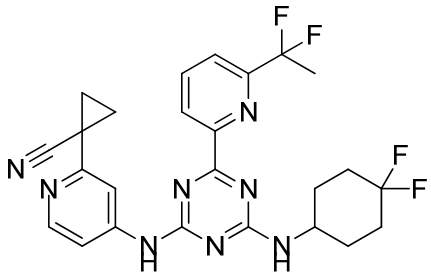
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 8.82 – 8.55 (m, 1H), 8.16 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 4.98 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.97 (m, 1H). LC-MS: m/z 476 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



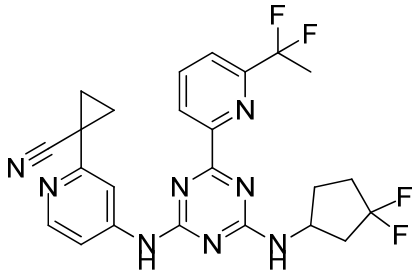
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (m, 4H), 5.57 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.94 – 2.06 (m, 7H). LCMS: m/z 490 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((4,4-difluorociclohexil)amino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



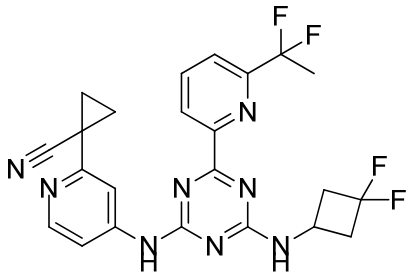
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (m, 2H), 8.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.15 (m, 9H), 1.85 (m, 2H), 1.23 (m, 1H). LC-MS: m/z513 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((3,3-Difluorociclopentil)amino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



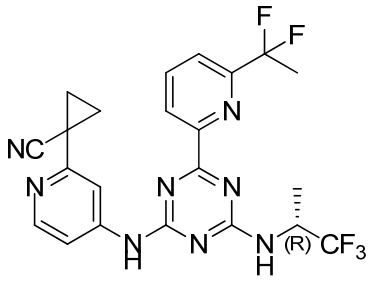
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30(d, *J* = 4Hz, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.52 - 7.10 (m, 2H), 5.93 - 5.60 (m, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 5H),1.89 - 1.85 (m, 3H), 1.72 (m, 3H). LCMS: m/z 499 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((3,3-Difluorociclobutil)amino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



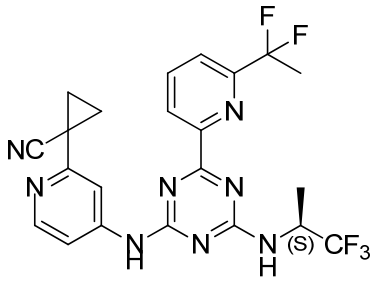
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.43 (m, 1H), 8.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.12 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 1.43 (m, 4H). LC-MS: m/z485 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 – 8.52 (m, 1H), 8.46 – 8.45 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.32 – 8.25 (m, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.69 – 7.50 (m, 1H), 7.21 – 7.00 (m, 1H), 5.83 – 5.56 (m, 1H), 5.18 – 5.07 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 3H), 1.87 – 1.85 (m, 2H), 1.73 – 1.71 (m, 2H), 1.50 – 1.46 (m, 3H) .LCMS: m/z 491 $(M+H)^+$.

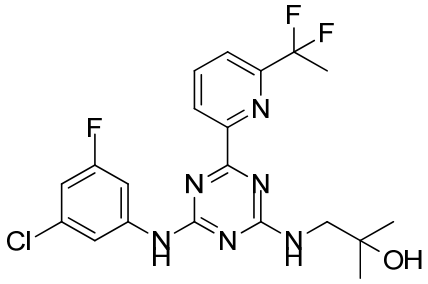
(S)-1-(4-((4-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 – 8.52 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 – 8.32 (d, *J* = 4 Hz, 1H) 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 – 7.22 (d, *J* = 16 Hz, 1H),

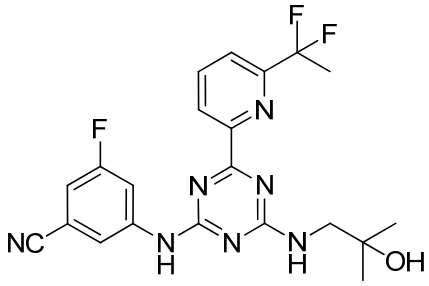
5.85 - 5.59 (m, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 3H), 1.88 - 1.85 (m, 4H), 1.51 - 1.48 (m, 3H). LCMS: m/z 491 $(M+H)^+$.

1-((4-((3-Cloro-5-fluorofenil)amino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 1.17 (m, *J* = 7.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z453 $(M+H)^+$.

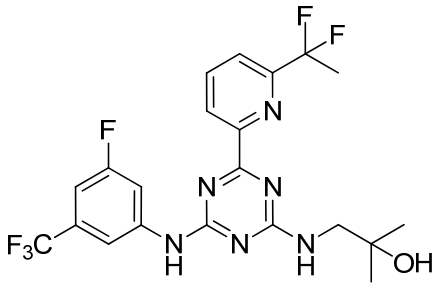
3-((4-(6-(1,1-Difluoroetil)piridin-2-il)-6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-5-fluorobenzonitrilo



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.40-8.42 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.74-7.99 (m, 5H), 7.03 (m, 1H), 6.16-6.25 (m, 1H), 3.49-3.64

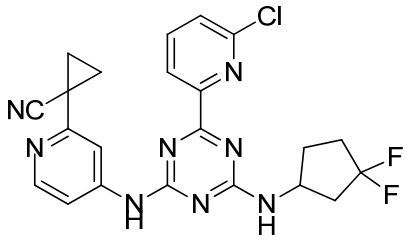
(m, 2H), 2.05-2.21 (m, 3H), 1.33 (s, 6H); LC-MS : m/z 444 $(M+H)^+$.

1-((4-(6-(1,1-Difluoroetil)piridin-2-il)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (bs, 1H), 7.57-7.96 (m, 5H), 6.99-7.03 (m, 1H), 6.16-6.28 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 2H), 2.00-2.21 (m, 3H), 2.07-2.22 (m, 3H), 1.28 (s, 6H). LC-MS: m/z 487 $(M+H)^+$.

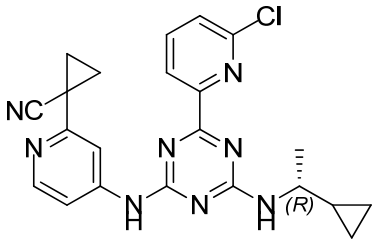
1-(4-((4-(6-Cloropiridin-2-il)-6-((3,3-difluorociclopentil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 1H), 8.30 (d, *J* = 4 Hz,1H), 7.86 - 7.72 (m, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.27- 6.99 (m, 1H), 5.96 - 5.71 (m, 1H), 4.96 - 4.88

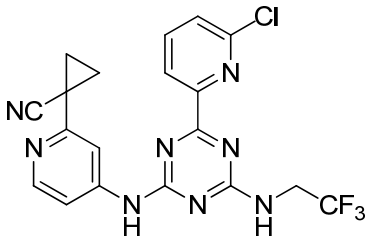
(m, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.43 - 2.07 (m, 4H), 1.89 - 1.79 (m, 3H), 1.75 - 1.72 (m, 2H). LCMS: m/z 469 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-(6-cloropiridin-2-il)-6-((1-ciclopropiletil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 2H), 8.23 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 5.79 - 5.50 (m, 1H), 3.70 - 3.67 (m, 1H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 4H), 0.93 - 0.78 (m, 1H), 0.48 - 0.33 (m, 4H). LCMS: m/z 433 $(M+H)^+$.

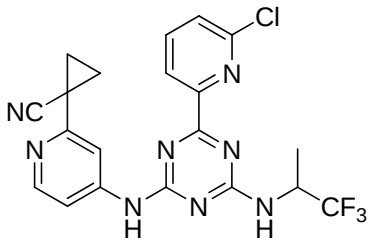
1-(4-((4-(6-Cloropiridin-2-il)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 - 8.42 (m, 2H), 8.33 - 8.29 (m, 1H), 7.88 - 7.50 (m, 3H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.19

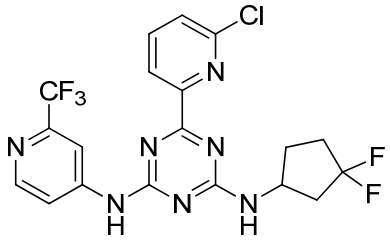
- 5.99 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 4H) .LCMS: m/z 447 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-(6-Cloropiridin-2-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



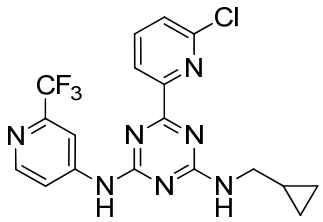
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 - 8.43 (m, 2H), 8.32 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.50 (m, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 5.85 - 5.57 (m, 1H), 5.30 - 5.07 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.50 - 1.46 (m, 3H). LCMS: m/z 461 $(M+H)^+$.

6-(6-Cloropiridin-2-il)-N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



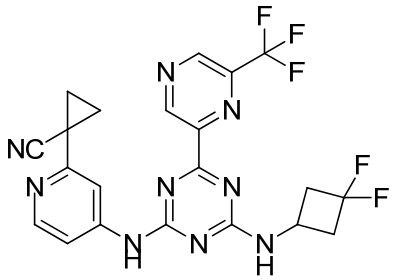
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 - 8.53 (m, 2H), 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.13 - 7.78 (m, 2H), 7.68 - 7.27 (m, 2H), 5.95 - 5.61 (m, 1H), 4.79 - 4.60 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 1H). LCMS: m/z 472 $(M+H)^+$.

6-(6-Cloropiridin-2-il)-N2-(ciclopropilmetil)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



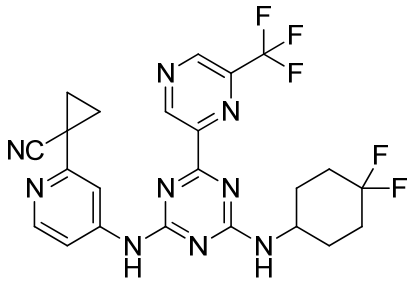
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 - 8.57 (m, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 1H), 8.36 - 8.19 (m, 1H), 7.86 - 7.68 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8Hz, 2H), 5.96 - 5.65 (m, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 8Hz, 1H), 0.63 - 0.60 (m, 2H), 0.35 - 0.30 (m, 2H). LCMS: m/z 422 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((3,3-Difluorociclobutil)amino)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



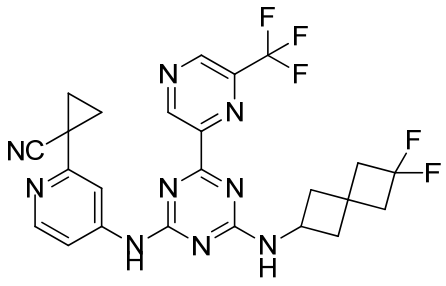
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49 - 8.31 (m, 2H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.16 - 5.98 (m, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 1H), 3.22 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 4H). LCMS: m/z 490 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((4,4-Difluorociclohexil)amino)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 (d, *J* = 4Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 5.79 - 5.58 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 4H), 1.90 - 1.72 (m, 8H). LCMS: m/z 518 $(M+H)^+$.

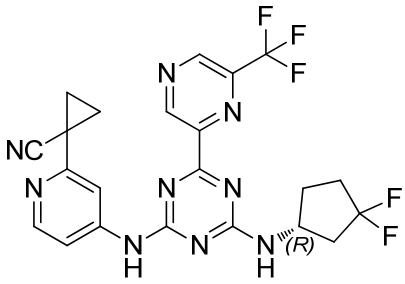
1-(4-((4-((6,6-Difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)amino)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 9.84 - 9.75 (m, 1H), 9.39 (d, *J* = 8Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 8Hz, 1H), 8.41 - 8.21 (m, 2H), 7.83 - 7.56 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 8Hz, 1H),

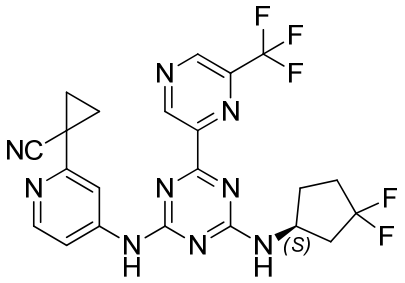
2.71 - 2.57 (m, 6H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 4H). LCMS: m/z 530 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 9.87 - 9.77 (m, 1H), 9.39 (d, *J* = 4Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 4Hz, 1H), 8.42 - 8.32 (m, 2H), 7.82 - 7.57 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 2.67 – 1.69 (m, 10H). LCMS: m/z 504 $(M+H)^+$.

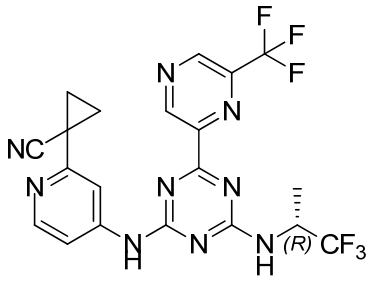
(S)-1-(4-((4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 9.12 (s, 1H),8.61 - 8.44 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.00 (s,

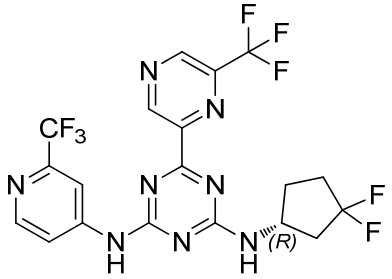
1H), 5.97 - 5.75 (m, 1H), 4.94 - 4.75 (m, 1H), 2.75 – 1.73 (m, 10H). LCMS: m/z 504 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.90 - 9.84 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 2H), 7.52 - 7.15 (m, 2H), 5.86 - 5.60 (m, 1H), 5.14 – 4.80 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 8Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.50 - 1.57 (m, 3H). LCMS: m/z 496 $(M+H)^+$.

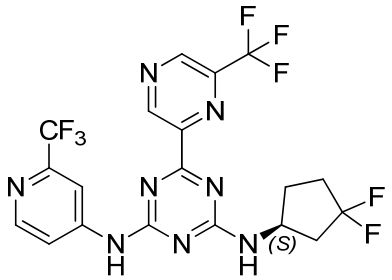
(R)-N^2-(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (m 1H), 9.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.81 – 8.14 (m, 2H), 8.07 – 7.37 (m, 2H), 6.30 –

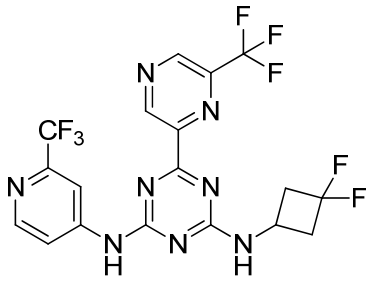
5.59 (m, 1H), 4.82 – 4.62 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.57 – 2.09 (m, 4H), 2.01 – 1.84 (m, 1H). LC-MS: m/z 507 $(M+H)^+$.

(S)-N^2-(3,3-difluorociclopentil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (m, 1H), 9.14 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.74 – 8.08 (m, 2H), 8.06 – 7.29 (m, 2H), 6.22 – 5.58 (m, 1H), 4.85 – 4.50 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.52 – 2.09 (m, 4H), 2.01 – 1.82 (m, 1H). LC-MS: m/z 507 $(M+H)^+$.

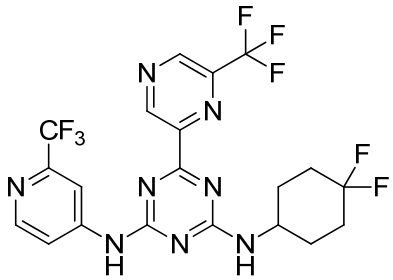
N^2-(3,3-difluorociclobutil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 9.14 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.80 – 8.19 (m, 2H), 7.99 – 7.41 (m,

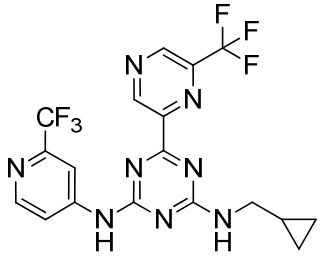
2H), 6.31 – 5.71 (m, 1H), 4.70 – 4.39 (m, 1H), 3.29 – 3.06 (m, 2H), 2.88 – 2.47 (m, 2H). LC-MS: m/z 493 $(M+H)^+$.

N^2-(4,4-difluorociclohexil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 9.14 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.59-8.20 (m, 1H), 5.83-5.49 (m, 1H), 4.25-4.11 (m, 1H), 2.33 – 1.71 (m, 6H). LC-MS: m/z 521 $(M+H)^+$.

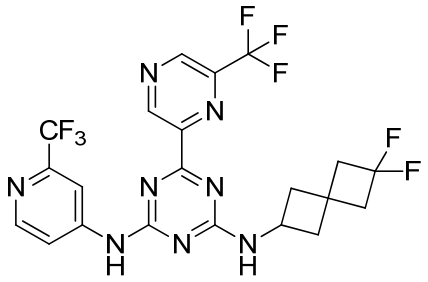
N^2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 82 (s, 4H), 9.20 (s, 4H), 8.73 (s, 3H), 8.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.45-3.30 (m, 8H), 1.29 – 1.16

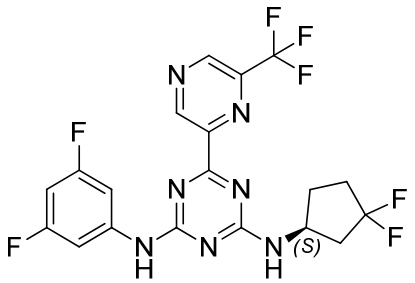
(m, 5H), 0.57 (m 8H), 0.39 – 0.30 (m, 8H). LC-MS: m/z 457 $(M+H)^+$.

N^2-(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



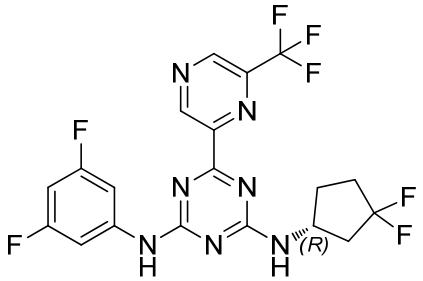
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 9.22 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.93 – 8.35 (m, 2H), 8.14 – 7.72 (m, 2H), 4.77 – 4.35 (m, 1H), 2.67 (m, 6H), 2.43 – 2.15 (m, 2H). LC-MS: m/z 533 $(M+H)^+$.

(S)-N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



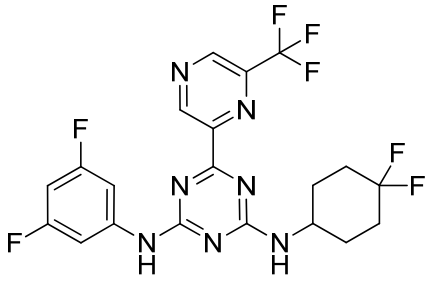
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (m, 1H), 9.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.27 (m, 3H), 6.73 – 6.44 (m, 1H), 5.98 – 5.48 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.81 – 2.59 (m, 1H), 2.50 – 2.02 (m, 4H), 1.97 – 1.78 (m, 1H). LC-MS: m/z 474 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



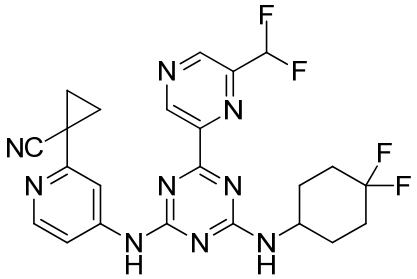
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (m, 1H), 9.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.27 (m, 3H), 6.73 – 6.44 (m, 1H), 5.98 – 5.48 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.81 – 2.59 (m, 1H), 2.50 – 2.02 (m, 4H), 1.97 – 1.78 (m, 1H). LC-MS: m/z 474 $(M+H)^+$.

N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



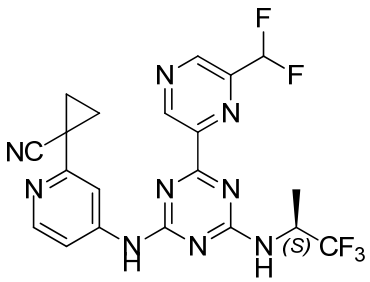
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.39 (m, 3H), 6.58 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.76 – 5.39 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 2H). LC-MS: m/z 488 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((4,4-Difluorociclohexil)amino)-6-(6-(difluorometil)pirazin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



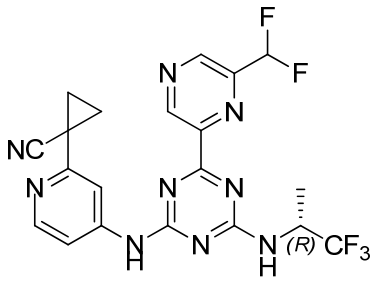
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.73 (m, 4H). LC-MS: m/z 500 $(M+H)^+$.

(S)-1-(4-((4-(6-(difluorometil)pirazin-2-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



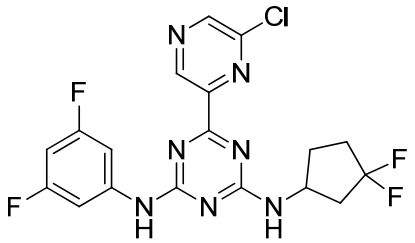
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.88 (m, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 1.89 (m, *J* = 4.5 Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). LC-MS: m/z478 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-(6-(difluorometil)pirazin-2-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



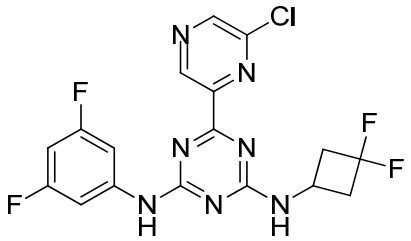
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (m, 1H), 9.12 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 8.34 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.85 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.51 (m, *J* = 7.7 Hz, 3H). LC-MS: m/z478 $(M+H)^+$.

6-(6-Cloropirazin-2-il)-N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



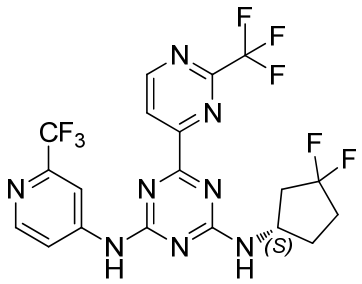
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.51 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.64 – 7.11 (m, 3H), 6.57 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.95 – 5.50 (m, 1H), 4.86 – 4.50 (m, 1H), 2.85 – 1.80 (m, 6H). LC-MS: m/z 440 $(M+H)^+$.

6-(6-Cloropirazin-2-il)-N^2-(3,3-difluorociclobutil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



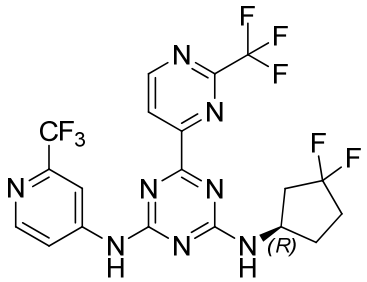
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 - 9.49 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.61 - 6.56 (m, 1H), 6.01 – 5.74 (m, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.16 – 2.55 (m, 2H). LCMS: m/z 426 $(M+H)^+$.

(S)-N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



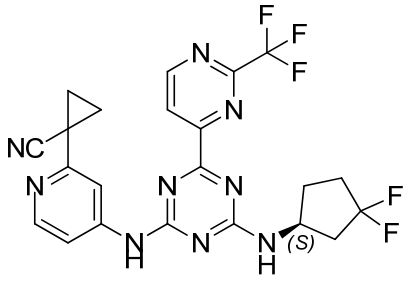
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.68 – 7.76 (m, 4H), 7.72 – 7.45 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.86 – 1.84 (m, 6H). LCMS: m/z 507 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



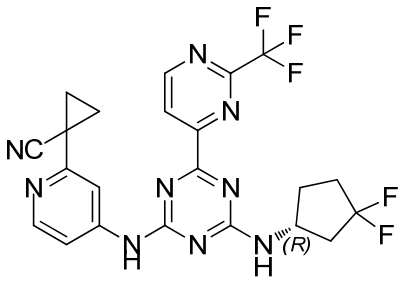
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 - 9.15 (m, 1H), 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.53 - 8.51 (m, 1H), 8.48 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.17 - 7.80 (m, 1H) 7.72 - 7.48 (m, 1H), 6.02 - 5.71 (m, 1H), 4.80 - 4.61 (m, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 4H), 1.95 - 1.88 (m, 1H). LCMS: m/z 507 $(M+H)^+$.

(S)-1-(4-((4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



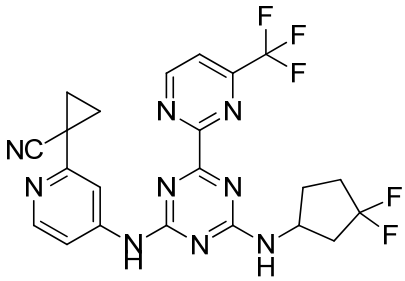
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 8.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.32 (m, 4H), 1.83 (m, 5H). LC-MS: m/z504 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



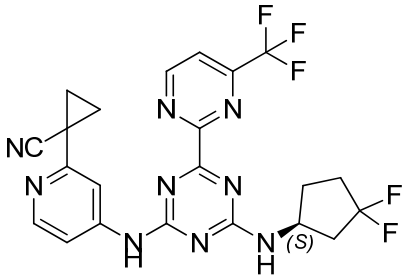
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.78 (m, 5H). LC-MS: m/z504 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((3,3-Difluorociclopentil)amino)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



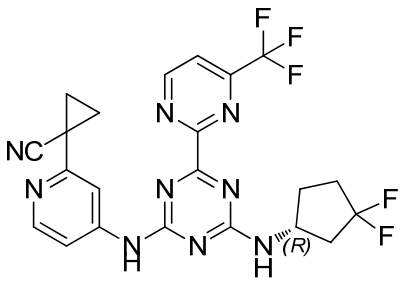
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.85 – 2.69 (m, 1H), 2.53 – 2.05 (m, 5H), 1.92 – 1.68 (m, 5H). LCMS: m/z 504 $(M+H)^+$.

(S)-1-(4-((4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



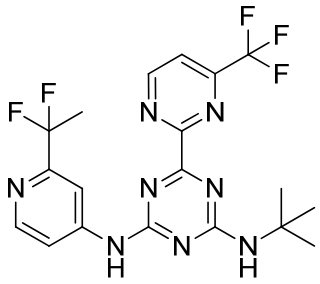
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 14.2 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 2.89 – 2.69 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.34 – 2.07 (m, 3H), 1.94 – 1.72 (m, 5H). LCMS: m/z 504 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



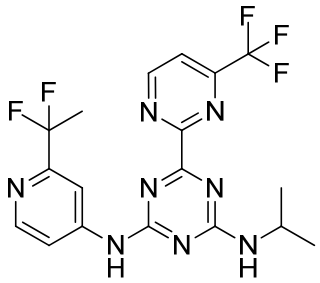
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 20.2, 12.7 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.56 – 2.41 (m, 1H), 2.32 – 2.05 (m, 3H), 1.95 – 1.69 (m, 5H). LCMS: m/z 504 $(M+H)^+$.

N^2-(terc-butil)-N^4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



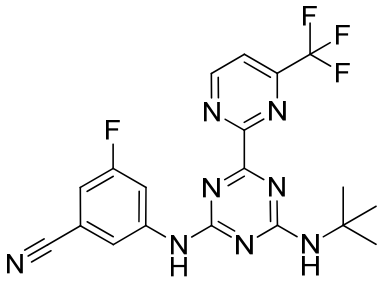
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.04 (d, *J* = 18.6 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H). LCMS: m/z 455 $(M+H)^+$.

N^2-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-N^4-isopropil-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



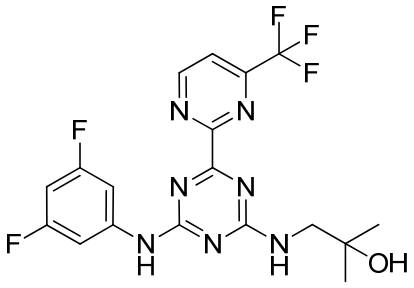
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.04 (m, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H). LCMS: m/z 441 $(M+H)^+$.

3-((4-(Terc-butilamino)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-5-fluorobenzonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 – 10.20 (m, 1H), 9.50 – 9.25 (m, 1H), 8.36 – 7.96 (m, 4H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 1.47 (s, 9H). LCMS: m/z 433 $(M+1)^+$.

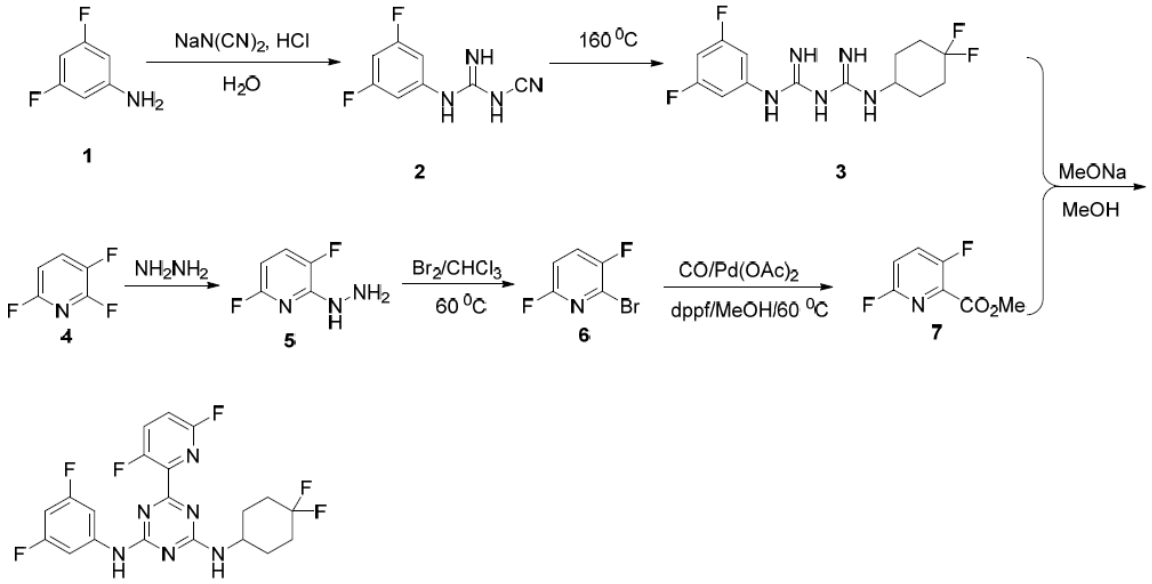
1-((4-((3,5-Difluorofenil)amino)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 – 10.20 (m, 1H), 9.50 – 9.27 (m, 1H), 8.37 – 7.94 (m, 2H), 7.80 – 7.50 (m, 2H), 6.98 – 6.71 (m, 1H), 4.75 – 4.48 (m, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 2H), 1.14 (s, 6H). LCMS: m/z 442 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33. Preparación de Compuestos de Triazina Aromáticos-Alifáticos. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 33** general, descrito a continuación.

Esquema 33



Paso 1: Preparación de N^1-(3,5-difluorofenil)-N^3-nitrilo-guanidina. A una solución de $NaN(CN)_2$ (4.1 g, 46.5 mmol) en agua (34 mL) a 80°C se agregó una solución de 3,5-difluoroanilina (3 g, 23.2 mmol) en una mezcla de disolventes de agua y HCl conc. (2M, 2 mL). La mezcla de reacción luego se agitó a 90°C durante 16 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a. y se aplacó mediante $NaHCO_3$ ac. sat. y el pH se ajustó hasta 7-8. La mezcla se filtró y la torta del filtro se recogió y se secó para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 197 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de N^1-(3,5-difluorofenil)-N^5-(4,4-difluorociclohexil)-guanidina. Una mezcla de N^1-(3,5-difluorofenil)-N^3-nitrilo-guanidina (300 mg, 1.53 mmol) y 4,4-difluorociclohexanamina clorhidrato (262 mg, 1.53 mmol) se mezcló bien y luego se agitó a 160°C durante 1hr. La

mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a. y luego se trituró con una mezcla de disolventes de EtOAc y PE. El sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 332 $(M+H)^+$.

Paso 3: Preparación de 3,6-difluoro-2-hidrazinilpiridina. A una mezcla enfriada con hielo de 2,3,6-trifluoropiridina (1.0 g, 7.5 mmol) en etanol (10 mL) se agregó hidrato de hidrazina (0.75 g, 15.0 mmol). La mezcla de reacción se entibió hasta alcanzar t.a. y luego se calentó hasta alcanzar reflujo durante 2 hr. Después de enfriar hasta alcanzar t.a., la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,6-difluoro-2-hidrazinilpiridina. LC-MS: m/z 146 $(M+H)^+$.

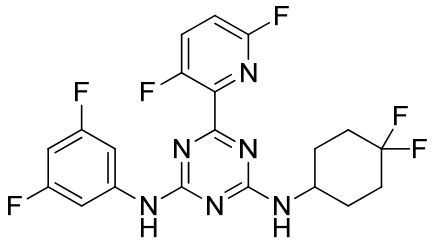
Paso 4: Preparación de 2-bromo-3,6-difluoropiridina. A una solución agitada de 3,6-difluoro-2-hidrazinilpiridina (1.1 g, 7.0 mmol) en cloroformo (20 mL) a t.a. se agregó por goteo bromo (1.8 g, 11.2 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a 60°C durante 1.5 hr. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a., luego se aplacó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales

para proporcionar 2-bromo-3,6-difluoropiridina. LC-MS: m/z 194 $(M+H)^+$.

Paso 5: Preparación de metil 3,6-difluoropicolinato. A una solución de 2-bromo-3,6-difluoropiridina (0.8 g, 4.1 mmol) en MeOH (10 mL) se agregaron dppf (0.3 g, 0.56 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.1 g, 0. 45 mmol) y Et_3N (1.6 mL, 8.2 mmol). La suspensión se desgasificó y se llenó nuevamente con atmósfera de CO tres veces. La mezcla luego se agitó en atmósfera de CO (60 psi) a 70°C durante 12 hr. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc (150 mL). El sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar metil 3,6-difluoropicolinato. LC-MS: m/z 174 $(M+H)^+$.

Paso 6: Preparación de N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(3,6 -difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una suspensión de N^1-(3,5-difluorofenil)-N^5-(4,4-difluorociclohexil)-guanidina (191 mg, 0.58 mmol) y metil 3,6-difluoropicolinato (100 mg, 0.58 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó NaOMe (94 mg, 1.73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para

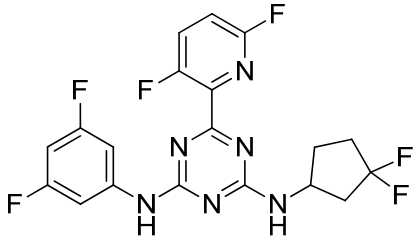
proporcionar N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (td, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.17 (m, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 1H), 6.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.67 – 5.37 (m, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 2.03 – 1.87 (m, 2H), 1.73 – 1.70 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H). LC-MS: m/z 455 $(M+H)^+$.

El procedimiento descrito en el Ejemplo 33 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

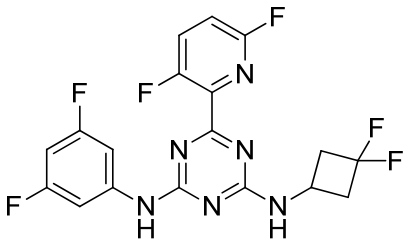
Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 – 7.62 (m, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.8,

3.9, 2.7 Hz, 1H), 6.55 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.94 – 5.29 (m, 1H), 4.76 – 4.48 (m, 1H), 2.90 – 1.72 (m, 6H). LC-MS: m/z 441 $(M+H)^+$.

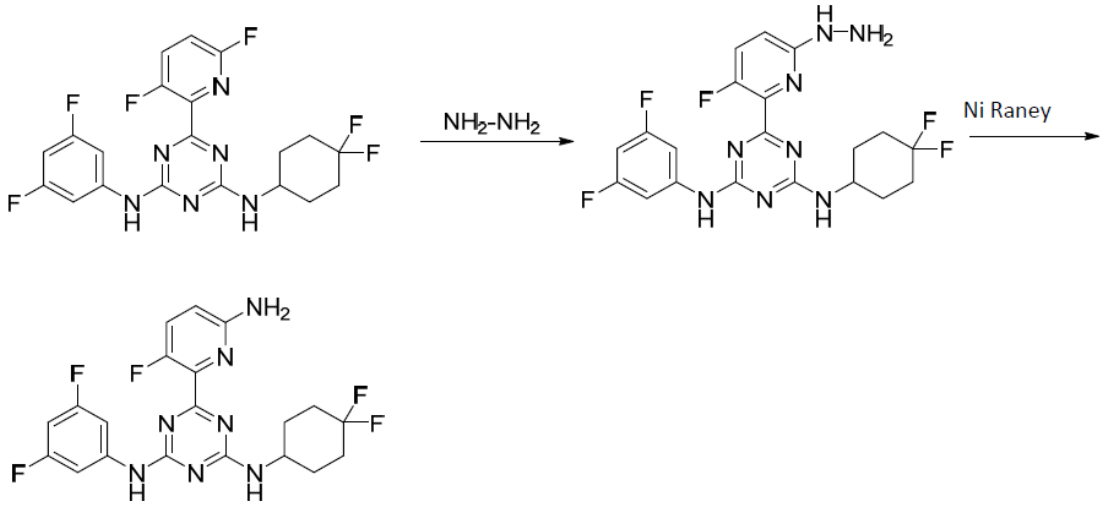
Compuesto N^2-(3,3-difluorociclobutil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



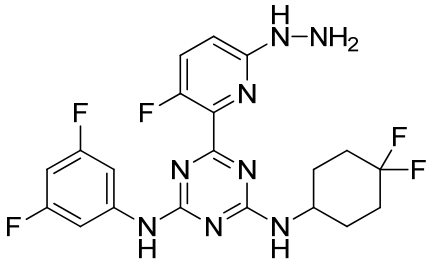
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (m, 1H), 7.58 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 6.73 – 6.30 (m, 1H), 6.18 – 5.37 (m, 1H), 4.63 – 4.31 (m, 1H), 3.40 – 2.93 (m, 2H), 2.88 – 2.19 (m, 2H). LC-MS: m/z 427 $(M+H)^+$.

Ejemplo 34. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 34** general, descrito a continuación.

Esquema 34



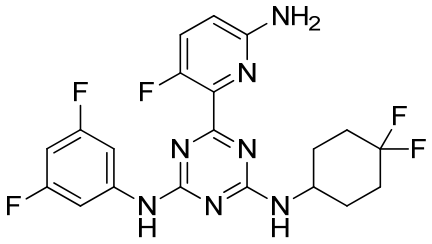
Paso 1: Preparación de N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(3-fluoro-6-hidrazinilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (225 mg, 0.49 mmol) en THF (20 mL) se agregó hidrato de hidrazina (150 mg, 3.0 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a 60°C durante 2.5 hr. Después de enfriar hasta alcanzar t.a., la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado.



LC-MS: m/z 467 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(3-fluoro-6-hidrazinilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (46 mg, 0.1 mmol) en metanol (5.0 mL) se agregó Ni Raney (100 mg). La mezcla se agitó a t.a. En atmósfera de H_2 durante toda la

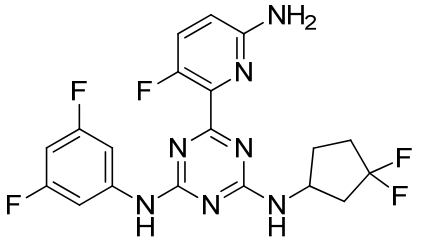
noche. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar 6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-N^2-(4,4-difluorociclohexil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.63-6.54 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.26-4.05 (m, 1H), 1.73-2.21 (m, 8H). LC-MS: m/z 452 $(M+H)^+$.

El procedimiento descrito en el Ejemplo 34 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

Compuesto 6-(6-Amino-3-fluoropiridin-2-il)-N2-(3,3-difluorociclopentil)-N4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

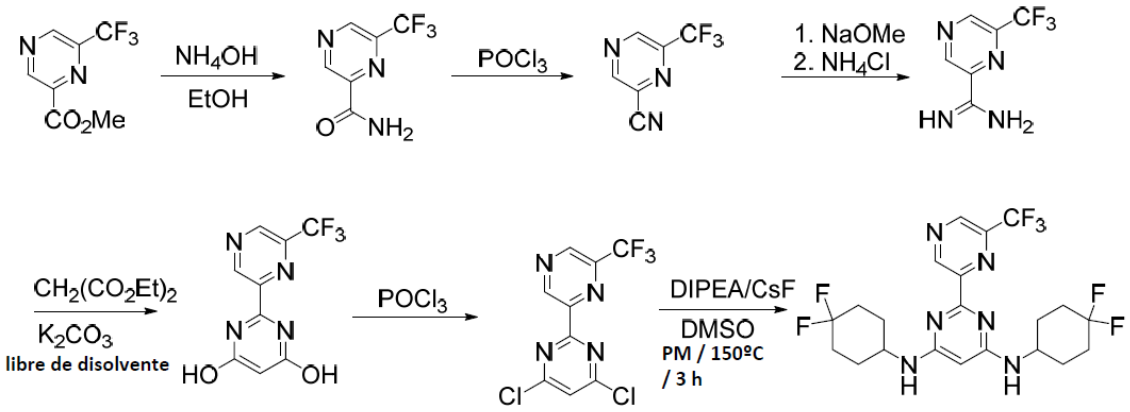


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.36 (m, 3H), 6.96-6.95 (m, 1H), 6.59-6.53 (m, 1H), 4.89-4.51 (m, 2H), 2.66-2.60 (m,

1H), 2.35-2.11 (m, 4H), 1.92-1.58 (m, 2H). LCMS: m/z 438 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35: Preparación de N^4,N^6-bis(4,4-difluorociclohexil)-2-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)pirimidina-4,6-diamina

Esquema 35



Paso A: 6-(Trifluorometil)pirazina-2-carboxamida. A una solución de metil 6-(trifluorometil)pirazina-2-carboxilato (15 g, 72.8 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó NH_4OH (6 mL, 156 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4hr, luego se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con H_2O (10 mL) y luego se filtró para proporcionar 6-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida. LC-MS: m/z 192 $(M+H)^+$.

Paso B:6-(Trifluorometil)pirazina-2-carbonitrilo. Una mezcla de 6-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida (10 g, 52 mmol) en $POCl_3$ (80 mL) se agitó a 100°Cdurante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar t.a. y se

concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre DCM y agua helada. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar 6-(trifluorometil)pirazina-2-carbonitrilo. LC-MS: m/z 174 $(M+H)^+$.

Paso C: 6-(Trifluorometil)pirazina-2-carboximidamida clorhidrato. A una solución de 6-(trifluorometil)pirazina-2-carbonitrilo (3.4 g, 15 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó una solución de metal de sodio (35 mg, 1.5 mmol) en MeOH. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 12 hr, con posterior adición de NH_4Cl (1.5 g, 30 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 3 hr, luego se enfrió hasta alcanzar t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOH (10 mL) y se agitó a reflujo durante 0.5 hr. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a. y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(trifluorometil)pirazina-2-carboximidamida clorhidrato. LC-MS: m/z 191 $(M+H)^+$.

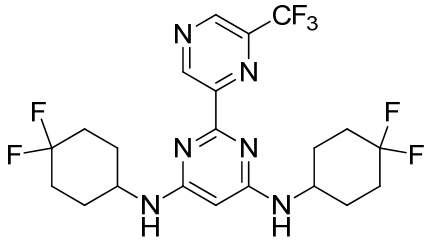
Paso D: 2-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)pirimidina-4,6(1H,5H)-diona. A una mezcla de 6-(trifluorometil)pirazina-2-carboximidamida clorhidrato (1.6 g, 7.0 mmol) en dietil malonato (3.2 g, 21.2 mmol) se agregó carbonato de potasio (3.0 g, 21.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C

durante 8 hr. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a. y se trituró con éter de petróleo. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con éter de petróleo y luego se trató con MeOH para formar una suspensión. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)pirimidina-4,6-(1H,5H)-diona. LC-MS: m/z 259 $(M+H)^+$.

Paso E: 4,6-Dicloro-2-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)pirimidina. Una mezcla de 2-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)pirimidina-4,6(1H, 5H)-diona (1.4 g, 5.4 mmol) en $POCl_3$ (10 mL) se agitó a 100°C durante toda la noche y luego se enfrió hasta alcanzar t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 20/1 a 10/1) para proporcionar 4,6-dicloro-2-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)pirimidina. LC-MS: m/z 295 $(M+H)^+$.

Paso F: N^4,N^6-bis (4,4-difluorociclohexil)-2-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)pirimidina-4,6-diamina. A una mezcla de 4,6-dicloro-2-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)pirimidina (100 mg, 0.34 mmol), CsF (103 mg, 0.68 mmol) y 4,4-difluorociclohexanamina clorhidrato (116 mg, 0.68 mmol) en DMSO (1 mL) se agregó DIPEA (220 mg, 0.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 hr bajo nitrógeno y luego se agitó a 150°C durante 6 hr bajo irradiación de

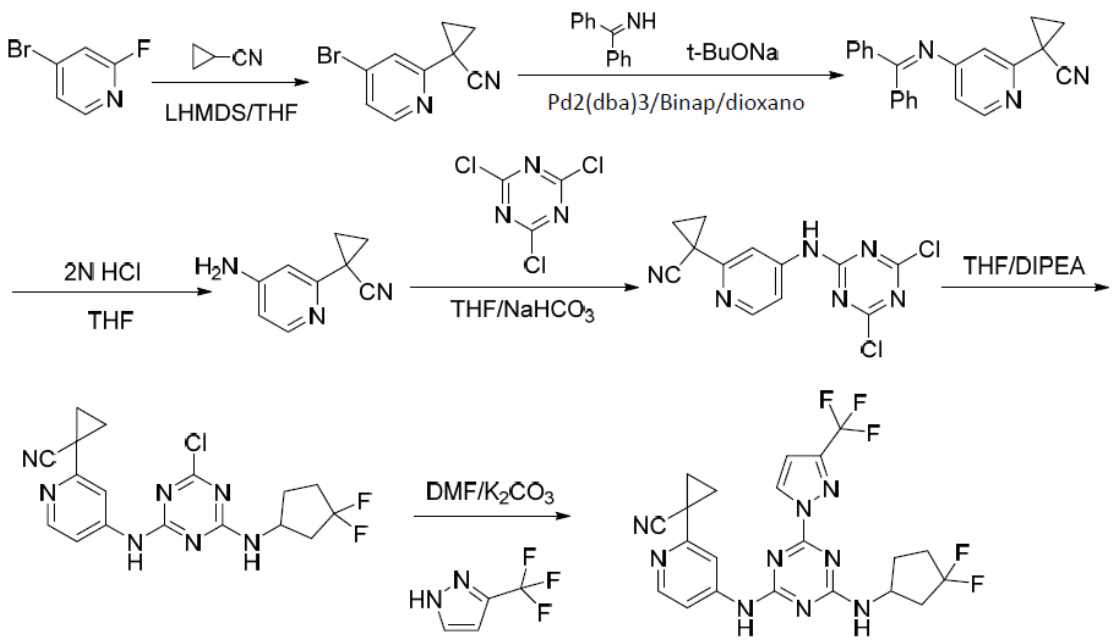
microondas. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar t.a., se aplacó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar N^4,N^6-bis (4,4-difluorociclohexil)-2-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)pirimidina-4,6-diamina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.95 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 8H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 4H). LC-MS: m/z 493 $(M+H)^+$.

Ejemplo 36. Preparación de Compuestos de Triazina Aromáticos-Alifáticos. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 36** general, descrito a continuación.

Esquema 36



Paso 1: Preparación de 1-(4-bromopiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo. A una solución de 4-bromo-2-fluoropiridina (30 g, 170.47 mmol) y ciclopropano carbonitrilo (22.9 g, 340.94 mmol) en THF (400 mL) por debajo de -10°C se agregó lentamente por goteo LiHMDS (1.2 mmol/L, 284 mL). La mezcla de reacción luego se agitó a t.a. durante 12 hr. La mezcla resultante se enfrió hasta alcanzar 0°C, luego se aplacó con salmuera (200 mL). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (3x200 mL). Las capas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 223 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 1-(4-(difenilmetilenoamino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo.

A una solución de 1-(4-bromopiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (30 g, 134.48 mmol) y difenil metanimina (29.3 g, 161.38 mmol) en dioxano (150 mL) se agregaron t-BuONa (19.4 g, 201.73 mmol), Binap (5.0 g, 8.1 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (2.5 g, 2.69 mmol). La mezcla se calentó hasta alcanzar 100°C durante 1 hr en atmósfera de N_2, luego se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 324 $(M+H)^+$.

Paso 3: Preparación de 1-(4-aminopiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo. Una mezcla de 1-(4-(difenilmetilenoamino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (42.1 g bruto, 130 mmol) y THF/ HCl ac. (2N) (200 mL, V:V=2:1) se agitó a t.a. durante 1 hr y se concentró a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con PE (3 x 100 mL), luego se ajustó hasta alcanzar pH 8-9 con Na_2CO_3 sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 8.04-8.05 (d, *J* = 4Hz, 1H), 6.95-6.96 (d, *J* = 4Hz), 6.37-6.39 (m, 1H), 4.23 (br, 2H), 1.17-1.80 (m, 2H), 1.61-1.63 (m, 2H). LC-MS: m/z 160 $(M+H)^+$.

Paso 4: Preparación de 1-(4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-ilamino)piridin-2-il)ciclopropano carbonitrilo. A una

solución de 1-(4-aminopiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (2.5 g, 15.7 mmol), 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (3.5 g, 18.8 mmol) en THF (40 mL) se agregó $NaHCO_3$ (2.64 g, 31.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche y luego se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 307 $(M+H)^+$.

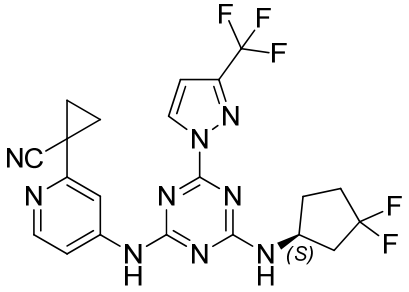
Paso 5: Preparación de 1-(4-(4-cloro-6-(3,3-difluorociclopentilamino)-1,3,5-triazin-2-ilo amino) piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo. A una solución de 1-(4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-ilamino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (0.75 g, 2.44 mmol) y 3,3-difluorociclopentanamina clorhidrato (0.39 g, 2.44 mmol) en THF (10 mL) a 0°C se agregó lentamente por goteo DIPEA (0.63 g, 4.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 8hr y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (20 mL) y solución de HCl (10 %p, 3 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 392 $(M+H)^+$.

Paso 6: Preparación de 1-(4-(4-(3,3-difluorociclopentilamino)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo. A una solución de 1-(4-(4-cloro-6-(3,3-difluorociclopentilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (0.6 g, 1.53 mmol) en DMF (600 mL) se agregaron 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (0.2 g, 1.53 mmol) y K_2CO_3 (0.42 g, 3.06 mmol). La mezcla se agitó a 35°C durante toda la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL), luego se lavó secuencialmente con solución ac. de LiCl al 10% (2 x 5 mL), solución de HCl al 5% (2 x 5 mL) y $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 5 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 – 8.21 (m, 3H), 7.75 – 7.43 (m, 1H), 7.17 – 6.88 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.05 – 5.76 (m, 1H), 5.12 – 4.41 (m, 1H), 2.86 – 2.61 (m, 1H), 2.57 – 2.00 (m, 4H), 1.97 – 1.78 (m, 3H), 1.76 – 1.68 (m, 2H). LC-MS: m/z 492 $(M+H)^+$.

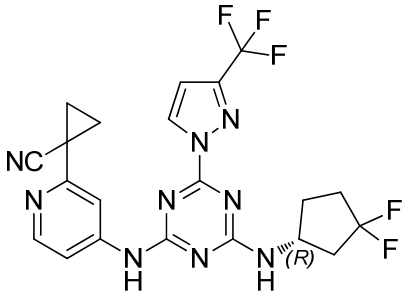
El procedimiento descrito en el Ejemplo 36 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

Compuesto (S)-1-(4-(4-(3,3-Difluorociclopentilamino)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo.



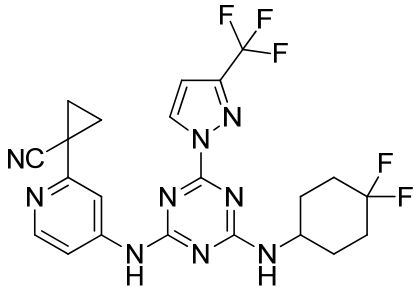
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51-8.64 (m, 2H), 8.30-8.32 (m, 1H), 7.70-7.87 (m, 1H), 7.96-7.14 (m, 1H), 6.66-6.75 (m, 1H), 5.86-6.07 (m, 1H), 4.64-4.93 (m, 1H), 2.44-2.76 (m, 1H), 2.04-2.30 (m, 4H), 1.72-1.94 (m, 5H). LC-MS: m/z 492 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-1-(4-(4-(3,3-Difluorociclopentilamino)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo.



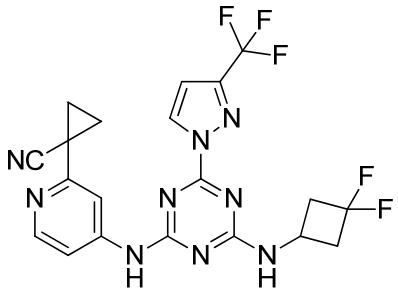
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (m, 2H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.31 (m, 4H), 1.76 (m, 5H). LC-MS: m/z492 $(M+H)^+$.

Compuesto 1-(4-((4-((4,4-Difluorociclohexil)amino)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



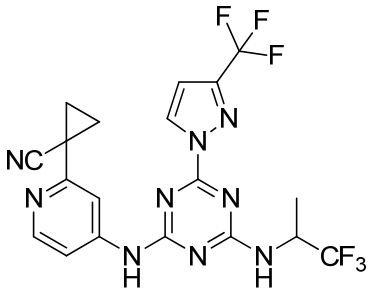
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 – 8.11 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.17 – 6.97 (m, 1H), 6.76 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.14 (m, 6H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 4H). LCMS: m/z 506 $(M+H)^+$.

Compuesto 1-(4-((4-((3,3-Difluorociclobutil)amino)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



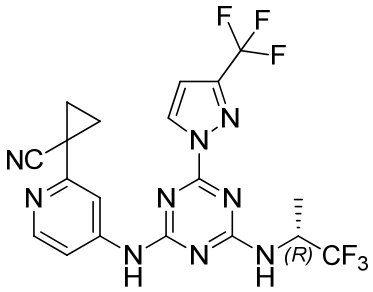
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.78 – 8.50 (M, 2H), 8.32 (m, 1H), 7.86 – 7.56 (m, 1H), 7.13 – 6.98 (M, 1H), 6.74 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.85 – 4.42 (M, 1H), 3.28 – 3.05 (m, 2H), 2.83 – 2.47 (m, 2H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H). LCMS: m/z 478 $(M+H)^+$.

Compuesto 1-(4-((4-(3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



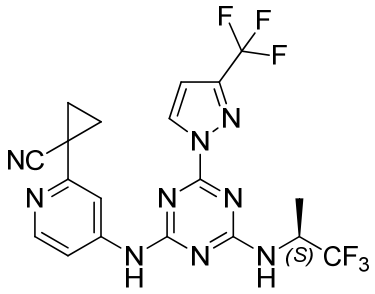
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 – 8.27 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.76 – 1.72 (m, 2H), 1.49 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H). LCMS: m/z 484 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-1-(4-((4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



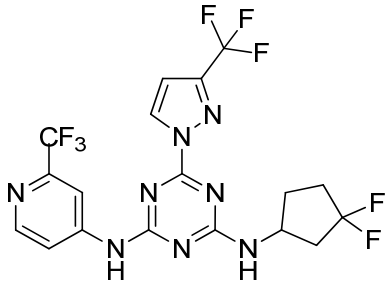
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.49 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H). LCMS: m/z 484 $(M+H)^+$.

Compuesto (S)-1-(4-((4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



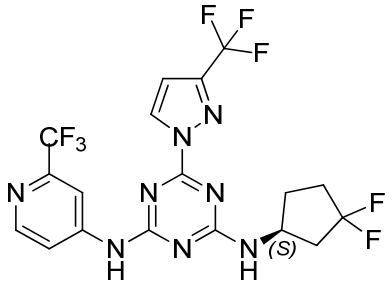
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.34 – 4.85 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 3H). LCMS: m/z 484 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



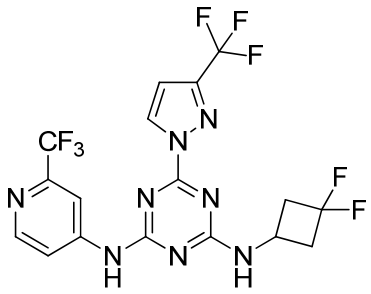
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (m, 3H), 8.01 – 7.37 (m, 2H), 6.76 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.92 (m, 1H), 4.79 – 4.53 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.47 – 2.09 (m, 4H), 1.93 – 1.86 (m, 1H). LCMS: m/z 495 $(M+H)^+$.

Compuesto (S)-N^2-(3,3-difluorociclopentil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



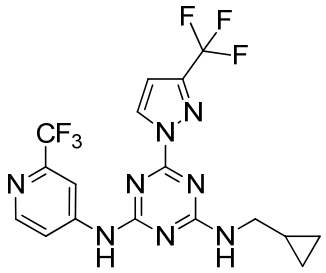
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 – 8.55 (m, 2H), 8.48 – 8.11 (m, 1H), 7.75 – 7.41 (m, 2H), 6.77 – 6.75 (m, 1H), 5.97 – 5.73 (m, 1H), 4.71 – 4.61 (m, 1H), 2.74 – 2.61 (m, 1H), 2.42 – 2.36 (m, 2H), 2.30 – 2.16 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 1H). LCMS: m/z 495 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclobutil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



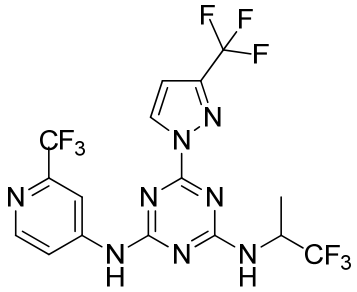
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 – 8.62 (m, 1H), 8.51 – 7.67 (m, 3H), 6.84 – 6.834 (m, 1H), 4.51 – 4.29 (m, 1H), 3.09 – 3.02 (m, 2H), 2.68 – 2.64 (m, 2H). LCMS: m/z 481 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(ciclopropilmetil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



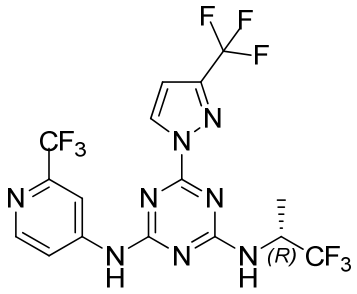
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 – 8.36 (m, 3H), 8.27 – 7.44 (m, 2H), 7.01 – 6.54 (m, 1H), 6.17 – 5.80 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 1.35 – 1.01 (m, 1H), 0.75 – 0.56 (m, 2H), 0.43 – 0.24 (m, 2H). LC-MS: m/z 445 $(M+H)^+$.

Compuesto 6-(3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N^2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-N^4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



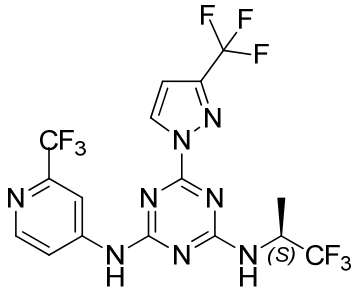
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 – 8.08 (m, 3H), 7.68 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 1.52 (dd, *J* = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: m/z 487 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N^2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-N^4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



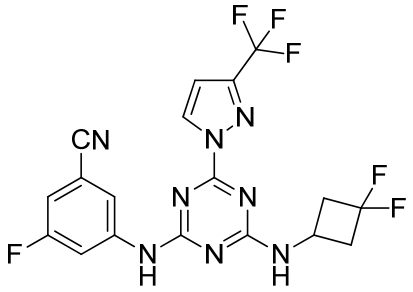
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 – 8.48 (m, 2H), 8.46 – 7.74 (m, 2H), 7.72 – 7.34 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.08 – 5.53 (m, 1H), 5.11 – 4.77 (m, 1H), 1.52 (m, 3H). LC-MS: m/z 487 $(M+H)^+$.

Compuesto (S)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N^2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-N^4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



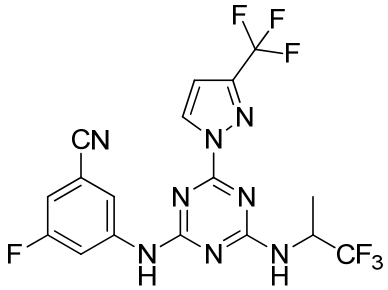
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.56 (d, *J* = 4 Hz, 1H) ,8.37 (m, 1H), 8.08 - 7.81 (m, 1H), 7.70 - 7.44 (m, 1H), 6.76 - 6.68 (m, 1H), 5.97 - 5.78 (m, 1H), 5.05 - 4.82 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 3H) .LCMS: m/z 487 $(M+H)^+$.

Compuesto 3-((4-((3,3-Difluorociclobutil)amino)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-5-fluorobenzonitrilo



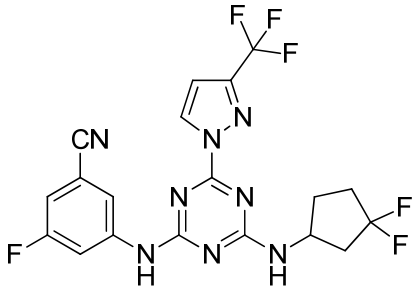
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 -8.54 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.69 (s, 1H) 7.60 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.76 - 6.74 (m, 1H), 6.01 - 5.94 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.80 - 2.54 (m, 2H). LCMS: m/z 455 $(M+H)^+$.

Compuesto 3-Fluoro-5-((4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)benzonitrilo



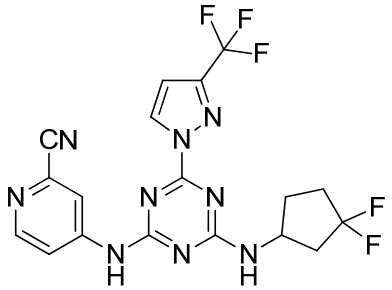
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 - 8.53 (m, 1H), 7.99 - 7.62 (m, 3H),7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.90 - 5.82 (m, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 3H). LCMS: m/z 461 $(M+H)^+$.

Compuesto 3-((4-((3,3-Difluorociclopentil)amino)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-5-fluorobenzonitrilo



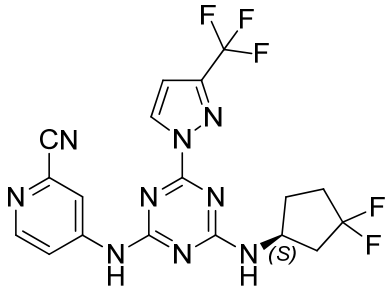
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 – 8.55 (m, 1H), 7.83 – 7.66 (m, 3H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 6.77 – 6.75 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 4 Hz, 1H),6.21 – 5.79 (m, 1H), 5.56 – 4.69 (m, 1H), 2.74–2.50 (m, 1H),2.40–2.15 (m, 4H), 1.94 – 1.89 (m, 1H). LCMS: m/z 469 $(M+H)^+$.

Compuesto 4-((4-((3,3-Difluorociclopentil)amino)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)picolinonitrilo



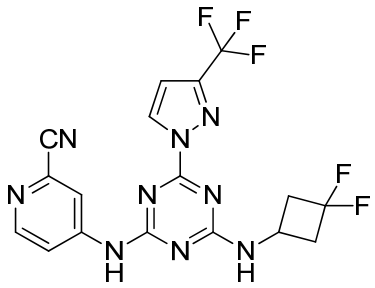
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 – 8.31 (m, 4H), 7.83 – 7.51 (m, 1H), 6.76 – 6.67 (m, 1H), 6.24 – 6.19 (m, 1H), 4.70 – 4.55 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.45 – 2.13 (m, 4H), 1.98 – 1.91 (m, 1H). LCMS: m/z 452 $(M+H)^+$.

Compuesto (S)-4-((4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)picolinonitrilo



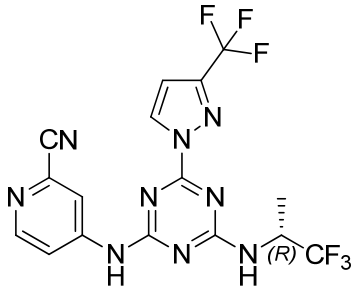
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.70 - 8.66 (m, 1H), 8.58 - 8.42 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.36 - 2.08 (m, 4H), 1.91 - 1.80 (m, 1H) .LCMS: m/z 452 $(M+H)^+$.

Compuesto 4-((4-((3,3-Difluorociclobutil)amino)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)picolinonitrilo



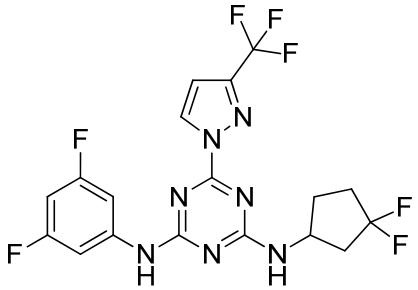
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H), 8.28 - 7.58 (m, 4H), 7.09 - 7.14 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 2.29 - 1.88 (m, 4H). LCMS: m/z 438 $(M+H)^+$.

Compuesto (R)-4-((4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)picolinonitrilo



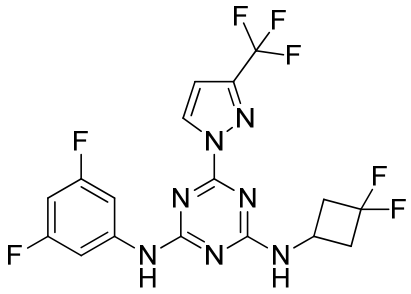
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.61 – 8.57 (m, 1H), 8.45 – 8.32 (m, 1H), 8.14 – 7.84 (m, 1H), 7.78 – 7.48 (m, 1H), 6.78 – 6.68 (m, 1H), 6.05 – 5.96 (m, 1H), 5.26 – 4.70 (m, 1H),1.57 – 1.51 (m, 3H). LCMS: m/z 444 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



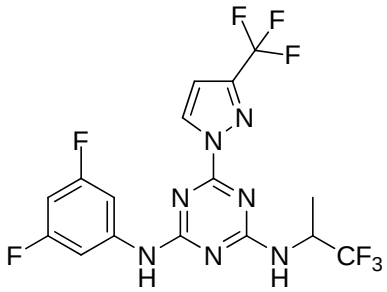
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 – 8.51 (m, 1H), 7.65 – 7.40 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.78 – 6.69 (m, 1H), 6.64 – 6.50 (m, 1H), 5.95 – 5.70 (m, 1H), 4.74 – 4.51 (m, 1H), 2.78 – 2.58 (m, 1H), 2.44 – 2.06 (m, 4H), 1.87 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H). LC–MS: m/z 462 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclobutil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



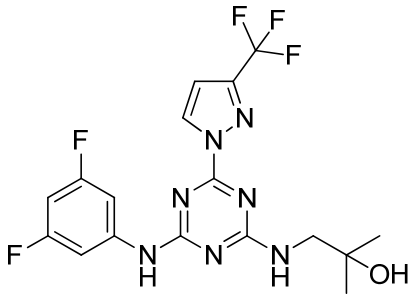
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 – 8.40 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.73 (dd, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 6.61 – 6.43 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.29 – 3.02 (m, 2H), 2.85 – 2.38 (m, 2H). LC-MS: m/z 448 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N^4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 – 8.51 (m, 1H), 7.78 – 7.35 (m, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.65 – 6.52 (m, 1H), 5.85 – 5.62 (m, 1H), 5.06 – 4.80 (m, 1H), 1.48 (m, 3H). LC-MS: m/z 454 $(M+H)^+$.

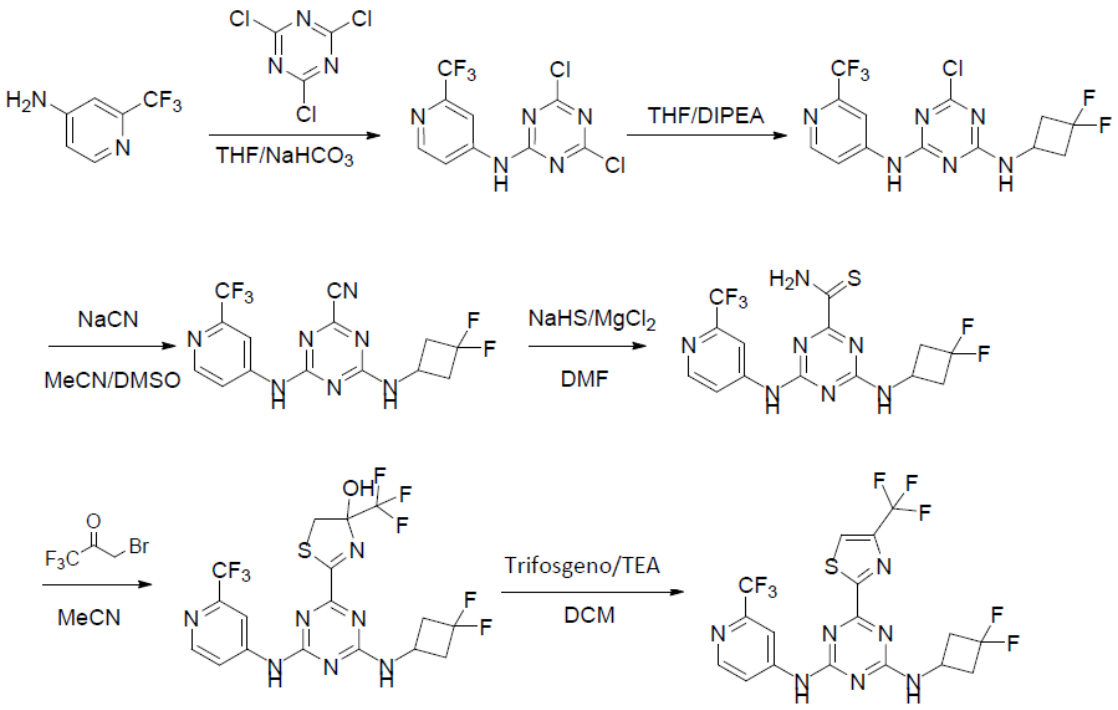
Compuesto 1-((4-((3,5-Difluorofenil)amino)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 6.28 - 6.08 (m, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 2.46 - 1.49 (m, 6H), 1.24 (m,1H). LCMS: m/z 430 $(M+H)^+$.

Ejemplo 37. Preparación de Compuestos de Triazina Aromáticos-Alifáticos de Fórmula Ic. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 37** general, descrito a continuación.

Esquema 37



Paso 1: Preparación de 4,6-dicloro-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina. A una solución de 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (3 g, 18.7 mmol) y 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (3.6 g, 19.5 mmol) en THF (40 mL) se agregó $NaHCO_3$ (3.1 g,37.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 hr y se filtró. El filtrado se concentró y purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 310 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 6-cloro-N^2-(3,3-difluorociclobutil)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de 4,6-dicloro-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (4 g,

12.9 mmol) y 3,3-difluorociclobutanamina clorhidrato (1.9 g, 13.5 mmol) en THF (40 mL) se agregó DIPEA (4.8 g, 37.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 hr y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (200 mL) y HCl ac. (10%p, 50 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.

LC-MS: m/z 381 $(M+H)^+$.

Paso 3: Preparación de 4-(3,3-difluorociclobutilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazina-2-carbonitrilo. A una solución de 6-cloro-N^2-(3,3-difluorociclobutil)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (2.2 g, 5.77 mmol) en MeCN (30 mL) y DMSO (10 mL) a t.a. se agregó NaCN (2.9 g, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante toda la noche y luego se dividió entre EtOAc (50 mL) y H_2O (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 372 $(M+H)^+$.

Paso 4: Preparación de 4-(3,3-difluorociclobutilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazina-2-

carbotioamida. A una solución de 4-(3,3-difluorociclobutilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazina-2-carbonitrilo (0.7 g, 1.88 mmol) en DMF (15 mL) se agregaron NaHS (0.5 g, 9.0 mmol) y $MgCl_2$ (0.85 g, 9.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 0.5 hr y luego se dividió entre EtOAc (30 mL) y H_2O (10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 406 $(M+H)^+$.

Paso 5: Preparación de 2-(4-(3,3-difluorociclobutilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)-4,5-dihidrotiazol-4-ol. Una mezcla de 4-(3,3-difluorociclobutilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazina-2-carbotioamida (350 mg, 0.86 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (180 mg, 0.95 mmol) en MeCN (10 mL) se agitó a 60°C durante 2 hr y luego se dividió entre EtOAc (20 mL) y H_2O (10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.

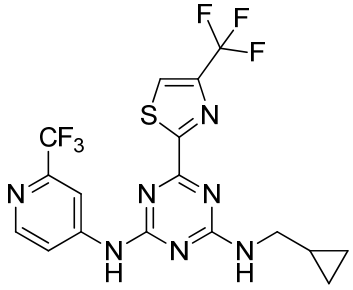
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 – 10.86 (m, 1H), 9.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.69 – 8.48 (m, 2H), 7.86 – 7.78 (m,

2H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 3.76 – 3.71 (m, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 1H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.87 – 2.66 (m, 2H). LC-MS: m/z 516 $(M+H)^+$.

Paso 6: Preparación de N^2-(3,3-difluorociclobutil)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de 2-(4-(3,3-difluorociclobutilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)-4,5-dihidrotiazol-4-ol (250 mg, 0.48 mmol) y TEA (0.4 mL, 2.4 mmol) en DCM (20 mL) a 0°C se agregó por goteo una solución de trifosgeno (290 mg, 0.96 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0.5 hr y luego se dividió entre DCM (20 mL) y H_2O (10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró y se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11..05 -10.94 (m, 1H), 9.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.52 – 4.22 (m, 1H), 3.18 – 2.99 (m, 2H), 2.82 (dt, *J* = 32.2, 14.2 Hz, 2H). LC-MS: m/z 498 $(M+H)^+$.

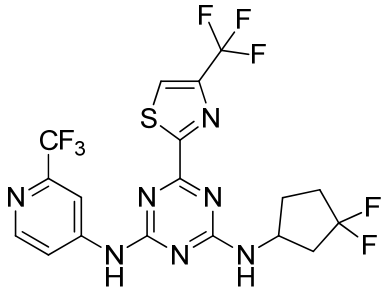
El procedimiento descrito anterior en el Ejemplo 37 se utilizó para proporcionar los siguientes compuestos utilizando los materiales de partida apropiados.

Compuesto N^2-(ciclopropilmetil)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



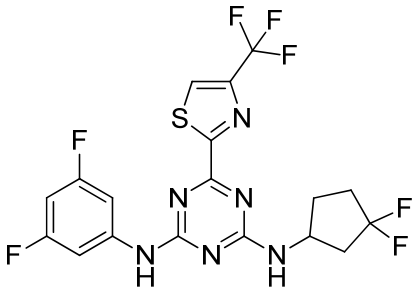
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.52 – 8.15 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 – 7.41 (m, 2H), 6.09 – 5.70 (m, 1H), 3.50 – 3.34 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 1H), 0.67 – 0.57 (m, 2H), 0.40 – 0.28 (m, 2H). LC-MS: m/z 462 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



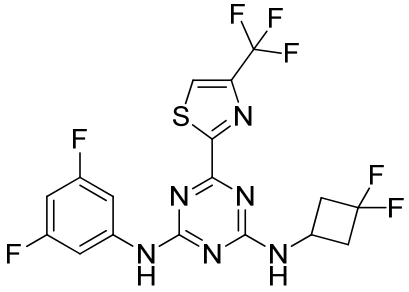
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.61 – 4.32 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.41 – 1.99 (m, 4H), 1.95 – 1.74 (m, 1H). LC-MS: m/z 512 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclopentil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



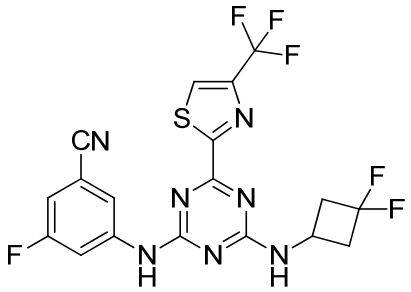
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.45 – 7.26 (m, 4H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 6.60 – 6.56 (m, 1H), 5.92 – 5.34 (m, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 1H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 2.37 – 2.16 (m, 4H), 1.87 (s, 1H). LCMS: m/z 479 $(M+H)^+$.

Compuesto N^2-(3,3-difluorociclobutil)-N^4-(3,5-difluorofenil)-6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



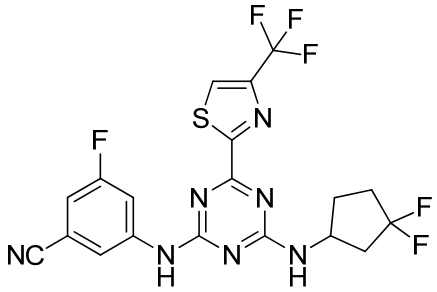
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97(d, J = 4Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.61 – 6.53 (m, 1H), 6.00 – 5.74 (m, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.70 – 2.57 (m, 2H). LCMS: m/z 465 $(M+H)^+$.

Compuesto 3-((4-((3,3-Difluorociclobutil)amino)-6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-5-fluorobenzonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.87 - 7.797 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 5.99 - 5.75 (m, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.40 - 2.18 (m, 3H). LCMS: m/z 472 $(M+H)^+$.

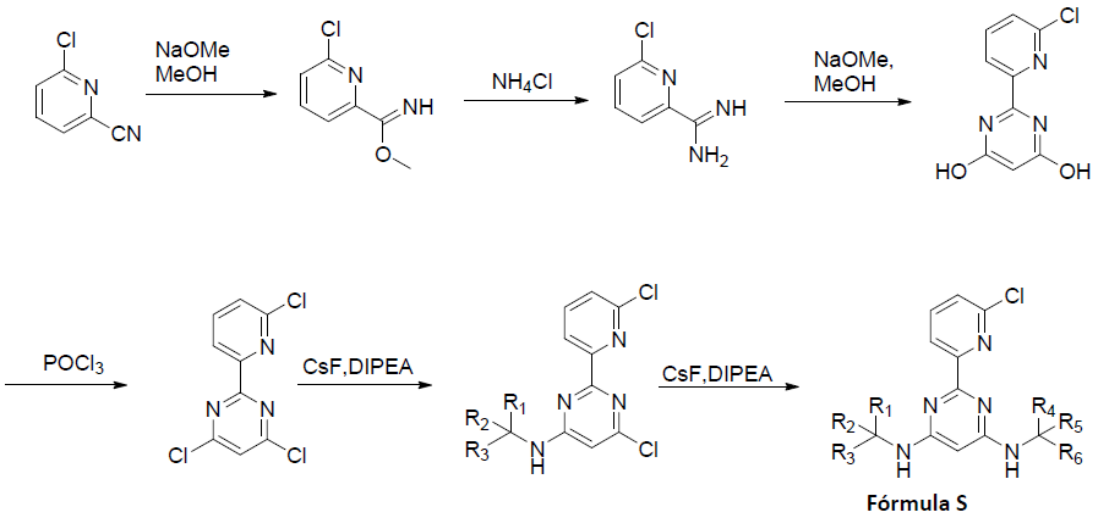
Compuesto 3-((4-((3,3-Difluorociclopentil)amino)-6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-5-fluorobenzonitrilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.28 - 7.02 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.01 – 5.76 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.27 -1.10 (m, 2H). LCMS: m/z 486 $(M+H)^+$.

Ejemplo 38.Preparación de Compuestos de Pirimidina Dialifáticos de Fórmula S. Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el **Esquema 32** general, descrito a continuación.

Esquema 32



Fórmula S

Paso 1: Preparación de metil 6-cloropicolinimidato. A una solución de 6-cloropicolinonitrilo (3 g, 22 mmol) en MeOH (25 mL) se agregó una solución de metal de sodio preparada recientemente (55 mg, 2.4 mol) en MeOH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 hr y luego se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 171 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 6-cloropicolinimidamida. Una mezcla de cloruro de amonio (2.18 g, 40 mmol) y metil 6-cloropicolinimidato (3.5 g, 20 mmol) en MeOH (30 mL) se agitó a 70°C durante 3 hr, luego se enfrió hasta alcanzar t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOH

(40 mL) y se agitó a reflujo durante 0.5 hr. La mezcla resultante se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 156 $(M+H)^+$.

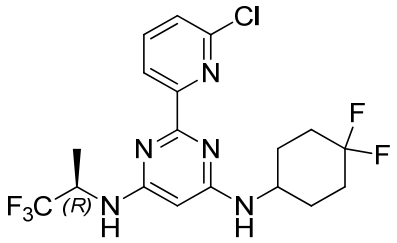
Paso 3: Preparación de 2-(6-cloropiridin-2-il)pirimidina-4,6-diol. A una solución de metal de sodio (0.9 g, 40 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó 6-cloropicolinimidamida (2 g, 13 mmol) y dimetil malonato (1.7 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante toda la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc (30 mL) y se filtró. El sólido se recogió y se secó al alto vacío para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 224 $(M+H)^+$.

Paso 4: Preparación de 4,6-dicloro-2-(6-cloropiridin-2-il)pirimidina. Una mezcla de 2-(6-cloropiridin-2-il)pirimidina-4,6-diol (2 g, 9 mmol) en $POCl_3$ (20 mL) se agitó a 90°C durante toda la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se vertió lentamente en $NaHCO_3$ ac. sat. a 0°C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z 260 $(M+H)^+$.

Paso 5: Preparación de (R)-6-cloro-2-(6-cloropiridin-2-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirimidin-4-amina. Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(6-cloropiridin-2-il)pirimidina (200 mg, 0.77 mmol), 1,1,1-trifluoropropan-2-amina clorhidrato (255 mg, 1.7 mmol), CsF (258 mg, 1.7 mmol) y DIPEA (497 mg, 3.85 mmol) en DMSO (3 mL) se agitó a 100°C durante toda la noche. La mezcla resultante se aplacó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 1.38 (d, J = 8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 337 $(M+H)^+$.

Paso 6: Preparación de (R)-2-(6-cloropiridin-2-il)-N^4-(4,4-difluorociclohexil)-N^6-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirimidina-4,6-diamina. Una mezcla de (R)-6-cloro-2-(6-cloropiridin-2-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirimidin-4-amina (100 mg, 0.3 mmol), 4,4-difluorociclohexanamina clorhidrato (114 mg, 0.66 mmol), CsF (100 mg, 0.66 mmol) y DIPEA (194 mg, 1.5 mmol) en DMSO (3 mL) se agitó a 100°C durante toda la noche. La mezcla resultante se aplacó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.30 – 4.84 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.14 – 1.90 (m, 5H), 1.65 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 8 Hz, 3H). LCMS: m/z 436 $(M+H)^+$

Ejemplo 8. Ensayos enzimáticos y celulares

Ensayos in vitro para inhibidores de IDH1m (R132H o R132C)

A continuación se describen los procedimientos experimentales que pueden ser utilizados para obtener datos en las columnas 2 y 4 de la Tabla 4 y la columna 2 de la Tabla 5.

En la reacción principal, la reducción de un ácido α-KG a 2-HG se logra mediante una oxidación concomitante de NADPH a NADP. La cantidad remanente de NADPH al cabo del tiempo de la reacción se mide en una reacción de diaforasa/resazurina secundaria en la cual la NADPH se consume en una relación

molar de 1:1 con la conversión de resazurina en la resorufina altamente fluorescente. Las reacciones sin inhibir exhiben una fluorescencia baja al cabo del ensayo, mientras que las reacciones en las que el consumo de NADPH por parte de IDH1 con R132H ha sido inhibido por una molécula pequeña muestran una alta fluorescencia.

La reacción principal se lleva a cabo en un volumen de 50 µL de solución amortiguadora 1X (NaCl 150 mM, Tris 20 mM 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, 0.05% (p/v) de albúmina de suero bovino), contiene 0.25 ug/mL (2.7 nM) de IDH1 wt / heterodímero R132H de IDH1, alfa-cetoglutarato 0.3 mM, NADPH 4 µM y NADP 300 µM (saturada) o NADP 30 µM (sin saturación) y 1 uL de Compuesto 50X en DMSO. La mezcla de Compuesto, enzima y cofactor se pre-incuba a temperatura ambiente durante 1 hr antes de la adición de alfa-cetoglutarato. Para llevar a cabo la reacción secundaria se agregan 10 uL de solución amortiguadora 1X que contiene 36 µg/ml de diaforasa y resazurina 30 mM a la reacción principal y se incuba por otros 5 minutos a 25°C. La florescenca se lee en una lectora de placas Spectramax a Ex 544 Em 590. Se preparan compuestos o diluciones de compuestos en concentración al 100% de DMSO y se diluyen 1:50 en la reacción final. IDH1 wt / R132C de IDH1 se ensayan en condiciones similares, excepto que la solución amortiguadora 1X es K_2HP0_4 50 mM, pH 6.5; $MgCl_2$ 10 mM; 10% glicerol; 0.03%

(p/v) de albúmina de suero bovino y las concentraciones finales son de 0.4 ug/mL (4.3 nM) de IDH1 wt / heterodímero R132C de IDH1, alfa-cetoglutarato 0.02 mM, NADPH 4 uM y NADP 300 µM (saturada) o NADP 30 µM (sin saturación). Se determinan los valores de CI50.

IDH1 o IDH2 natural (wt) y heterodímeros mutantes se expresan y purifican mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, IDH1wt/heterodímero R132m se expresa y purifica de la siguiente manera. La co-expresión de IDH1wt-his y IDH1R132C-señal se lleva a cabo en células de insecto sf9. Las células (25 g) se resuspenden en 250 ml de Tirs 50 mM, NaCl 500 mM, pH 7.4, a 4°C con agitación. Las células se alteran con 4 pases a través de un microfluidizador M-Y110 (Microfluidics) fijado en 500 psi y luego se centrifugan a 22,000 rcf durante 2 0min a 4°C. El sobrenadante se cosecha y carga a 15 cm/h en una columna Histrap FF 5*1ml (GE) que se equilibra con Tirs 50 mM, NaCl 500 mM, pH 7.4. Los contaminantes de las células huéspedes se retiran mediante lavado de la columna con solución amortiguadora de equilibrio con posterior solución amortiguadora de equilibrio que contiene imidazol 20 mM e imidazole 60 mM hasta el valor de referencia. El homodímero IDH1wt-his y IDH1wt-his / IDH1R132C-señal se eluyen mediante solución amortiguadora de equilibrio que contiene imidazol 250 mM. Las fracciones

eluidas con imidazol 250 mM se reúnen y cargan a 15 cm/h en una columna pre-cargada con 10ml de Gel de Afinidad ANTI-FLAG® M2 (Sigma), la columna se equilibra con Tris 50 mM, NaCl 500 mM, pH7.4. Después de lavar con solución amortiguadora de equilibrio, el IDH1wt-his/ heterodímero IDH1R132C-señal es eludo por solución amortiguadora de equilibrio que contiene péptido señal (0.2 mg/ml). Alícuotas de IDH1wt-his/IDH1R132C-señal se congelan en N_2 líquido y se almacenan a -80°C. Las mismas condiciones se utilizan para la purificación de IDH1wt-his/IDH1R132H-señal.

Ensayos in vitro para inhibidores de IDH1m (R132H o R132C)

A continuación se describen los procedimientos experimentales que pueden ser utilizados para obtener datos en las columnas 3 y 6 de la Tabla 4.

Se prepara un compuesto de prueba como solución concentrada 10 mM en DMSO y se diluye hasta una concentración final 50X en DMSO para una mezcla de reacción de 50 µl. Se mide la actividad enzimática de IDH que convierte alfa-cetoglutarato en ácido 2-hidroxiglutárico usando ensayo de reducción de NADPH. En el ensayo, el cofactor remanente se mide al cabo de la reacción con la adición de un exceso catalítico de diaforasa y resazurina para generar una señal fluorescente en proporción a la cantidad de NADPH remanente.

La enzima del homodímero IDH1-R132 se diluye hasta 0.125 µg/ml en 40 µl de solución amortiguadora de ensayo (NaCl 150 mM, Tris-Cl 20 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, 0.05% BSA, b-mercaptoetanol 2 mM); se agrega 1 µl de dilución de compuesto de prueba en DMSO y la mezcla de incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inicia con la adición de 10 µl de mezcla de sustrato (20 µl NADPH, alfa-cetoglutarato 5 mM, en solución amortiguadora de ensayo) y la mezcla se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente. La reacción se termina con la adición de 25 µl de solución amortiguadora de detección (36 µg/ml de diaforasa, resazurina 30 mM, en solución amortiguadora 1X) y se incuba durante 1 minuto antes de leer en un lector de placas SpectraMax a Ex544/Em590.

Los compuestos son ensayados para detectar su actividad contra R132C de IDH1 siguiendo el mismo ensayo descrito anteriormente con las siguientes modificaciones: La solución amortiguadora de ensayo es (fosfato de potasio 50 mM, pH 6,5; carbonato de sodio 40 mM, $MgCl_2$ 5 mM, 10% de glicerol, b-mercaptoetanol 2 mM y 0.03% de BSA). La concentración de NADPH y alfa-cetoglutarato en la solución amortiguadora de sustrato es 20 µM y 1 mM, respectivamente.

Ensayos in vitro para inhibidores de IDH1m (R132H o R132C)

A continuación se describen los procedimientos experimentales que pueden ser utilizados para obtener datos en las columnas 3 y 5 de la Tabla 5

Se prepara un compuesto de prueba como solución concentrada 10 mM en DMSO y se diluye hasta una concentración final 50X en DMSO para una mezcla de reacción de 50 µl. Se mide la actividad enzimática de IDH que convierte alfa-cetoglutarato en ácido 2-hidroxiglutárico usando ensayo de reducción de NADPH. En el ensayo, el cofactor remanente se mide al cabo de la reacción con la adición de un exceso catalítico de diaforasa y resazurina para generar una señal fluorescente en proporción a la cantidad de NADPH remanente. La enzima del homodímero IDH1-R132H se diluye hasta 0,125 µg/ml en 40 µl de solución amortiguadora de ensayo (NaCl 150 mM, Tris-Cl 20 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, 0,05% BSA, b-mercaptoetanol 2 mM), contiene NADPH 5 µM y NADP 37.5 µM; se agrega 1 µl de dilución de compuesto de prueba en DMSO y la mezcla de incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inicia con la adición de 10 µl de mezcla de sustrato (20 µl NADPH, alfa-cetoglutarato 5 mM, en solución amortiguadora de ensayo) y la mezcla se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se termina con la adición de 25 µl de solución amortiguadora de detección (36 µg/ml de diaforasa, resazurina 30 mM, en solución

amortiguadora 1X) y se incuba durante 1 minuto antes de leer en un lector de placas SpectraMax a Ex544/Em590.

Los compuestos son ensayados para detectar su actividad contra R132C de IDH1 siguiendo el mismo ensayo descrito anteriormente con las siguientes modificaciones: la enzima del homodímero IDH1-R132C se diluye hasta 0.1875 µg/ml en 40 µl de solución amortiguadora de ensayo (fosfato de potasio 50 mM, pH 6.5; carbonato de sodio 40 mM, $MgCl_2$ 5 mM, 10% glicerol, b-mercaptoetanol 2 mM y 0.03% BSA) que contiene NADPH 5 uM y NADP 28.75 uM. La concentración de alfa-cetoglutarato en la solución amortiguadora de sustrato es de 1 mM.

Ensayos in vitro para inhibidores R140Q de IDH2m

A continuación se describen los procedimientos experimentales utilizados para obtener datos en la columna 7 de la Tabla 4.

Los compuestos se evalúan para la actividad inhibitoria de R140Q de IDH2 a través de un ensayo de reducción de cofactor. Los compuestos se incuban previamente con enzima, luego la reacción se inicia mediante la adición de NADPH y α-KG y se deja que proceda durante 60 minutos en condiciones previamente demostradas como lineales con respecto al tiempo para consumir el cofactor y el sustrato. La reacción se finaliza mediante la adición de una segunda enzima,

diaforasa, y un sustrato correspondiente, resazurina. La diaforasa reduce la resazurina a la resorufina altamente fluorescente con la oxidación concomitante de NADPH a NADP, ambos deteniendo la reacción de IDH2 mediante la reducción del grupo de cofactor disponible y facilitando la cuantificación de la cantidad de cofactor remanente después de un periodo de tiempo específico a través de producción cuantitativa de un fluoróforo fácilmente detectado.

Específicamente, en cada uno de los 12 pocillos de una placa de 384 pocillos se coloca 1 µl de serie de dilución de compuesto 100x, seguido por la adición de 40 µl de solución amortiguadora (fosfato de potasio (K_2HPO_4) 50 mM, pH 7.5; NaCl 150 mM; $MgCl_2$ 10 mM, 10% glicerol, 0.05% albúmina de suero bovino, beta-mercaptoetanol 2 mM) que contiene 0.25 µg/ml de proteína R140Q de IDH2. El compuesto de prueba se incuba luego durante una hora a temperatura ambiente con la enzima antes de comenzar la reacción de IDH2 con la adición de 10 µl de mezcla de sustrato que contiene NADPH 4 µM y α-KG 1.6 mM en la solución amortiguadora descrita anteriormente. Después de 16 horas adicionales de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detiene y el NADPH remanente se mide a través de la conversión de resazurina a resorufina mediante la adición de 25 µl de Mezcla de Detención (36 µg/ml de enzima de diaforasa y resazurina 60 µM; en solución amortiguadora).

Después de un minuto de incubación, la placa se lee en un lector de placas en Ex544/Em590.

Para la determinación de la potencia inhibidora de compuestos contra R140Q de IDH2 en un formato de ensayo similar al anterior se realiza un procedimiento similar al anterior, excepto que la concentración de prueba final es de 0.25 µg/ml de proteína R140Q de IDH2, 4 µM NADPH y α-KG 1.6 mM.

Para la determinación de la potencia inhibitoria de compuestos contra R140Q de IDH2 en un formato de detección de alto rendimiento se realiza un procedimiento similar, excepto que se utiliza 0.25 µg/ml de proteína R140Q de IDH2 en la etapa de incubación previa y la reacción se inicia con la adición de NADPH 4 µM y α-KG 8 µM.

Ensayos in vitro para inhibidores R140Q de IDH2m

A continuación se describen los procedimientos experimentales que pueden ser utilizados para obtener datos en la columna 6 de la Tabla 5.

Los compuestos se evalúan para la actividad inhibitoria de R140Q de IDH2 a través de un ensayo de reducción de cofactor. Los compuestos se incuban previamente con enzima y cofactor, luego la reacción se inicia mediante la adición de α-KG y se deja que proceda durante 60 minutos en condiciones previamente demostradas como lineales. La reacción se

finaliza mediante la adición de una segunda enzima, diaforasa, y un sustrato correspondiente, resazurina. La diaforasa reduce la resazurina a la resorufina altamente fluorescente con la oxidación concomitante de NADPH a NADP, ambos deteniendo la reacción de IDH2 mediante la reducción del grupo de cofactor disponible y facilitando la cuantificación de la cantidad de cofactor remanente después de un periodo de tiempo específico a través de producción cuantitativa de un fluoróforo fácilmente detectado.

Específicamente, en cada uno de los 12 pocillos de una placa de 384 pocillos se coloca 1 µl de serie de dilución de compuesto 50x, seguido por la adición de 40 µl de solución amortiguadora (fosfato de potasio (K_2HPO_4) 50 mM, pH 7.5; NaCl 150 mM; $MgCl_2$ 10 mM, 10% glicerol, 0.05% albúmina de suero bovino, beta-mercaptoetanol 2 mM) que contiene 0,39 µg/ml de proteína R140Q de IDH2, NADPH 5 uM y NADP 750 uM. El compuesto de prueba se incuba luego durante 16 hrs a temperatura ambiente con la enzima y cofactores antes de comenzar la reacción de IDH2 con la adición de 10 µl de mezcla de sustrato que contiene α-KG 8 mM (concentración final de 1.6 mM) en la solución amortiguadora descrita anteriormente. Después de 1 hora adicional de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detiene y el NADPH remanente se mide a través de la conversión de resazurina a

resorufina mediante la adición de 25 µl de Mezcla de Detención (36 µg/ml de enzima de diaforasa y resazurina 60 µM; en solución amortiguadora). Después de un minuto de incubación, la placa se lee en un lector de placas en Ex544/Em590.

Ensayos celulares para inhibidores de IDH1m (R132H o R132C).

A continuación se describen los procedimientos experimentales que pueden ser utilizados para obtener datos en la columna 5 de la Tabla 4.

Se cultivan células (HT1080 o U87MG) en matraces T125 en DMEM que contiene 10% de FBS, 1x penicilina/estreptomicina y 500ug/mL de G418 (presente en las células U87MG solamente). Las mismas se cosechan con tripsina y se siembran en placas de fondo blanco de 96 pocillos a una densidad de 5000 células/pocillo en 100 ul/pocillo en DMEM con 10% de FBS. No se coloca ninguna célula en las columnas 1 y 12. Las células se incuban durante la noche a 37°C en 5% CO_2. Al día siguiente se elaboran compuestos de prueba con una concentración final de hasta 2x y se agregan 100 ul a cada pocillo con células. La concentración final de DMSO es de 0.2% y los pocillos testigos con DMSO se colocan en placas en la fila G. Las placas luego se colocan en la incubadora durante 48 horas. A las 48 horas se retiran 100 ul de medio

de cada pocillo y se analizan mediante LC-MS para evaluar las concentraciones de 2-HG. La placa con células se vuelve a colocar en la incubadora por otras 24 horas. A las 72 horas de la adición de compuesto se descongelan y mezclan 10 mL/placa de reactivo Cell Titer Glo de Promega. La placa con células se retira de la incubadora y se deja equilibrar a temperatura ambiente. Luego se agregan 100 ul de reactivo Cell Titer Glo de Promega a cada pocillo de medio. La placa con células luego se coloca en un agitador orbital durante 10 minutos y luego se deja asentar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se lee la luminiscencia de la placa con un tiempo de integración de 500 ms.

Ensayos en base a células U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo

A continuación se describen procedimientos experimentales que se utilizan para obtener datos en la columna 8 de la Tabla 4.

Se mantienen células U87MG pLVX-IDH1 R132H-neo en DMEM que contiene 10% FBS, 1x penicilina/estreptomicina y 500 µg/uL de G418. Se mantienen células HT1080 en RPMI que contiene 10% FBS, 1x penicilina/estreptomicina. Las células se siembran a una densidad de 5,000 (U87MG R140Q) o 2,500 (HT1080) células /pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos y se incuban durante toda la noche a 37°C y 5% CO_2. Al día siguiente, los compuestos se preparan en 100% DMSO y

luego se diluyen en un medio para una concentración final de 0.2% DMSO. El medio se elimina de las placas celulares y se agregan 200 µL de las diluciones de compuesto a cada pocillo. Después de 48 horas de incubación con el compuesto a 37°C se retiran 100 µL de medio de cada pocillo y se analiza mediante LC-MS para detectar concentraciones de 2-HG como se describe en Dang, L. *et al. Nature,* **2009**, *462*, 739-744. Las placas celulares se dejan incubar entonces otras 24 horas. A las 72 horas después de la adición del compuesto se agrega reactivo Promega Cel Titer Glo a cada pocillo y las placas se leen para detectar la luminiscencia y determinar cualquier efecto en la inhibición de crecimiento (GI_{50}).

Ensayo celular para inhibidores de R132H de IDH1m

A continuación se describen los procedimientos experimentales que pueden ser utilizados para obtener datos en la columna 4 de la Tabla 5.

Se cultivan células de neuroesfera (TS603) a 37°C en 5% CO_2 en medio NS-A NeuroCult™ de Stem Cell Technologies complementado con 1% de Primocina, 1% de Normocina, 0.0002% de Heparina, 20 ng/mL de EGF y 10 ng/mL de bFGF. Las células se cosechan, granulan y resuspenden en Accumax para su disociación y recuento. Las células se cuentan y luego resuspenden en medio NeuroCult con 2x heparina, EGF y bFGF a razón de 4 millones de células/10 mL de medio. Se colocan

100µl de solución de células en cada pocillo de una placa de 96 pocillos con excepción de las columnas 1 y 12. Las columnas 1 y 12 contienen 200µL de PBS. Las respuestas a la dosis de compuesto se fijan a una concentración 2x en medio Neurocult sin heparina, EGF ni bFGF. La concentración final de DMSO es 0.25%. Los pocillos testigo solo con DMSO se colocan en la fila H. Las placas luego se colocan en la incubadora durante 48 horas. A las 48 horas se retiran 100µl de medio de cada pocillo y se analizan mediante LC-MS para evaluar las concentraciones de 2-HG. La placa con células se vuelve a colocar en la incubadora por otras 24 horas. A las 72 horas de la adición de compuesto se descongelan y mezclan 10 mL/placa de reactivo Cell Titer Glo de Promega. La placa con células se retira de la incubadora y se deja equilibrar a temperatura ambiente. Luego se agregan 100 µl de reactivo Cell Titer Glo de Promega a cada pocillo de medio. La placa con células luego se coloca en un agitador orbital durante 10 minutos y luego se deja asentar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se lee la luminiscencia de la placa con un tiempo de integración de 500 ms.

Los datos para distintos compuestos de un aspecto de la invención en el ensayo enzimático de R132H, ensayo enzimático de R132C, ensayo enzimático de R140Q, ensayo basado en células de R132C y ensayo basado en células de R140Q tal como

se describieron anteriormente o similares a los mismos se presentan a continuación en las Tablas 2 y 3. Para cada ensayo, los valores indicados como "A" representan una CI50 menor que 50 nM; los valores indicados como "B" representan una CI50 entre 50 nM y 100 nM; los valores indicados como "C" representan una CI50 mayor que 100 nM y menor que 1 □M; los valores indicados como "D" representan una CI50 mayor o igual que 1 μM; los valores indicados como "sin ajuste" son inactivos y los valores en blanco indican que el compuesto fue inactivo o no se evaluó en este ensayo en particular.

Tabla 4. Actividades inhibitorias de compuestos representativos de fórmula I

Compuesto No.	CI50 IDH1 wt/R132H NADPH / NADP sin saturar	CI50 IDH1 R132H	CI50 IDH1 wt/R132C NADPH / NADP	CI50 HT1080	CI50 IDH1 R132C	CI50 IDH2 R140Q	CI50 U87MG
1		D			D	A	A
2		A		A	A	A	A
3		C			B		
4		B		B	B	A	

5		D			Sin ajuste		
6		D			C		
7		C			D	A	
8		Sin ajuste			D	B	
9		B			C	A	
10		D			D	B	
11		C		B	B	A	
12		D			D	B	
13		A		A	B		
14		D			D	D	
15		D			D		
16		D			D	A	
17		B		A	B		
18		A		B	B		
19		B		B	B		
20	A	B			B	A	
21		D			D	A	
22		B			C	A	
23		B			B		
24		D			D		
25		D			D		

26		C			D	A	
27		B			C		
28	A	B		B	B		
29		C			D		
30		B			C	B	
31		A		A	A	A	
32		D			D		
33		A		A	B		
34		A		A	B		
35		D			D		
36	A	A			B		
37		B			D		
38		B			C		
39		A		B	B		
40		B			B		
41		B			D		
42		B			C		
43		C			D		
44		C			D		
45		A			B		
46		D			D		
47		D			Sin ajuste		

48		D			Sin ajuste		
49		D			D		
50	A	A			B		
51		D			D		
52	B		A				
53	C		B				
54	D		D				
55	C		B				
56	B		A				
57	D		D				
58	A		A				
59	A						
60	A						
61	D						
62	B						
63	B						
64	B						
65	Sin ajuste						
66	D						
67	D						
69							C

70							B
71							B
72						D	B
73						A	B
74						A	B
75						B	A
76		B		B	B	A	
77		D			C		
78		Sin ajuste			D	B	
79		D			D	B	
80		C		B	B	A	
81		D			D	B	
82		D			D	A	
83		D			D		
84		D			D		
85		B			C	B	
86	B	D			D		
87		B			D		
88		D			D		
89		D			D		
90	C		B				
91	D		D				

92	D		D				
93	D						
94	D						
95	D						
96	D						
100	A			A		A	
101	A		A	A		A	A
102	A			A		A	A
103	A			A		A	A
104	A			A		A	A
105	A		A	A		A	A
106	A			C		A	A
107	A			C		A	A
108	A			B		A	A
109	A					A	A
110	A		A	B		A	A
111	A			A		A	A
112	A			C		A	A
113	A		A	A		A	A
114	A			A		A	A
115	A		A	C		A	A
116	A			C		A	A
117	A		A	D		A	A

118	A			A		A	A
119	A			B		A	A
120	A					A	A
121	A		A	A		A	A
122	A			B		A	A
123	A		A	C		A	A
124	A		A			A	A
125	A		A			A	A
126	A		A			A	A
127	A		A	B		A	A
128	A		A	A		A	A
129	A					A	A
130	A		A	A		A	A
131	A		A			A	A
132	A			C		A	A
133	A			C		A	A
134	A		A	A		A	A
135	A						
136	A		A	A		A	A
137	A			B		A	A
138	A			A		A	A
139	A					A	A
140	A			C		A	A

141	A			A		A	A
142	A		A	A		A	A
143	A			B		A	A
144	A			A		A	A
145	A		A	C		A	A
146	A		A			A	A
147	A		A	C		A	A
148	A					A	A
149	A		A	B		A	A
150	A					A	A
151	A		A	B		A	A
152	A		A			A	A
153	A			B		A	A
154	A			C		A	A
155	A			B		A	A
156	A			A		A	A
157	A			A		B	B
158	A			C		A	A
159	A			C		A	A
160	A			A		A	A
161	A			A		A	A
162	A		A			A	A
163	A			C		A	A

164	A		A			A	A
165	A			C		A	A
166	A			C			
167	A		A			A	A
168	A			A		A	A
169	A			A		A	A
170	A		A			A	A
171	A			C		A	A
172	A			B		A	A
173	A			B		A	A
174	A			B		A	A
175	A			C		A	A
176	A		A	C		A	A
177	A			B		A	A
178	A		A	C		A	A
179	A			C		A	A
180	A			A		B	C
181	A		A	C		A	A
182	A		A			A	A
183	A			B		A	A
184	A					A	A
185	A			B		A	A
186	A			C		A	A

187	A		A			A	A
188	A			A			
189	A		A	C		A	A
190	A			C		A	A
191	A		A	C		A	A
192	A		A	C		A	A
193	A		A			A	A
194	A			B		B	B
195	A			C		A	A
196	A			B		B	C
197	A			C		A	A
198	A					A	A
199	A		A			A	A
200	A			D		A	A
201	A			B		A	A
202	A			C		A	A
203	A		A	A		A	A
204	A					A	A
205	A			B		A	A
206	A						
207	A			C		A	A
208	A						
209	A			C		A	A

210	A			C		A	A
211	A			C		A	A
212	A			B		A	A
213	A		A			A	A
214	A		A			A	A
215	A			C		A	A
216	A			C		A	A
217	A			C		A	A
218	A			C		A	A
219	A						
220	A			C		B	B
221	A			D		A	A
222	A		B			C	C
223	A		B			A	A
224	A		A	C		A	A
225	A						
226	A		B			A	A
227	A		B			C	C
228	A					A	A
229	A		B	C		A	A
230	A					A	A
231	A		B	D		A	A
232	A			D		A	A

233	A						
234	A						
235	A			C		A	A
236	A			D		A	A
237	A		A	C		A	A
238	A			C			
239	A			C			
240	A						
241	A		C				
242	B		B				
243	B			C			
244	B		C	D		A	A
245	B		C			A	A
246	B		B			B	B
247	B		B			A	A
248	B		C			C	A
249	B			C		A	C
250	B		C			C	A
251	B			C		A	C
252	B		C			A	A
253	B		C			A	A
254	B						
255	C		C	C			

256	C		B			A	A
257	C		C			A	A
258	C			D			A
259	C					A	A
260	C		B	D		A	A
261	C		B			A	A
262	C		C				
263	C		C	C			
264	C			C			
265	C		C				
266	C		C	D			
267	C		C			A	A
268	C		A	C		B	B
269	C						
270	C		C			C	C
271	C		C				
272	C		C	C		C	C
273	C		C	D			
274	C		C				
275	C						
276	C		C				
277	C					B	B
278	C					D	D

279	C		C			C	C
280	C		D	D			
281	C						
282	C						
283	C					C	C
284	C						
285	C					D	D
286	C						
287	C			D		C	C
288	C					C	C
289	C		D			A	A
290	C						
291	C						
292	C			D			
293	C		C			B	B
294	C						
295	C						
296	C		D				
297	C		C				
298	C		D			A	A
299	C						
300	C						
301	C		D				

302	C		C			C	C
303	D						
304	D						
305	D						
306	D						
307	D						
308	D					C	C
309	D						
310	D						
311	D		D				
312	D						
313	D						
314	D						
315	D						
316	D						
317	D						
318	D						
319	D						
320	D						
321	D		D				
322	D						
323	D						
324	D						

325	D		D			A	A
326	D					D	D
327	D						
328	D						
329	D						
330	D						
331	D						
332	D						
333	D						
334							
335							
336							
337							
338							
339						A	A
340						A	A
341						A	A
342						A	A
343						A	A
344						B	B
345						C	C
346						A	A
347						A	A

348						A	A
349						A	A
350				B		A	A
351						A	A
352						A	A
353						A	A
354						A	A
355						A	A
356						A	A
357						A	A
358						A	A
359						A	A
360						A	A
361						A	A
362						A	
363						B	B
364						A	A
365						A	A
366						A	A
367						A	A
368						A	A
369						A	A
370						A	A

371						A	A
372						A	A
373						A	A
374						A	A
375						A	A
376						A	A
377				C		A	A
378				B		A	A
379						A	A
380						A	A
381				C		A	A
382				C		A	A
383						A	A
384				C		A	A
385				C		A	A
386				A		A	A
387						A	A
388				B		A	A
389				C		A	A
390				C		A	A
391				C		A	A
392				B		A	A
393				C		A	A

394				C		A	A
395						A	A
396						B	B
397						A	A
398						A	A
399				A		A	A
400						A	A
401				C		A	A
402				A		A	A
403				A		A	A
404				A		A	A
405				B		A	A
406				A		A	A
407				C		A	A
408				A		A	A
409				A		A	A
410				A		A	A
411				C		B	B
412				C			B
413				C			A
414	A	C		C	C		
415		C			C		
416	A	C			D		

417		C			D		
418	B						
419		D					C
420		C		C			B
421	C						

Tabla 5. Actividades inhibitorias de compuestos representativos de fórmula I

Compuesto No.	CI50 IDH1 wt/R132H NADPH / NADP saturada	CI50 IDH1 R132H NADPH / NADP	CI50 Neuroesfera	CI50 IDH R132C NADPH / NADP	CI50 IDH2 R140Q 16hr NADPH / NADP
100		A	A		
101	A	A	A	A	
102		A	A		
103		A	A		
104		A			
105		A	A		
106		A	A	A	
107		A	A		
108		A	A		

109			A		
110		B	A		A
111		A	A		
112		A	A		
113		A	A		A
114			A		
115		A	A		
116	A	A	A		
117					A
118		A	A		
119		A	A		
120		A	A		
121		B	A		
122		A	A		
123		A	A		
124		A	A		
125			A		
126		B	A		
127		A	A		A
128		A	A		
129			A		
130		A			
131		B	A		

132		A	A		
133		B	A	C	
134		A	A		
135			A		
136		A	A		
137		A	A	C	
138		A	A		
139			A		
140		A	A		
141		A	A		
142		A	A		
143		A	A		
144		A	A		
145		A	A		
146		A	A		
147		B	A		
148			A		
149		A	A		
150			A		
151		A	A		
152		A	A		
153		A			
154		A	A		

155		A	A		
156		A	A		
157		A	A		
158		B	A	C	
159		A	A		
160		B	A	C	
161		A	A	B	
162		A	A		
163		B	A		
164		B	A		
165		B	A		
166			A		
167		A	A		A
168		A	A	B	
169		A	A		
170		C	A		
171		B	A		
172		A	A		
173		A	A		
174		A	A	B	
175		B	A		
176		C	A		
177		B	A		

178		B	A		A
179		A	A		
180		A	A		
181		A	A		
182		C	A		
183		C	A		
184			A		
185		A	A		
186		C	A		
187		C	A		
188			A		
189		C	A	C	
190		C	A	D	
191		C	A		
192		C	A		
193		B	A		A
194		C	A		
195		B	A		
196		A	A		
197		C	A		
198			A		
199		C	A		
200		B	A		

201		B	A		
202		C	A		
203		A	A		A
204			A		
205		C	A		
206			A		
207		B	A		
208			A		
209		C	A		
210		B	A		
211		C	A		
212		C	A		
213		B	A		
214		C	A		
215		B	A		
216		C	A		
217		B	A		
218			A		
219			A		
220		B	A		
221		C	A		
222		C	A		
223		C	A		

224		C	A		
225			A		
226		C	A		
227		C	A		
228			A		
229		C	A		
230			A		
231		C	A		
232		C	A		
233					
234		C			C
235			A		
236		C			
237		C	A		
238		C	A		
239		C	A		
240					
241		C			B
242		C			
243		D	A		
244			A		B
245			A		A
246		C			A

247		C	A		
248					A
249		D	B		
250		C	A		B
251		C	A		
252		D	B		
253		C	A		
254			B		
255		C			C
256		D	A		
257		C			
258					
259					
260					
261		D	B		
262		D			C
263		C			C
264		C	B		
265		D			C
266		D	A		C
267		D			B
268		D	A		B
269					

270		D			
271		C			C
272		D			
273		D			D
274		D			C
275		D			
276		D			
277					
278					
279		D			
280		D			C
281					
282					
283		D			
284					
285					
286					
287		D			
288					
289		D			B
290					
291					
292					

293		D	D		
294					
295					
296		D			
297		D			
298		D			B
299					
300					
301		D			
302		D			
303					
304					
305			C		
306					
307					
308		D	C		
309		D			
310					
311		D			
312					
313					
314					
315		D			

316					
317		D			
318			D		
319		D			
320					
321		D			
322					
323					
324					
325					B
326					
327					
328		D			
329					
330					
331					
332		D			
333		D			
334					
335	A		A		
336	A		A		
337	A		A		
338	B		A		

339	A		A		
340	C		B		
341	C		A		
342	C		A		
343	C				
344	B		A		
345	A		A		
346	A		A		
347	A		A		
348	A		A		
349	A		A		
350	A	A	A	B	
351	A		A		
352	A		A		
353	A		A		
354	B		A		
355	A		A		
356	A		A		
357	B		A		
358	A		A		
359	A		A		
360	A		A		
361	B		A		

362	B				
363	A		A		
364	B		A		
365	B		A		
366	A		A		
367	A		A		
368	A	A	A		
369	A		A		
370	A		A		
371	A		A		
372	A		A		
373	A		A		
374	B		A		
375	C		A		
376	D				
377	A		A		
378	A		A		
379	B		A		
380	C		A		
381	A		A		
382	B	C	A		
383	C		A		
384	A		A		

385	B		A		
386	A		A		
387	C		A		
388	A		A		
389	A	B	A	C	
390	B		A		
391	A	B	A	C	
392	A		A		
393	A	B	A	C	
394	A		A		
395	A		A		
396	D				
397	C				
398	C				
399	A		A		
400	A	C	A	C	
401	A	A	A	C	
402	B		A		
403	A		A		
404	A		A		
405	B		A		
406	A		A		
407	C		A		

408	A		A		
409	A		A		
410	A	A	A	A	
411	C		A		
412	C		A		
413	A	A			
414		B		C	A
415					
416					C
417		C			
418					A
419		C			
421		C			

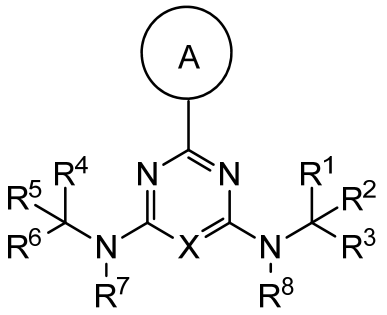
Habiéndose descrito por lo tanto, varios aspectos de distintas realizaciones, debe apreciarse que diferentes alteraciones, modificaciones y mejoras serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Se pretende que dichas alteraciones, modificaciones y mejoras sean parte de la presente divulgación y estén dentro del espíritu y el alcance de la invención. Por lo tanto, la descripción precedente y los dibujos se proporcionan únicamente a modo de ejemplo.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiendo descrito la presente invención como antecede, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I), en donde:

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

X es N, CH o C-halo;

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-

(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(alquileno C_1-C_4)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-Q, -C(O)N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-C(O)- (alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(R^6)-(alquileno C_1-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-O-(alquileno C_1-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-S(O)$_{0-2}$-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-S(O)$_{0-2}$-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_1-C_6)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) cuando X es N y A es fenilo opcionalmente sustituido, entonces (a) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, 4-[[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]amino] y (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y

$N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos NHEt, NH(n-propilo), NH(n-butilo), NH(n-docecilo), NH-[(4-metoxifenil)metilo], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$fenilo, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$fenilo, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ o $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) cuando X es CH o C-Cl y A es fenilo opcionalmente sustituido por F, Cl o SO_2CH_3, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)CH_2C(O)$NH-i-propilo, $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OSO_3H$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O$-fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$,$N(CH_2CH_3)_2$, NH-i-propilo, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$ o $NHCH_2$-fenilo;

(iii) cuando X es CH y A es piridilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2$-fenilo, $NHCH_2$-(2,4-difluorofenilo), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$-t-butilo, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$-fenilo, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iv) cuando X es CH y A es 1-imidazolilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolilo opcionalmente sustituido o 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni

$N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-cloro-fenilo) o $NHCH_2CH_2OH$;

(v) cuando X es N y A es un piridilo opcionalmente sustituido, entonces (A) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHC(O)-[2-cloro-4-(metilsulfonilo)],$N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ o $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-ciclohexilo, $NHCH_2$-fenilo, NHC(O)fenilo, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ y NHC(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido y (C) cuando $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ es $NHC(CH_3)_3$, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$-fenilo o NH-CH_2CH_3;

(vi) cuando X es N y A es un heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propilo, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ y $NHC(O)CH_3$;

(vii) cuando X es CH y A es 2-piridinilo insustituido, entonces el anillo formado por R^4 y R^5 no es 5-metil-1H-pirazol-3-ilo,

(viii) cuando A es 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, NHAc, NHisopropilo, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ o $N(CH_2CH_3)_2$,

(ix) cuando X es N y A es fenilo, tienilo o piridinilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHciclohexilC(O)$NHCH_2R$, en donde R es fenilo o piridinilo que está sustituido por uno o más de OCF_3, OCH_3, cloro o CF_3,

(x) cuando X es N, A es un fenilo opcionalmente sustituido y R^4 y R^5 forman un fenilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$(4-fluorofenilo), $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$fenilo) o $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ o $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, en donde R es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido,

(xi) cuando X es N, A es un oxadiazol sustituido por un piridinilo opcionalmente sustituido, entonces R^4 y R^5 no forman un fenilo opcionalmente sustituido,

(xii) cuando A es 1-pirazolilo sustituido, entonces (A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(CH_3)_3$ y (B) A no es sustituido por N=N-R, en donde R es un anillo,

(xiii) el compuesto no se selecciona del grupo:

(1) N-(2-aminofenil)-4-[[[4-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]-benzamida,

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

(3) 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acetamida,

(4) N2-ciclopropil-N4-etil-6-[3-[(fenilmetil)tio]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(5) éster metílico de ácido 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acético,

(6) N-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil] metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(7) N2-ciclopropil-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N4-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(8) N2,N4-diciclohexil-6-[3-(4-metoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(9) N2,N4-diciclohexil-6-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(10) N2,N4-diciclohexil-6-[5-(metiltio)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(11) N2,N4-diciclohexil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(12) 1,1'-[(6-fenil-s-triazina-2,4-diil)diimino]bis[dodecahidro-antraquinona],

(13) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(iminometileno)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(14) N-[4-[(4-aminobutil)amino]-6-[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil] amino]-2-metilfenil]-1,3,5-triazin-2-il]-glicina,

(15) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(3- fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(16) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(4- fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(17) 6-(4-aminopiridin-3-il)-N^2-bencil-N^4-(terc-butil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(18) N2,N4-bis(ciclohexilmetil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(19) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis(imino- 3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(20) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(imino-3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(21) N-[6-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-2-(2-piridinil)-4-pirimidinil]-β alanina,

(22) N4-ciclopentil-2-fenil-N6-(fenilmetil)-4,6-pirimidinadiamina,

(23) 2-[[6-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-2-fenil-4-pirimidinil]amino]-etanol,

(24) N^2-isopropil-6-fenil-N4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(25) 2-cloro-4-(metilsulfonil)-*N*-[4-[(fenilmetil)amino]-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida,

(26) *N*-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil]metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(27) [[4-[[[[[4-amino-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

(28) [[4-[[[[[4-[bis(hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil](hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

(29) éster etílico de ácido 5-[4,6-bis(dietilamino)-1,3,5-triazin-2-il]- 2H-tetrazol-2-acético,

(30) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetil-6-(2*H*-tetrazol-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(31) *N*,*N*'-[6-[4-(acetilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis-acetamida,

(32) N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-[[4-(dimetilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-1,3,4-Oxadiazol-2-carboxamida,

(33) N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-piridinil)-N6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,6-Pirimidinadiamina,

(34) 6-(4-clorofenil)-N2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N4-[3-(dietilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(35) 6-(4-clorofenil)-N2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N4-[3-(dimetilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(36) N2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-6-(4-clorofenil)-N4-[3-(dietilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(37) N2,N4-bis[(4-metoxifenil)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(38) N,N''-(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis[N'-(2-cloroetil)-Urea,

(39) N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N'-[4-metil-3-[[4-fenil-6-(propilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]fenil]-urea,

(40) N-[4-[[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-2-metilfenil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-glicina,

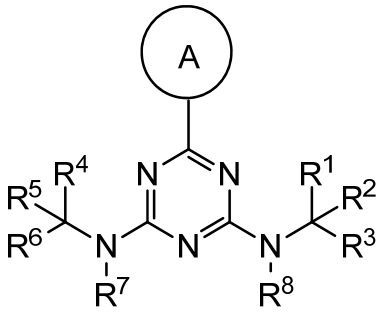
(41) N-[4-[[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-2-metilfenil]amino]-6-(5-tiazolil)-1,3,5-triazin-2-il]-L-Valina,

(42) s-Triazina, 2-fenil-4,6-bis[[6-[[4-fenil-6-[[6-[[4-fenil-6-(triclorometil)-s-triazin-2-il]amino]hexil]amino]-s-triazin-2-il]amino]hexil]amino]-,

(43) α,α'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis[imino(1,1,2,2-tetrafluoro-3-oxo-3,1-propanodiil)]]bis[ω-[tetrafluoro(trifluorometil)etoxi]-Poli[oxi[trifluoro(trifluorometil)-1,2-etanodiil]] y

(44) α-[[4-[[(3-clorofenil)metil]amino]-6-(1H-imidazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-, (αR)-Ciclohexanopropanamida.

2. Un compuesto que tiene la Fórmula Ia o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ia), en donde:

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

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno

independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o $-N(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), $-(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)\text{-}C(O)\text{-}NH_2$, $-(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)\text{-}CO_2H$, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}N(R^6)\text{-}(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}O\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}N(R^6)\text{-}(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}Q$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}N(R^6)(R^6)$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}N(R^6)\text{-}S(O)_{1\text{-}2}\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}N(R^6)\text{-}S(O)_{1\text{-}2}\text{-}(\text{alquilo } C_0\text{-}C_6)\text{-}Q$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}S(O)_{1\text{-}2}\text{-}N(R^6)(R^6)$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_4)\text{-}S(O)_{1\text{-}2}\text{-}N(R^6)\text{-}(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}Q$, $-C(O)N(R^6)\text{-}(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}C(O)\text{-}$ $(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}O\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)$, $-C(O)N(R^6)\text{-}(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}C(O)\text{-}(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}O\text{-}(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}Q$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}(\text{alquilo } C_0\text{-}C_6)\text{-}Q$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}O\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}O\text{-}(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}Q$, $-(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}C(O)\text{-}(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}O\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)$, $-(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}C(O)\text{-}(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}O\text{-}(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}Q$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}Q$, $-(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}C(O)N(R^6)\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)$, $-(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}C(O)N(R^6)\text{-}(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}Q$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}N(R^6)C(O)\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}N(R^6)C(O)\text{-}(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}Q$, $-(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}S(O)_{0\text{-}2}\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)$, $-(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}S(O)_{0\text{-}2}\text{-}(\text{alquileno } C_0\text{-}C_6)\text{-}Q$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}N(R^6)\text{-}C(O)\text{-}N(R^6)\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)$, -

(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$ o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) cuando A es fenilo opcionalmente sustituido, entonces (a) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ o 4-[[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]amino] y (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos NHEt, NH(n-propilo), NH(n-butilo), NH(n-docecilo), NH-[(4-metoxifenil)metilo], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$fenilo, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$fenilo, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$fenilo, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ o $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) cuando A es un piridilo opcionalmente sustituido, entonces (A) ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHC(O)-[2-cloro-4-(metilsulfonilo)],$N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ o $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-ciclohexilo, $NHCH_2$-fenilo, NHC(O)fenilo, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ y NHC(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido y (C) cuando $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ es $NHC(CH_3)_3$, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$-fenilo o NH-CH_2CH_3;

(iii) cuando A es un heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no

son ambos $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propilo, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ y $NHC(O)CH_3$;

(iv) cuando A es 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, NHAc, NHisopropilo, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ o $N(CH_2CH_3)_2$,

(v) cuando A es fenilo, tienilo o piridinilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHciclohexilC(O)$NHCH_2$R, en donde R es fenilo o piridinilo que está sustituido por uno o más de OCF_3, OCH_3, cloro o CF_3,

(vi) cuando A es un fenilo opcionalmente sustituido y R^4 y R^5 forman un fenilo opcionalmente sustituido, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NHCH_2$(4-fluorofenilo), $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$fenilo) o $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ o $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, en donde R es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido,

(vii) cuando A es un oxadiazol sustituido por un piridinilo opcionalmente sustituido, entonces R^4 y R^5 no forman un fenilo opcionalmente sustituido,

(viii) cuando A es 1-pirazolilo sustituido, entonces (A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(CH_3)_3$ y (B) A no es sustituido por N=N-R, en donde R es un anillo,

(ix) el compuesto no se selecciona del grupo:

(1) N-(2-aminofenil)-4-[[[4-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]-benzamida,

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

(3) 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acetamida,

(4) N2-ciclopropil-N4-etil-6-[3-[(fenilmetil)tio]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(5) éster metílico de ácido 2-[[1-[4-(ciclopropilamino)-6-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-acético,

(6) N-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil] metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(7) N2-ciclopropil-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N4-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(8) N2,N4-diciclohexil-6-[3-(4-metoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(9) N2,N4-diciclohexil-6-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(10) N2,N4-diciclohexil-6-[5-(metiltio)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(11) N2,N4-diciclohexil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(12) 1,1'-[(6-fenil-s-triazina-2,4-diil)diimino]bis[dodecahidro-antraquinona],

(13) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(iminometileno)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(14) N-[4-[(4-aminobutil)amino]-6-[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil] amino]-2-metilfenil]-1,3,5-triazin-2-il]-glicina,

(15) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(3-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(16) 4-[2-[[4-[(5-aminopentil)amino]-6-(4-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]etil]-fenol,

(17) 6-(4-aminopiridin-3-il)-N^2-bencil-N^4-(terc-butil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(18) N2,N4-bis(ciclohexilmetil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(19) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis(imino-3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(20) 4,4'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(imino-3,1-propanodiil)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)-fenol,

(21) N^2-isopropil-6-fenil-N4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(22) 2-cloro-4-(metilsulfonil)-***N***-[4-[(fenilmetil)amino]-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamida,

(23) ***N***-[[4-[[[4-(ciclopropilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]ciclohexil]metil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

(24) [[4-[[[[[4-amino-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

(25) [[4-[[[[[4-[bis(hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]metoxi]metil](hidroximetil)amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]imino]bis-metanol,

(26) éster etílico de ácido 5-[4,6-bis(dietilamino)-1,3,5-triazin-2-il]- 2H-tetrazol-2-acético,

(27) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetil-6-(2*H*-tetrazol-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(28) ***N,N'***-[6-[4-(acetilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis-acetamida,

(29) N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-[[4-(dimetilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-1,3,4-Oxadiazol-2-carboxamida,

(30) 6-(4-clorofenil)-N2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N4-[3-(dietilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(31) 6-(4-clorofenil)-N2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N4-[3-(dimetilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(32) N2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-6-(4-clorofenil)-N4-[3-(dietilamino)propil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(33) N2,N4-bis[(4-metoxifenil)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,5-Triazina-2,4-diamina,

(34) N,N''-(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis[N'-(2-cloroetil)-Urea,

(35) N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N'-[4-metil-3-[[4-fenil-6-(propilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]fenil]-urea,

(36) N-[4-[[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-2-metilfenil]amino]-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-glicina,

(37) N-[4-[[5-[[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-2-metilfenil]amino]-6-(5-tiazolil)-1,3,5-triazin-2-il]-L-Valina,

(38) s-Triazina, 2-fenil-4,6-bis[[6-[[4-fenil-6-[[6-[[4-fenil-6-(triclorometil)-s-triazin-2-il]amino]hexil]amino]-s-triazin-2-il]amino]hexil]amino]-,

(39) α,α'-[(6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis[imino(1,1,2,2-tetrafluoro-3-oxo-3,1-propanodiil)]]bis[ω-[tetrafluoro(trifluorometil)etoxi]-Poli[oxi[trifluoro(trifluorometil)-1,2-etanodiilo]] y

(40) α-[[4-[[(3-clorofenil)metil]amino]-6-(1H-imidazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-, (αR)-Ciclohexanopropanamida.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$; y

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6) y -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo; y

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H;

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido; o

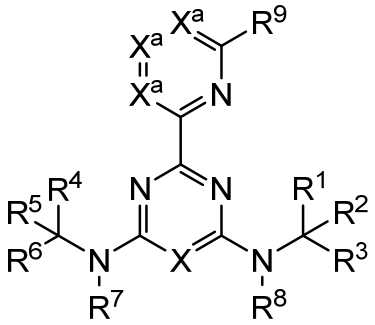
R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido,

en donde, cuando A es un fenilo, 2-pirrolilo o 1-imidazolilo opcionalmente sustituido entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ no es igual a $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ y el compuesto no es 2-(1,2-dibromoetil)-4-fenil-6-(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridecafluorohexil)-1,3,5-Triazina.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el anillo A es un arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros sustituido, que está sustituido por hasta dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -hidroxialquilo C_1-C_4, $-NH-S(O)_2-$(alquilo C_1-C_4), $-S(O)_2NH$(alquilo C_1-C_4), -CN, $-S(O)_2-$(alquilo C_1-C_4), alcoxi C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4), -OH, $-OCF_3$,

-CN, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)$, $-C(O)\text{-}N(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)_2$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}O\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)$, azetidinilo, fenilo y ciclopropilo opcionalmente sustituido por OH.

5. Un compuesto que tiene la Fórmula B, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(B), en donde:

X es N, CH o C-halo;

X^a es N o $C\text{-}R^{9a}$, siempre que cuando un X^a es N, entonces los otros dos X^a son ambos $C\text{-}R^{9a}$;

R^9 es halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -hidroxialquilo C_1-C_4, $-NH\text{-}S(O)_2\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)$, $-S(O)_2NH(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)$, -CN, $-S(O)_2\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)$, alcoxi C_1-C_4, $-NH(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)_2$, -OH, $-OCF_3$, -CN, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)$, $-C(O)\text{-}N(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)_2$, $-(\text{alquileno } C_1\text{-}C_6)\text{-}O\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)$, arilo y ciclopropilo opcionalmente sustituido por OH;

cada R^{9a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -hidroxialquilo C_1-C_4, $-NH\text{-}S(O)_2\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)$, $-S(O)_2NH(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)$, -CN, $-S(O)_2\text{-}(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)$, alcoxi C_1-C_4, $-NH(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)$, -

N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)-N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), arilo y ciclopropilo opcionalmente sustituido por OH;

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, -NH_2, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6) y -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

en donde el compuesto no se selecciona del grupo:

(1) 4,6-Pirimidinadiamina, 2-(6-metil-2-piridinil)-N4,N6-dipropil-;

(2) 4,6-Pirimidinadiamina, N4-etil-2-(6-metil-2-piridinil)-N6-propil-;

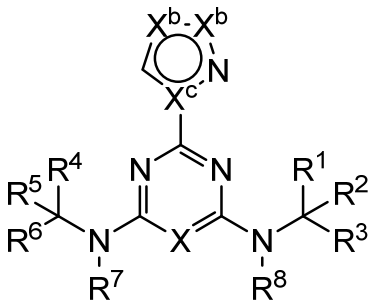
(3) 4,6-Pirimidinadiamina, N4,N4-dietil-2-(6-metil-2-piridinil)-N6-propil-;

(4) [2,4'-Bipirimidina]-2',4,6-triamina, N6-[2-(dimetilamino)etil]-N2',N2',N4,N4-tetrametil-; o

(5) [2,4'-Bipirimidina]-2',4,6-triamina, N6-[2-(dimetilamino)etil]-N2',N2',N4,N4-tetrametil-, fosfato.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

7. Un compuesto que tiene la Fórmula C, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(C), en donde:

X es N, CH o C-halo;

cada X^b es independientemente $N-R^{9b}$, O, S, C-H o $C-R^{9c}$, siempre que al menos un X^b sea $C-R^{9c}$ y cuando un X^b es C-H o $C-R^{9c}$ y el otro es $C-R^{9c}$ entonces X^c es N y cuando un X^b es $N-R^{9b}$, O o S, entonces X^c es C;

R^{9b} es hidrógeno o -alquilo C_1-C_4;

R^{9c} es halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -hidroxialquilo C_1-C_4, $-NH-S(O)_2-$(alquilo C_1-C_4), $-S(O)_2NH$(alquilo C_1-C_4), -CN, $-S(O)_2-$(alquilo C_1-C_4), alcoxi C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -OH, $-OCF_3$, -CN, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)-N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

-(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), arilo y ciclopropilo opcionalmente sustituido por OH;

R^1, R^3, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^4 y R^6 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde:

(i) cuando X es CH y A es 1-imidazolilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolilo opcionalmente sustituido o 1-pirazolilo opcionalmente sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-cloro-fenilo) o $NHCH_2CH_2OH$; y

(ii) cuando X y X^c ambos son N, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$ o $N(CH_2CH_3)_2$.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde:

R^{9c} es halo, -OH, CN, $-NH_2$, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4 y -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6);

R^1 y R^4 son cada uno hidrógeno;

R^3 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN; y

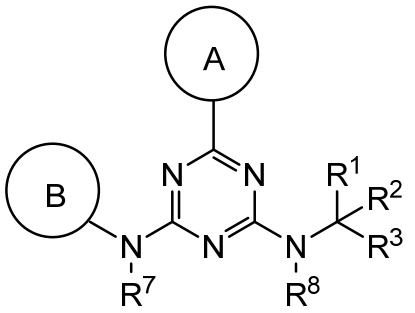
R^2 y R^5 son cada uno -(alquilo C_1-C_6), en donde:

el resto alquilo presente en R^2 y R^5 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$ o halo; y cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H.

9. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^1 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 y R^2 y R^5 son cada uno -(alquilo C_1-C_6).

10. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R^3 y R^6 son ambos hidrógeno, R^1 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 y R^2 y R^5 son cada uno -(alquilo C_1-C_6).

11. Un compuesto que tiene la Fórmula III, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(III), en donde:

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

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

R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1, R^3, R^4 y R^6 se sustituye cada uno independientemente opcionalmente por -OH, $-NH_2$, -CN, -O-alquilo C_1-C_4, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

R^2 se selecciona de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH_2, -(alquilo C_1-C_6)-CO_2H, -(alquenilo o alquinilo C_2-C_6), -(alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6),-(alquileno C_0-C_6)-Q, -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6) y -(alquileno C_0-C_6)-C(O)-(alquileno C_0-C_6)-Q, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO_2H o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 se reemplaza opcionalmente por $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6; y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; en donde

R^1 y R^3 opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 opcionalmente se toman juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

en donde cuando A es un oxadiazol sustituido por un piridinilo opcionalmente sustituido, entonces G no es un fenilo opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde G está sustituido por 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de halo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, -CN, =O, -OH, arilo, heteroarilo $-SO_2$alquilo C_1-C_4, $-CO_2$alquilo C_1-C_4, -C(O)arilo y -C(O)alquilo C_1-C_4.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

14. La composición de la reivindicación 13 que adicionalmente comprende un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de cáncer.

15. Un método para tratar un cáncer que se caracteriza por la presencia de una mutación de IDH1, en donde la mutación de IDH1 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente que comprende el paso de administrar al paciente que lo necesita una composición de la reivindicación 13.

16. El método de la reivindicación 15, en donde la mutación de IDH1 es una mutación R132H o R132C de IDH1.

17. El método de la reivindicación 16, en donde el cáncer se selecciona de glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), cáncer de colon o linfoma no-Hodgkin (NHL) angio-inmunoblástico en un paciente.

18. El método de la reivindicación 16 que adicionalmente comprende administrar al paciente que lo necesita un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de cáncer.

Attorney Docket No.: C2081-7060WO

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the sufficiency and receipt of which is hereby acknowledged, We, **Zhenwei Cai** (Citizenship: United States of America), 36 Hills Drive, Belle Mead, NJ 08502, United States of America, and **Ding Zhou** (Citizenship: China), 52 Yishashi Garden, 188 Chunjiu RD., Shanghai 201612, China, hereby:

Sell, assign and transfer to **PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.**, 2nd Floor, Building 1B, No. 528 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai 201201, China, its successors, assigns and legal representatives, all hereinafter referred to as said Assignee, the entire right, title and interest for the United States and all foreign countries, in and to any and all inventions which are disclosed in the International Application for Patent filed with the State Intellectual Property Office of the People's Republic of China as Receiving Office of the World Intellectual Property Organization in accordance with the Patent Cooperation Treaty (PCT) on

Filed:_____

under International Application Serial No. _____

and

entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE,

and in and to said application and all continuing, divisional, continuation-in-part, substitute, renewal, reissue and all other applications for Letters Patent which have been or shall be filed in the United States and all foreign countries on said any and all inventions and in and to all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and all foreign countries on said any and all inventions including the right to apply for patent rights in each foreign country and all rights to priority; and further including any right to sue for past infringement;

Appoint, authorize and request the attorneys appointed in said application to hereafter complete this assignment by inserting in the spaces provided above the filing date and serial number of said application when known;

Agree that said Assignee may apply for and receive Letters Patent for said any and all inventions in its own name; and when requested, without charge to but at the expense of said Assignee, we agree to carry out in good faith the intent and purpose of this assignment, by executing all divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, and all other patent applications on said any and all inventions, by executing all rightful oaths, assignments, powers of attorney and other papers, by communicating to said Assignee all facts known to me relating to said any and all inventions and the history thereof, and generally by doing everything reasonably possible which said Assignee shall consider desirable for aiding in securing and maintaining proper patent protection for said any and all inventions and for vesting title to said any and all inventions and all applications for patents and all patents on said inventions, in said Assignee;

Request the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to said Assignee; and

Covenant with said Assignee that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by me and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by me.

Said Assignee does hereby acknowledge and accept the above sale, assignment and transfer of all the rights, title and interest enumerated above, including but not limited to the right to priority and the right to sue for past infringement.

In the event that the execution date, filing date and/or Application No. are not entered or are incorrect at the time Assignor(s) executed this document, Assignor(s) hereby authorize and request an attorney of Assignee to insert the information or make the correction.

THE ASSIGNOR

6-27-2014
Date

Assignor: **Zhenwei Cai**

Witness
Name Qinli Li
Address 9A 528 RuiQing Road, Shanghai, P.R.C.

Witness
Name Li Zou
Address 9A 528 RuiQing Road. Shanghai. PRC.

THE ASSIGNOR

6-27-2014
Date

Assignor: **Ding Zhou**

Witness
Name Qinli Li
Address 9A 528 RuiQing, Shanghai, PRC.

Witness
Name Li Zou
Address 9A 528 RuiQing, Shanghai, PRC.

ASSIGNEE:

PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

2014-6-27
Date

Signature

Jiang Shenghi
Printed Name of Signor

Deputy General Manager
Title/Authority of Signor

Witness
Name
Address Qidi Li 9A 528 RuiQing Road, Shanghai, PRC.

Witness
Name
Address Li Zou 9A 528 RuiQing Road, Shanghai, PRC

Expediente No. C2081-7060WO

CESIÓN

Por una consideración buena y valiosa, cuya suficiencia y recepción se reconocen por medio del presente, Nosotros, **Zhenwei Cai** (Ciudadanía: Estados Unidos de América); 36 Hills Drive, Belle Mead, NJ 08502, Estados Unidos de América y **Ding Zhou** (Ciudadanía: China); 52 Yishashi Garden, 188 Chunjiu RD., Shanghai 201612, China, por la presente:

Vendemos, cedemos y transferimos a **PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.,** 2nd Floor, Building 1B, No. 528 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai 201201, China, sus sucesores, personas nombradas y representantes legales, en lo sucesivo referidos todos como dicho Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y todos los países extranjeros, en y para cualquiera y todas las invenciones que se divulgan en la Solicitud de Patente Internacional presentada ante la Oficina de Propiedad Intelectual Estatal de la República Popular de China en la Oficina de Recepción de la Organización de Propiedad Intelectual Mundial de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) el

Presentada:_____
bajo el Número de Serie de Solicitud Internacional _____
Y

Titulada COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

y en y para dicha solicitud y todas las solicitudes de continuación, divisional, continuación-en-parte, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de Título de Patente que hayan sido o fuesen presentadas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros sobre dicha cualquiera y todas las invenciones; y en y para todas las patentes originales y reexpedidas que hayan sido o fuesen emitidas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros en dicha cualquiera y todas las invenciones incluyendo el derecho a solicitar derechos de patente en cada país extranjero y todos los derechos de prioridad; y además incluyendo cualquier derecho a entablar demanda por incumplimiento pasado;

Nombramos, autorizamos y solicitamos a los abogados nombrados en dicha solicitud a que en lo sucesivo completen esta cesión insertando en los espacios arriba proporcionados la fecha de presentación y número de serie de dicha solicitud cuando se conozcan;

Acordamos que dicho Cesionario puede solicitar y recibir el Título de Patente para dicha cualquiera y todas las invenciones en su propio nombre; y cuando así se solicite, sin cargo pero a expensas de dicho Cesionario, convenimos llevar a cabo, de buena fe, el intento y propósito de esta cesión, ejecutando todas las solicitudes divisionales, de continuación, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de patente en dicha cualquiera y todas las invenciones, ejecutando todos los juramentos legítimos, cesiones, poderes legales y otros documentos, comunicando a dicho Cesionario todos los hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha cualquiera y todas las invenciones y el historial de las mismas, y en general hacer todo lo razonablemente posible que dicho Cesionario considere deseable para ayudar a asegurar y mantener la protección de patente apropiada para dicha cualquiera y todas las invenciones y para versar el título de dicha cualquiera y todas las invenciones y todas las solicitudes de patente y todas las patentes de dichas invenciones, a dicho Cesionario;

Solicitamos al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas expedir dicho Título de Patente a dicho Cesionario;

Pactamos con dicho Cesionario que ninguna cesión, otorgamiento, hipoteca, licencia u otro acuerdo que afecte los derechos y la propiedad aquí transferida han sido celebrados con otras personas por nosotros y que el pleno derecho a transferir el mismo, tal como aquí se expresa, está en nuestra posesión.

Dicho Cesionario, por medio del presente, reconoce y acepta la venta, cesión y transferencia anterior de todos los derechos, título e interés enumerados arriba, incluyendo pero no limitado al derecho a la prioridad y el derecho a demandar por incumplimientos pasados.

En caso que la fecha de ejecución, fecha de presentación y/o Número de solicitud no sean ingresados o sean incorrectos al momento en que el Cedente ejecutó este documento, el Cedente por medio del presente autoriza y solicita a un abogado del Cesionario insertar la información o realizar la corrección.

EL CEDENTE

27-06-2014 [Rúbrica]
Fecha Cedente: **Zhenwei Cai**

Qinli Li
Testigo
Nombre Qinli Li
Dirección 9A 528 Rni Qing Road, Shanghai PRC

Li Zon
Testigo
Nombre Li Zon
Dirección 9A 528 Rni Qing Road, Shanghai PRC

EL CEDENTE

27-06-2014 [Rúbrica]
Fecha Cedente: **Ding Zhou**

Qinli Li
Testigo
Nombre Qinli Li
Dirección 9A 528 Rni Qing Road, Shanghai PRC

Li Zon
Testigo
Nombre Li Zon
Dirección 9A 528 Rni Qing Road, Shanghai PRC

EL CESIONARIO **PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd**

27-06-2014 [Rúbrica]
Fecha Firma

Jiang Shenghi
Nombre impreso del firmante

Gerente General
Puesto/Autoridad del Firmante

Qinli Li
Testigo
Nombre Qinli Li
Dirección 9A 528 Rni Qing Road, Shanghai PRC

Li Zon
Testigo
Nombre Li Zon
Dirección 9A 528 Rni Qing Road, Shanghai PRC

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the sufficiency and receipt of which is hereby acknowledged, We, **Zenon D. Konteatis** (Citizenship: United States of America), 137 Southern Blvd, Chatham, New Jersey 07928, United States of America, **Janeta Popovici-Muller** (Citizenship: United States of America), 12 Clarke Farm Rd., Windham, New Hampshire 03087, United States of America, **Jeremy M. Travins** (Citizenship: United States of America), 14 Overlook Dr., Southborough, Massachusetts 01772, United States of America, and **Robert Zahler** (Citizenship: United States of America), 5 East Welling Avenue, Pennington, New Jersey 08534, United States of America, hereby:

Sell, assign and transfer to **Agios Pharmaceuticals, Inc.**, a Delaware corporation having a place of business at 38 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America, its successors, assigns and legal representatives, all hereinafter referred to as said Assignee, the entire right, title and interest for the United States and all foreign countries, in and to any and all inventions which are disclosed in the International Application for Patent filed with the State Intellectual Property Office of the People's Republic of China as Receiving Office of the World Intellectual Property Organization in accordance with the Patent Cooperation Treaty (PCT) on

Filed:_____

under International Application Serial No. _____

and

entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE,

and in and to said application and all continuing, divisional, continuation-in-part, substitute, renewal, reissue and all other applications for Letters Patent which have been or shall be filed in the United States and all foreign countries on said any and all inventions; and in and to all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and all foreign countries on said any and all inventions including the right to apply for patent rights in each foreign country and all rights to priority; and further including any right to sue for past infringement;

Appoint, authorize and request the attorneys appointed in said application to hereafter complete this assignment by inserting in the spaces provided above the filing date and serial number of said application when known;

Agree that said Assignee may apply for and receive Letters Patent for said any and all inventions in its own name; and when requested, without charge to but at the expense of said Assignee, we agree to carry out in good faith the intent and purpose of this assignment, by executing all divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, and all other patent applications on said any and all inventions, by executing all rightful oaths, assignments, powers of attorney and other papers, by communicating to said Assignee all facts known to me relating to said any and all inventions and the history thereof, and generally by doing everything reasonably possible which said Assignee shall consider desirable for aiding in securing and maintaining proper patent protection for said any and all inventions and for vesting title to said any and all inventions and all applications for patents and all patents on said inventions, in said Assignee;

Request the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to said Assignee; and

Covenant with said Assignee that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by me and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by me.

Said Assignee does hereby acknowledge and accept the above sale, assignment and transfer of all the rights, title and interest enumerated above, including but not limited to the right to priority and the right to sue for past infringement.

In the event that the execution date, filing date and/or Application No. are not entered or are incorrect at the time Assignor(s) executed this document, Assignor(s) hereby authorize and request an attorney of Assignee to insert the information or make the correction.

THE ASSIGNOR

Zenon D. Konteatis

Zenon D. Konteatis

Given and signed in Cambridge, MA this 26th day of June 2014.

State of Massachusetts

County of Middlesex

NOTARIAL CERTIFICATE

The foregoing instrument was acknowledged before me this 26th day of June, 2014, by **Zenon D. Konteatis**. V Personally known or ___ Produced _____ as identification.

Lisa Cormier
Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: J. Duncan Higgons
Title: Chief Operating Officer

Given and signed in Cambridge, MA this 26th day of June 2014.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 26th day of June of 2014, personally appeared before me J. Duncan Higgons, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn he declared that he is the COO of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNOR

Janeta Popovici-Muller

Given and signed in Cambridge, MA this 26th day of June 2014.

State of Massachusetts

County of Middlesex

NOTARIAL CERTIFICATE

The foregoing instrument was acknowledged before me this 26th day of June, 2014, by **Janeta Popovici-Muller**. ✓ Personally known or ___ Produced _____ as identification.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By:
Title: J. Duncan Higgons
Chief Operating Officer
Given and signed in Cambridge, MA this 26th day of June 2014.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 26th day of June of 2014, personally appeared before me J. Duncan Higgons, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn he declared that he is the CCO of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNOR

Jeremy M. Travins

Jeremy M. Travins

Given and signed in Cambridge, MA this 26th day of June 2014.

State of Massachusetts

County of Middlesex

NOTARIAL CERTIFICATE

The foregoing instrument was acknowledged before me this 26th day of June, 2014, by **Jeremy M. Travins**. √ Personally known or ___ Produced _____ as identification.

Lisa Cormier

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: J. Duncan Higgons
Title: Chief Operating Officer

Given and signed in Cambridge, MA this 26th day of June 2014.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 26th day of June of 2014, personally appeared before me J. Duncan Higgons, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn he declared that he is the COO of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNOR

Robert Zahler

Given and signed in Cambridge, MA this 30 day of June 2014.

State of Massachusetts

County of Middlesex

NOTARIAL CERTIFICATE

The foregoing instrument was acknowledged before me this 30th day of June, 2014, by **Robert Zahler**. ✓ Personally known or ___ Produced _____ as identification.

Notary Public

{Notary Seal}

CYNTHIA FERRAZZANI
MY COMM. EXPIRES SEPTEMBER 1, 2018
NOTARY PUBLIC COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: J. Duncan Higgons
Title: Chief Operating Officer

Given and signed in Cambridge, MA this 30th day of June 2014.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 30th day of June of 2014, personally appeared before me J. Duncan Higgons, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn he declared that he is the COO of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

CESIÓN

Por una consideración buena y valiosa, cuya suficiencia y recepción se reconocen por medio del presente, Nosotros, **Zenon D. Konteatis** (Ciudadanía: Estados Unidos de América); 137 Southern Blvd., Chatham, New Jersey 07928, Estados Unidos de América, **Janeta Popovici-Muller** (Ciudadanía: Estados Unidos de América); 12 Clarke Farm Rd., Windham, New Hampshire 03087, Estados Unidos de América, **Jeremy M. Travins** (Ciudadanía: Estados Unidos de América), 14 Overlook Dr., Southborough, Massachussets 01772, Estados Unidos de América, y **Robert Zaahler** (Ciudadanía: Estados Unidos de América); 5 East Welling Avenue, Pennington, New Jersey 08534, Estados Unidos de América por la presente:

Vendemos, cedemos y transferimos a **Agios Pharmaceuticals, Inc.,** una empresa de Delaware con lugar de negocios en 38 Sidney Street, Cambridge, Massachussets 02139, Estados Unidos de América, sus sucesores, personas nombradas y representantes legales, en lo sucesivo referidos todos como dicho Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y todos los países extranjeros, en y para cualquiera y todas las invenciones que se divulgan en la Solicitud de Patente Internacional presentada ante la Oficina de Propiedad Intelectual Estatal de la República Popular de China en la Oficina de Recepción de la Organización de Propiedad Intelectual Mundial de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) el

Presentada:_____
bajo el Número de Serie de Solicitud Internacional _____
Y

Titulada COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

y en y para dicha solicitud y todas las solicitudes de continuación, divisional, continuación-en-parte, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de Título de Patente que hayan sido o fuesen presentadas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros sobre dicha cualquiera y todas las invenciones; y en y para todas las patentes originales y reexpedidas que hayan sido o fuesen emitidas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros en dicha cualquiera y todas las invenciones incluyendo el derecho a solicitar derechos de patente en cada país extranjero y todos los derechos de prioridad; y además incluyendo cualquier derecho a entablar demanda por incumplimiento pasado;

Nombramos, autorizamos y solicitamos a los abogados nombrados en dicha solicitud a que en lo sucesivo completen esta cesión insertando en los espacios arriba proporcionados la fecha de presentación y número de serie de dicha solicitud cuando se conozcan;

Acordamos que dicho Cesionario puede solicitar y recibir el Título de Patente para dicha cualquiera y todas las invenciones en su propio nombre; y cuando así se solicite, sin cargo pero a expensas de dicho Cesionario, convenimos llevar a cabo, de buena fe, el intento y propósito de esta cesión, ejecutando todas las solicitudes divisionales, de continuación, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de patente en dicha cualquiera y todas las invenciones, ejecutando todos los juramentos legítimos, cesiones, poderes legales y otros documentos, comunicando a dicho Cesionario todos los hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha cualquiera y todas las invenciones y el historial de las mismas, y en general hacer todo lo razonablemente posible que dicho Cesionario considere deseable para ayudar a asegurar y mantener la protección de patente apropiada para dicha cualquiera y todas las invenciones y para versar el título de dicha cualquiera y todas las invenciones y todas las solicitudes de patente y todas las patentes de dichas invenciones, a dicho Cesionario;

Solicitamos al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas expedir dicho Título de Patente a dicho Cesionario;

Pactamos con dicho Cesionario que ninguna cesión, otorgamiento, hipoteca, licencia u otro acuerdo que afecte los derechos y la propiedad aquí transferida han sido celebrados con otras personas por nosotros y que el pleno derecho a transferir el mismo, tal como aquí se expresa, está en nuestra posesión.

Dicho Cesionario, por medio del presente, reconoce y acepta la venta, cesión y transferencia anterior de todos los derechos, título e interés enumerados arriba, incluyendo pero no limitado al derecho a la prioridad y el derecho a demandar por incumplimientos pasados.

En caso que la fecha de ejecución, fecha de presentación y/o Número de solicitud no sean ingresados o sean incorrectos al momento en que el Cedente ejecutó este documento, el Cedente por medio del presente autoriza y solicita a un abogado del Cesionario insertar la información o realizar la corrección.

EL CEDENTE

[Rúbrica]

Zenon D. Konteatis

Proporcionado y firmado en Cambridge, MA este día 26 de junio de 2014.

Estado de Massachussets
Condado de Middlesex

CERTIFICADO NOTARIAL

El instrumento anterior fue reconocido por mí este día 26 de Junio de 2014, por **Zenon D. Konteatis.** X Personalmente Conocido o ___ Producido _____como identificación.

[Rúbrica]_____
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de Septiembre, 2018

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: J. Duncan Higgons
Puesto: Director de operaciones

Proporcionado y firmado en Cambridge, MA hoy 26 de junio de 2014.

CERTIFICADO NOTARIAL

En este día 26 de junio de 2014, personalmente compareció ante mí J. Duncan Higgons, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el COO de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

EL CEDENTE

[Rúbrica]

Janeta Popovici-Muller

Proporcionado y firmado en Cambridge, MA este día 26 de junio de 2014.

Estado de Massachussets
Condado de Middlesex

CERTIFICADO NOTARIAL

El instrumento anterior fue reconocido por mí este día 26 de Junio de 2014, por **Janeta Popovici-Muller.** X Personalmente Conocido o ___ Producido _____como identificación.

[Rúbrica]_____
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de Septiembre, 2018

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: J. Duncan Higgons
Puesto: Director de operaciones

Proporcionado y firmado en Cambridge, MA hoy 26 de junio de 2014.

CERTIFICADO NOTARIAL

En este día 26 de junio de 2014, personalmente compareció ante mí J. Duncan Higgons, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el COO de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

EL CEDENTE

[Rúbrica]

Jeremy M. Travins

Proporcionado y firmado en Cambridge, MA este día 26 de junio de 2014.

Estado de Massachussets
Condado de Middlesex

CERTIFICADO NOTARIAL

El instrumento anterior fue reconocido por mí este día 26 de Junio de 2014, por **Jeremy M. Travins.** X Personalmente Conocido o ___ Producido _____como identificación.

[Rúbrica]_____
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de Septiembre, 2018

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: J. Duncan Higgons
Puesto: Director de operaciones

Proporcionado y firmado en Cambridge, MA hoy 26 de junio de 2014.

CERTIFICADO NOTARIAL

En este día 26 de junio de 2014, personalmente compareció ante mí J. Duncan Higgons, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el COO de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

EL CEDENTE

[Rúbrica]

Robert Zahler

Proporcionado y firmado en Cambridge, MA este día 30 de junio de 2014.

Estado de Massachussets
Condado de Middlesex

CERTIFICADO NOTARIAL

El instrumento anterior fue reconocido por mí este día 30 de Junio de 2014, por **Robert Zahler.** X Personalmente Conocido o ___ Producido _____como identificación.

[Rúbrica]_____
Notario Público

[Sello Notarial]

Sello Redondo en el que se lee:
CYNTHIA FERRAZZANI
Mi comisión expira el 7 de septiembre de 2018
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: J. Duncan Higgons
Puesto: Director de operaciones

Proporcionado y firmado en Cambridge, MA hoy 30 de junio de 2014.

CERTIFICADO NOTARIAL

En este día 30 de junio de 2014, personalmente compareció ante mí J. Duncan Higgons, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el COO de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

Attorney Docket No.: C2081-7060WO

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the sufficiency and receipt of which is hereby acknowledged, **PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.**, 2nd Floor, Building 1B, No. 528 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai 201201, China, hereby:

Sell, assign and transfer to **Agios Pharmaceuticals, Inc.**, a Delaware corporation having a place of business at 38 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America, its successors, assigns and legal representatives, all hereinafter referred to as said Assignee, the entire right, title and interest for the United States and all foreign countries, in and to any and all inventions which are disclosed in the International Application for Patent filed with the State Intellectual Property Office of the People's Republic of China as Receiving Office of the World Intellectual Property Organization in accordance with the Patent Cooperation Treaty (PCT) on

Filed:_____

under International Application Serial No. _____

and

entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE,

and in and to said application and all continuing, divisional, continuation-in-part, substitute, renewal, reissue and all other applications for Letters Patent which have been or shall be filed in the United States and all foreign countries on said any and all inventions and in and to all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and all foreign countries on said any and all inventions including the right to apply for patent rights in each foreign country and all rights to priority; and further including any right to sue for past infringement;

Appoint, authorize and request the attorneys appointed in said application to hereafter complete this assignment by inserting in the spaces provided above the filing date and serial number of said application when known;

Agree that said Assignee may apply for and receive Letters Patent for said any and all inventions in its own name; and when requested, without charge to but at the expense of said Assignee, I agree to carry out in good faith the intent and purpose of this assignment, by executing all divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, and all other patent applications on said any and all inventions, by executing all rightful oaths, assignments, powers of attorney and other papers, by communicating to said Assignee all facts known to me relating to said any and all inventions and the history thereof, and generally by doing everything reasonably possible which said Assignee shall consider desirable for aiding in securing and maintaining proper patent protection for said any and all inventions and for vesting title to said any and all inventions and all applications for patents and all patents on said inventions, in said Assignee;

Request the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to said Assignee; and

Covenant with said Assignee that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by me and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by me.

Said Assignee does hereby acknowledge and accept the above sale, assignment and transfer of all the rights, title and interest enumerated above, including but not limited to the right to priority and the right to sue for past infringement.

In the event that the execution date, filing date and/or Application No. are not entered or are incorrect at the time Assignor(s) executed this document, Assignor(s) hereby authorize and request an attorney of Assignee to insert the information or make the correction.

ASSIGNOR

By:

PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

2014-6-27
Date

Signature

Jiang Shengli
Printed Name of Signor

Deputy General Manager
Title/Authority of Signor

Witness Qinli Li
Name
Address 9A 528 Ruiqing Road, PRC.

Witness Lv Zou
Name
Address 9A 528 Ruiqing Road, PRC

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: J. Duncan Higgons
Title: Chief Operating Officer

Given and signed in Cambridge, MA this 30th day of June 2014.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 30th day of June of 2014, personally appeared before me J. Duncan Higgons, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn he declared that he is the COO of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

Expediente No. C2081-7060WO

CESIÓN

Por una consideración buena y valiosa, cuya suficiencia y recepción se reconocen por medio del presente, **PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.,** 2nd Floor, Building 1B, No. 528 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai 201201, China, por la presente:

Vendemos, cedemos y transferimos a **Agios Pharmaceuticals, Inc.,** una empresa de Delaware con lugar de negocios en 38 Sidney Street, Cambridge, Massachussets 02139, Estados Unidos de América, sus sucesores, personas nombradas y representantes legales, en lo sucesivo referidos todos como dicho Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y todos los países extranjeros, en y para cualquiera y todas las invenciones que se divulgan en la Solicitud de Patente Internacional presentada ante la Oficina de Propiedad Intelectual Estatal de la República Popular de China en la Oficina de Recepción de la Organización de Propiedad Intelectual Mundial de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) el

Presentada:_____
bajo el Número de Serie de Solicitud Internacional _____
Y

Titulada COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

y en y para dicha solicitud y todas las solicitudes de continuación, divisional, continuación-en-parte, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de Título de Patente que hayan sido o fuesen presentadas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros sobre dicha cualquiera y todas las invenciones; y en y para todas las patentes originales y reexpedidas que hayan sido o fuesen emitidas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros en dicha cualquiera y todas las invenciones incluyendo el derecho a solicitar derechos de patente en cada país extranjero y todos los derechos de prioridad; y además incluyendo cualquier derecho a entablar demanda por incumplimiento pasado;

Nombramos, autorizamos y solicitamos a los abogados nombrados en dicha solicitud a que en lo sucesivo completen esta cesión insertando en los espacios arriba proporcionados la fecha de presentación y número de serie de dicha solicitud cuando se conozcan;

Acordamos que dicho Cesionario puede solicitar y recibir el Título de Patente para dicha cualquiera y todas las invenciones en su propio nombre; y cuando así se solicite, sin cargo pero a expensas de dicho Cesionario, convenimos llevar a cabo, de buena fe, el intento y propósito de esta cesión, ejecutando todas las solicitudes divisionales, de continuación, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de patente en dicha cualquiera y todas las invenciones, ejecutando todos los juramentos legítimos, cesiones, poderes legales y otros documentos, comunicando a dicho Cesionario todos los hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha cualquiera y todas las invenciones y el historial de las mismas, y en general hacer todo lo razonablemente posible que dicho Cesionario considere deseable para ayudar a asegurar y mantener la protección de patente apropiada para dicha cualquiera y todas las invenciones y para versar el título de dicha cualquiera y todas las invenciones y todas las solicitudes de patente y todas las patentes de dichas invenciones, a dicho Cesionario;

Solicitamos al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas expedir dicho Título de Patente a dicho Cesionario;

Pactamos con dicho Cesionario que ninguna cesión, otorgamiento, hipoteca, licencia u otro acuerdo que afecte los derechos y la propiedad aquí transferida han sido celebrados con otras personas por nosotros y que el pleno derecho a transferir el mismo, tal como aquí se expresa, está en nuestra posesión.

Dicho Cesionario, por medio del presente, reconoce y acepta la venta, cesión y transferencia anterior de todos los derechos, título e interés enumerados arriba, incluyendo pero no limitado al derecho a la prioridad y el derecho a demandar por incumplimientos pasados.

En caso que la fecha de ejecución, fecha de presentación y/o Número de solicitud no sean ingresados o sean incorrectos al momento en que el Cedente ejecutó este documento, el Cedente por medio del presente autoriza y solicita a un abogado del Cesionario insertar la información o realizar la corrección.

CEDENTE

Por: **PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd**

27-06-2014 [Rúbrica]
Fecha Firma

Jiang Shenghi
Nombre impreso del firmante

Gerente General
Puesto/Autoridad del firmante

Qinli Li
Testigo
Nombre Qinli Li
Dirección 9A 528 Rni Qing Road, Shanghai PRC

Li Zon
Testigo
Nombre Li Zon
Dirección 9A 528 Rni Qing Road, Shanghai PRC

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: J. Duncan Higgons
Puesto: Director de operaciones

Proporcionado y firmado en Cambridge, MA hoy 30 de junio de 2014.

CERTIFICADO NOTARIAL

En este día 30 de junio de 2014, personalmente compareció ante mí J. Duncan Higgons, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el COO de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

Attorney Docket No.: C2081-7060WO

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the sufficiency and receipt of which is hereby acknowledged, We, Zhenwei Cai (Citizenship: United States of America), 36 Hills Drive, Belle Mead, New Jersey 08502, United States of America; and Ding Zhou (Citizenship: China), 52 Yishashi Garden, 188 Chunjiu Road, Shanghai, China 201612 hereby:

Sell, assign and transfer to PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd., 2nd Floor, Building 1B, No. 528 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai 201201, China, its successors, assigns and legal representatives, all hereinafter referred to as said Assignee, the entire right, title and interest for the United States and all foreign countries, in and to any and all inventions which are disclosed in the International Application for Patent filed with the State Intellectual Property Office of the People's Republic of China as Receiving Office of the World Intellectual Property Organization in accordance with the Patent Cooperation Treaty (PCT) on

July 11, 2013
under International Application Serial No. PCT/CN2013/079200

and

entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE, and in and to said application and all continuing, divisional, continuation-in-part, substitute, renewal, reissue and all other applications for Letters Patent which have been or shall be filed in the United States and all foreign countries on said any and all inventions; and in and to all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and all foreign countries on said any and all inventions including the right to apply for patent rights in each foreign country and all rights to priority; and further including any right to sue for past infringement;

Appoint, authorize and request the attorneys appointed in said application to hereafter complete this assignment by inserting in the spaces provided above the filing date and serial number of said application when known;

Agree that said Assignee may apply for and receive Letters Patent for said any and all inventions in its own name; and when requested, without charge to but at the expense of said Assignee, I agree to carry out in good faith the intent and purpose of this assignment, by executing all divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, and all other patent applications on said any and all inventions, by executing all rightful oaths, assignments, powers of attorney and other papers, by communicating to said Assignee all facts known to me relating to said any and all inventions and the history thereof, and generally by doing everything reasonably possible which said Assignee shall consider desirable for aiding in securing and maintaining proper patent protection for said any and all inventions and for vesting title to said any and all inventions and all applications for patents and all patents on said inventions, in said Assignee;

Request the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to said Assignee; and

Covenant with said Assignee that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by me and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by me.

Said Assignee does hereby acknowledge and accept the above sale, assignment and transfer of all the rights, title and interest enumerated above, including but not limited to the right to priority and the right to sue for past infringement.

In the event that the execution date, filing date and/or Application No. are not entered or are incorrect at the time Assignor(s) executed this document, Assignor(s) hereby authorize and request an attorney of Assignee to insert the information or make the correction.

THE ASSIGNOR

IN TESTIMONY WHEREOF, I Zhenwei Cai have executed this document on the date indicated below.

Zhenwei Cai — May 14, 2014

Signature of Inventor — Date

Belle Mead, NJ, USA

Inventor's City, State of residence

Witnessed by:

(1) Qiuli Li — 2014-5-14

Signature of Witness — Date

Qiuli Li — 158 Rui Xing Road, PuDong, Shanghai

Print Witness Name — Witness' City, State of residence

(2) Li Zou — 2014-5-14

Signature of Witness — Date

Li Zou — PuDong

Print Witness Name — Witness' City, State of residence

THE ASSIGNEE PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

2014-5-14
Date

Name: Jiang Shengli
Authorized Representative of
PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Witnessed by:

(1) _____
Signature of Witness

2014-5-14
Date

Qinli Li
Print Witness Name

518 Rui Qing Road PuDong, Shanghai
Witness' City, State of residence

(2) Li Zou
Signature of Witness

2014-5-14
Date

Li Zou
Print Witness Name

PuDong
Witness' City, State of residence

THE ASSIGNOR

IN TESTIMONY WHEREOF, I Ding Zhou have executed this document on the date indicated below.

Signature of Inventor — Date: 2014-5-14

Shanghai.
Inventor's City, State of residence

Witnessed by:

(1) Qiuli Li — 2014-5-14
Signature of Witness — Date

Qiuli Li — 528 Rui Qing Road, PuDong, Shanghai
Print Witness Name — Witness' City, State of residence

(2) Li Zou — 2014-5-14
Signature of Witness — Date

Li Zou — PuDong
Print Witness Name — Witness' ~~City~~, State of residence

THE ASSIGNEE PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

2014-5-14
Date

Name: Jiang Shengli
Authorized Representative of
PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Witnessed by:

(1) _____
Signature of Witness

Qinli Li
Print Witness Name

2014-5-14
Date

528 Rui Qing Road, PuDong, Shanghai
Witness' City, State of residence

(2) Li Zou
Signature of Witness

Li Zou
Print Witness Name

2014-5-14
Date

Pu Dong
Witness' City, State of residence

Expediente No. C2081-7060WO

CESIÓN

Por una consideración buena y valiosa, cuya suficiencia y recepción se reconocen por medio del presente, Nosotros, **Zhenwei Cai** (Ciudadanía: Estados Unidos de América); 36 Hills Drive, Belle Mead, NJ 08502, Estados Unidos de América y **Ding Zhou** (Ciudadanía: China); 52 Yishashi Garden, 188 Chunjiu RD., Shanghai 201612, China, por la presente:

Vendemos, cedemos y transferimos a **PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.,** 2nd Floor, Building 1B, No. 528 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai 201201, China, sus sucesores, personas nombradas y representantes legales, en lo sucesivo referidos todos como dicho Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y todos los países extranjeros, en y para cualquiera y todas las invenciones que se divulgan en la Solicitud de Patente Internacional presentada ante la Oficina de Propiedad Intelectual Estatal de la República Popular de China en la Oficina de Recepción de la Organización de Propiedad Intelectual Mundial de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) el

11 de Julio de 2013
bajo el Número de Serie de Solicitud Internacional PCT/CN2013/079200
Y

Titulada COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

y en y para dicha solicitud y todas las solicitudes de continuación, divisional, continuación-en-parte, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de Título de Patente que hayan sido o fuesen presentadas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros sobre dicha cualquiera y todas las invenciones; y en y para todas las patentes originales y reexpedidas que hayan sido o fuesen emitidas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros en dicha cualquiera y todas las invenciones incluyendo el derecho a solicitar derechos de patente en cada país extranjero y todos los derechos de prioridad; y además incluyendo cualquier derecho a entablar demanda por incumplimiento pasado;

Nombramos, autorizamos y solicitamos a los abogados nombrados en dicha solicitud a que en lo sucesivo completen esta cesión insertando en los espacios arriba proporcionados la fecha de presentación y número de serie de dicha solicitud cuando se conozcan;

Acordamos que dicho Cesionario puede solicitar y recibir el Título de Patente para dicha cualquiera y todas las invenciones en su propio nombre; y cuando así se solicite, sin cargo pero a expensas de dicho Cesionario, convenimos llevar a cabo, de buena fe, el intento y propósito de esta cesión, ejecutando todas las solicitudes divisionales, de continuación, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de patente en dicha cualquiera y todas las invenciones, ejecutando todos los juramentos legítimos, cesiones, poderes legales y otros documentos, comunicando a dicho Cesionario todos los hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha cualquiera y todas las invenciones y el historial de las mismas, y en general hacer todo lo razonablemente posible que dicho Cesionario considere deseable para ayudar a asegurar y mantener la protección de patente apropiada para dicha cualquiera y todas las invenciones y para versar el título de dicha cualquiera y todas las invenciones y todas las solicitudes de patente y todas las patentes de dichas invenciones, a dicho Cesionario;

Solicitamos al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas expedir dicho Título de Patente a dicho Cesionario;

Pactamos con dicho Cesionario que ninguna cesión, otorgamiento, hipoteca, licencia u otro acuerdo que afecte los derechos y la propiedad aquí transferida han sido celebrados con otras personas por nosotros y que el pleno derecho a transferir el mismo, tal como aquí se expresa, está en nuestra posesión.

Dicho Cesionario, por medio del presente, reconoce y acepta la venta, cesión y transferencia anterior de todos los derechos, título e interés enumerados arriba, incluyendo pero no limitado al derecho a la prioridad y el derecho a demandar por incumplimientos pasados.

En caso que la fecha de ejecución, fecha de presentación y/o Número de solicitud no sean ingresados o sean incorrectos al momento en que el Cedente ejecutó este documento, el Cedente por medio del presente autoriza y solicita a un abogado del Cesionario insertar la información o realizar la corrección.

EL CEDENTE

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, YO, Zhenwei Cai hemos ejecutado este documento en la fecha indicada a continuación

[Rúbrca] — Firma del Inventor

14 de mayo de 2014 — Fecha

Belle Mead, NJ, EUA
Ciudad del inventor, estado de residencia

Atestiguado por:

(1) Qinli Li — Firma del testigo

14-05-2014 — Fecha

Qinli Li — Nombre impreso del testigo

[Ilegible] — Ciudad del inventor, estado de residencia

(2) Li Zon — Firma del testigo

14-05-2014 — Fecha

Li Zon — Nombre impreso del testigo

Pu Dong — Ciudad del inventor, estado de residencia

EL CESIONARIO **PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd**

14-05-2014 [Rúbrica]
Fecha Nombre: [ilegible]
Representante autorizado de
PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Atestiguado por:

(1) Qinli Li 14-05-2014
Firma del testigo Fecha

Qinli Li [Ilegible]
Nombre impreso del testigo Ciudad del inventor, estado de residencia

(2) Li Zou 14-05-2014
Firma del testigo Fecha

Li Zou Pu Dong
Nombre impreso del testigo Ciudad del inventor, estado de residencia

EL CEDENTE

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, YO, Ding Zhou hemos ejecutado este documento en la fecha indicada a continuación

[Rúbrca] — Firma del Inventor

14 de mayo de 2014 — Fecha

Shanghai
Ciudad del inventor, estado de residencia

Atestiguado por:

(1) Qinli Li — Firma del testigo

14-05-2014 — Fecha

Qinli Li — Nombre impreso del testigo

[Ilegible] — Ciudad del inventor, estado de residencia

(2) Li Zon — Firma del testigo

14-05-2014 — Fecha

Li Zon — Nombre impreso del testigo

Pu Dong — Ciudad del inventor, estado de residencia

EL CESIONARIO **PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd**

14-05-2014 [Rúbrica]
Fecha Nombre: [ilegible]
Representante autorizado de
PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Atestiguado por:

(1) Qinli Li 14-05-2014
Firma del testigo Fecha

Qinli Li [Ilegible]
Nombre impreso del testigo Ciudad del inventor, estado de residencia

(2) Li Zou 14-05-2014
Firma del testigo Fecha

Li Zou Pu Dong
Nombre impreso del testigo Ciudad del inventor, estado de residencia

Attorney Docket No.: C2081-7060WO

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the sufficiency and receipt of which is hereby acknowledged, PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd., 2nd Floor, Building 1B, No. 528 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai 201201, China hereby:

Sell, assign and transfer to Agios Pharmaceuticals, Inc., a Delaware corporation having a place of business at 38 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America, its successors, assigns and legal representatives, all hereinafter referred to as said Assignee, the entire right, title and interest for the United States and all foreign countries, in and to any and all inventions which are disclosed in the International Application for Patent filed with the State Intellectual Property Office of the People's Republic of China as Receiving Office of the World Intellectual Property Organization in accordance with the Patent Cooperation Treaty (PCT) on

July 11, 2013
under International Application Serial No. PCT/CN2013/079200

and

entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE,

and in and to said application and all continuing, divisional, continuation-in-part, substitute, renewal, reissue and all other applications for Letters Patent which have been or shall be filed in the United States and all foreign countries on said any and all inventions; and in and to all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and all foreign countries on said any and all inventions including the right to apply for patent rights in each foreign country and all rights to priority; and further including any right to sue for past infringement;

Appoint, authorize and request the attorneys appointed in said application to hereafter complete this assignment by inserting in the spaces provided above the filing date and serial number of said application when known;

Agree that said Assignee may apply for and receive Letters Patent for said any and all inventions in its own name; and when requested, without charge to but at the expense of said Assignee, I agree to carry out in good faith the intent and purpose of this assignment, by executing all divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, and all other patent applications on said any and all inventions, by executing all rightful oaths, assignments, powers of attorney and other papers, by communicating to said Assignee all facts known to me relating to said any and all inventions and the history thereof, and generally by doing everything reasonably possible which said Assignee shall consider desirable for aiding in securing and maintaining proper patent protection for said any and all inventions and for vesting title to said any and all inventions and all applications for patents and all patents on said inventions, in said Assignee;

Request the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to said Assignee; and

Covenant with said Assignee that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by me and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by me.

Said Assignee does hereby acknowledge and accept the above sale, assignment and transfer of all the rights, title and interest enumerated above, including but not limited to the right to priority and the right to sue for past infringement.

In the event that the execution date, filing date and/or Application No. are not entered or are incorrect at the time Assignor(s) executed this document, Assignor(s) hereby authorize and request an attorney of Assignee to insert the information or make the correction.

THE ASSIGNOR PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

2014-5-14
Date

Name: Jiang Shengli
Authorized Representative of
PharmaResources (Shanghai) Co.,Ltd.

Witnessed by:

(1) _____
Signature of Witness

Qinli Li
Print Witness Name

2014-5-14
Date

518 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai
Witness' City, State of residence

(2) Li Zou
Signature of Witness

Li Zou
Print Witness Name

2014-5-14
Date

Pu Dong
Witness' City, State of residence

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: Min Wang, Ph.D., J.D.
Title: Vice President of Legal Affairs

Given and signed in Cambridge, MA this 19th day of May 2014.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 19th day of May of 2014, personally appeared before me Min Wang, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn she declared that she is the VP Legal Affairs of Agios Pharmaceuticals, Inc. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

Expediente No. C2081-7060WO

CESIÓN

Por una consideración buena y valiosa, cuya suficiencia y recepción se reconocen por medio del presente, **PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.,** 2nd Floor, Building 1B, No. 528 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai 201201, China, por la presente:

Vendemos, cedemos y transferimos a **Agios Pharmaceuticals, Inc.,** una empresa de Delaware con lugar de negocios en 38 Sidney Street, Cambridge, Massachussets 02139, Estados Unidos de América, sus sucesores, personas nombradas y representantes legales, en lo sucesivo referidos todos como dicho Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y todos los países extranjeros, en y para cualquiera y todas las invenciones que se divulgan en la Solicitud de Patente Internacional presentada ante la Oficina de Propiedad Intelectual Estatal de la República Popular de China en la Oficina de Recepción de la Organización de Propiedad Intelectual Mundial de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) el

11 de Julio de 2013
bajo el Número de Serie de Solicitud Internacional PCT/CN2013/079200
Y

Titulada COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

y en y para dicha solicitud y todas las solicitudes de continuación, divisional, continuación-en-parte, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de Título de Patente que hayan sido o fuesen presentadas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros sobre dicha cualquiera y todas las invenciones; y en y para todas las patentes originales y reexpedidas que hayan sido o fuesen emitidas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros en dicha cualquiera y todas las invenciones incluyendo el derecho a solicitar derechos de patente en cada país extranjero y todos los derechos de prioridad; y además incluyendo cualquier derecho a entablar demanda por incumplimiento pasado;

Nombramos, autorizamos y solicitamos a los abogados nombrados en dicha solicitud a que en lo sucesivo completen esta cesión insertando en los espacios arriba proporcionados la fecha de presentación y número de serie de dicha solicitud cuando se conozcan;

Acordamos que dicho Cesionario puede solicitar y recibir el Título de Patente para dicha cualquiera y todas las invenciones en su propio nombre; y cuando así se solicite, sin cargo pero a expensas de dicho Cesionario, convenimos llevar a cabo, de buena fe, el intento y propósito de esta cesión, ejecutando todas las solicitudes divisionales, de continuación, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de patente en dicha cualquiera y todas las invenciones, ejecutando todos los juramentos legítimos, cesiones, poderes legales y otros documentos, comunicando a dicho Cesionario todos los hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha cualquiera y todas las invenciones y el historial de las mismas, y en general hacer todo lo razonablemente posible que dicho Cesionario considere deseable para ayudar a asegurar y mantener la protección de patente apropiada para dicha cualquiera y todas las invenciones y para versar el título de dicha cualquiera y todas las invenciones y todas las solicitudes de patente y todas las patentes de dichas invenciones, a dicho Cesionario;

Solicitamos al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas expedir dicho Título de Patente a dicho Cesionario;

Pactamos con dicho Cesionario que ninguna cesión, otorgamiento, hipoteca, licencia u otro acuerdo que afecte los derechos y la propiedad aquí transferida han sido celebrados con otras personas por nosotros y que el pleno derecho a transferir el mismo, tal como aquí se expresa, está en nuestra posesión.

Dicho Cesionario, por medio del presente, reconoce y acepta la venta, cesión y transferencia anterior de todos los derechos, título e interés enumerados arriba, incluyendo pero no limitado al derecho a la prioridad y el derecho a demandar por incumplimientos pasados.

En caso que la fecha de ejecución, fecha de presentación y/o Número de solicitud no sean ingresados o sean incorrectos al momento en que el Cedente ejecutó este documento, el Cedente por medio del presente autoriza y solicita a un abogado del Cesionario insertar la información o realizar la corrección.

EL CESIONARIO **PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd**

14-05-2014 [Rúbrica]
Fecha Nombre: [ilegible]
Representante autorizado de
PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Atestiguado por:

(1) Qinli Li 14-05-2014
Firma del testigo Fecha

Qinli Li [Ilegible]
Nombre impreso del testigo Ciudad del inventor, estado de residencia

(2) Li Zou 14-05-2014
Firma del testigo Fecha

Li Zou Pu Dong
Nombre impreso del testigo Ciudad del inventor, estado de residencia

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: Min Wang, Ph. D., J.D.
Puesto: Vicepresidente de Asuntos Legales

Proporcionado y firmado en Cambridge, MA hoy 19 de mayo de 2014.

CERTIFICADO NOTARIAL

En este día 19 de mayo de 2014, personalmente compareció ante mí Min Wang, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el Vicepresidente de asuntos legales de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the sufficiency and receipt of which is hereby acknowledged, I, Janeta Popovici-Muller (Citizenship: United States of America), 2 Fern Street, Windham, New Hampshire 03087, United States of America hereby:

Sell, assign and transfer to Agios Pharmaceuticals, Inc., a Delaware corporation having a place of business at 38 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America, its successors, assigns and legal representatives, all hereinafter referred to as said Assignee, the entire right, title and interest for the United States and all foreign countries, in and to any and all inventions which are disclosed in the International Application for Patent filed with the State Intellectual Property Office of the People's Republic of China as Receiving Office of the World Intellectual Property Organization in accordance with the Patent Cooperation Treaty (PCT) on

July 11, 2013
under International Application Serial No. PCT/CN2013/079200

and

entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE,

and in and to said application and all continuing, divisional, continuation-in-part, substitute, renewal, reissue and all other applications for Letters Patent which have been or shall be filed in the United States and all foreign countries on said any and all inventions; and in and to all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and all foreign countries on said any and all inventions including the right to apply for patent rights in each foreign country and all rights to priority; and further including any right to sue for past infringement;

Appoint, authorize and request the attorneys appointed in said application to hereafter complete this assignment by inserting in the spaces provided above the filing date and serial number of said application when known;

Agree that said Assignee may apply for and receive Letters Patent for said any and all inventions in its own name; and when requested, without charge to but at the expense of said Assignee, I agree to carry out in good faith the intent and purpose of this assignment, by executing all divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, and all other patent applications on said any and all inventions, by executing all rightful oaths, assignments, powers of attorney and other papers, by communicating to said Assignee all facts known to me relating to said any and all inventions and the history thereof, and generally by doing everything reasonably possible which said Assignee shall consider desirable for aiding in securing and maintaining proper patent protection for said any and all inventions and for vesting title to said any and all inventions and all applications for patents and all patents on said inventions, in said Assignee;

Request the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to said Assignee; and

Covenant with said Assignee that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by me and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by me.

Said Assignee does hereby acknowledge and accept the above sale, assignment and transfer of all the rights, title and interest enumerated above, including but not limited to the right to priority and the right to sue for past infringement.

In the event that the execution date, filing date and/or Application No. are not entered or are incorrect at the time Assignor(s) executed this document, Assignor(s) hereby authorize and request an attorney of Assignee to insert the information or make the correction.

THE ASSIGNOR

Janeta Popovici-Muller

Given and signed in Cambridge, MA this 19th day of May 2014.

State of Massachusetts

County of Middlesex

NOTARIAL CERTIFICATE

The foregoing instrument was acknowledged before me this 19th day of May, 2014, by **Janeta Popovici-Muller**. ✓ Personally known or ___ Produced _____ as identification.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: Min Wang, Ph.D., J.D.
Title: Vice President of Legal Affairs

Given and signed in Cambridge, MA this 19th day of May 2014.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 19th day of May of 2014, personally appeared before me Min Wang, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn she declared that she is the VP, Legal Affairs of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

Expediente No. C2081-7060WO

CESIÓN

Por una consideración buena y valiosa, cuya suficiencia y recepción se reconocen por medio del presente, Yo, **Janeta Popovici-Muller** (Ciudadanía: Estados Unidos de América) 2 Fern Street, Windham, New Hampshire 03087, Estados Unidos de América, por la presente:

Vendemos, cedemos y transferimos a **Agios Pharmaceuticals, Inc.,** una empresa de Delaware con lugar de negocios en 38 Sidney Street, Cambridge, Massachussets 02139, Estados Unidos de América, sus sucesores, personas nombradas y representantes legales, en lo sucesivo referidos todos como dicho Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y todos los países extranjeros, en y para cualquiera y todas las invenciones que se divulgan en la Solicitud de Patente Internacional presentada ante la Oficina de Propiedad Intelectual Estatal de la República Popular de China en la Oficina de Recepción de la Organización de Propiedad Intelectual Mundial de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) el

11 de Julio de 2013
bajo el Número de Serie de Solicitud Internacional PCT/CN2013/079200
Y

Titulada COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

y en y para dicha solicitud y todas las solicitudes de continuación, divisional, continuación-en-parte, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de Título de Patente que hayan sido o fuesen presentadas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros sobre dicha cualquiera y todas las invenciones; y en y para todas las patentes originales y reexpedidas que hayan sido o fuesen emitidas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros en dicha cualquiera y todas las invenciones incluyendo el derecho a solicitar derechos de patente en cada país extranjero y todos los derechos de prioridad; y además incluyendo cualquier derecho a entablar demanda por incumplimiento pasado;

Nombramos, autorizamos y solicitamos a los abogados nombrados en dicha solicitud a que en lo sucesivo completen esta cesión insertando en los espacios arriba proporcionados la fecha de presentación y número de serie de dicha solicitud cuando se conozcan;

Acordamos que dicho Cesionario puede solicitar y recibir el Título de Patente para dicha cualquiera y todas las invenciones en su propio nombre; y cuando así se solicite, sin cargo pero a expensas de dicho Cesionario, convenimos llevar a cabo, de buena fe, el intento y propósito de esta cesión, ejecutando todas las solicitudes divisionales, de continuación, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de patente en dicha cualquiera y todas las invenciones, ejecutando todos los juramentos legítimos, cesiones, poderes legales y otros documentos, comunicando a dicho Cesionario todos los hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha cualquiera y todas las invenciones y el historial de las mismas, y en general hacer todo lo razonablemente posible que dicho Cesionario considere deseable para ayudar a asegurar y mantener la protección de patente apropiada para dicha cualquiera y todas las invenciones y para versar el título de dicha cualquiera y todas las invenciones y todas las solicitudes de patente y todas las patentes de dichas invenciones, a dicho Cesionario;

Solicitamos al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas expedir dicho Título de Patente a dicho Cesionario;

Pactamos con dicho Cesionario que ninguna cesión, otorgamiento, hipoteca, licencia u otro acuerdo que afecte los derechos y la propiedad aquí transferida han sido celebrados con otras personas por nosotros y que el pleno derecho a transferir el mismo, tal como aquí se expresa, está en nuestra posesión.

Dicho Cesionario, por medio del presente, reconoce y acepta la venta, cesión y transferencia anterior de todos los derechos, título e interés enumerados arriba, incluyendo pero no limitado al derecho a la prioridad y el derecho a demandar por incumplimientos pasados.

En caso que la fecha de ejecución, fecha de presentación y/o Número de solicitud no sean ingresados o sean incorrectos al momento en que el Cedente ejecutó este documento, el Cedente por medio del presente autoriza y solicita a un abogado del Cesionario insertar la información o realizar la corrección.

EL CEDENTE

[Rúbrica]

Janeta Popovici-Muller

Proporcionado y firmado en Cambridge, MA este día 19 de mayo de 2014.

Estado de Massachussets
Condado de Middlesex

CERTIFICADO NOTARIAL

El instrumento anterior fue reconocido por mí este día 19 de mayo de 2014, por **Janeta Popovici-Muller.** X Personalmente Conocido o ___ Producido _____como identificación.

[Rúbrica]_____
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de Septiembre, 2018

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: Min Wang, Ph. D., J.D.
Puesto: Vicepresidente de Asuntos Legales

Proporcionado y firmado en Cambridge, MA hoy 19 de mayo de 2014.

CERTIFICADO NOTARIAL

En este día 19 de mayo de 2014, personalmente compareció ante mí Min Wang, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el Vicepresidente de asuntos legales de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 January 2015 (15.01.2015)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2015/003640 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 251/18 (2006.01) *C07D 409/04* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 417/04* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/395* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/CN2014/081957

(22) International Filing Date:
10 July 2014 (10.07.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PCT/CN2013/079200 11 July 2013 (11.07.2013) CN

(71) Applicant: **AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 38 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139 (US).

(72) Inventors; and
(71) Applicants *(for US only)*: **KONTEATIS, Zenon D.** [US/US]; 137 Southern Blvd, Chatham, NJ 07928 (US). **POPOVICI-MULLER, Janeta** [US/US]; 12 Clarke Farm Rd., Windham, NH 03087 (US). **TRAVINS, Jeremy M.** [US/US]; 59 Flagg Rd., Southborough, Massachusetts 01772 (US). **ZAHLER, Robert** [US/US]; 5 East Welling Avenue, Pennington NJ 08534 (US). **CAI, Zhenwei** [US/US]; 36 Hills Drive, Belle Mead, NJ 08502 (US). **ZHOU, Ding** [CN/CN]; 52 Yishashi Garden, 188 Chunjiu Road, Shanghai 201612 (CN).

(74) Agent: **NTD PATENT & TRADEMARK AGENCY LIMITED**; 10th Floor, Block A, Investment Plaza, 27 Jinrongdajie, Xicheng District, Beijing 100033 (CN).

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2015/003640 A1

(54) Title: THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE

(57) Abstract: Provided are compounds useful for treating cancer and methods of treating cancer comprising administering to a subject in need thereof a compound described herein.

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 ·Fax: (57 1) 6350824·Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de Delaware, USA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **88 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139 , Estados Unidos de América**

por el presente instrumento confiero poder especial a favor de **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.
Válido únicamente para la solicitud basada en la PCT/CN2014/081957

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Min Wang, Ph.D., J.D.
legal representative(s) of

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.

an organization existing under the laws of Delaware, USA

and in present execution of its business activity, domiciled at **88 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.
Valid only for the patent application based on PCT/CN2014/081957

Granted and signed at Cambridge, MA

on this 8th day of January of 2016

Firma / signatura
Min Wang, Ph.D., J.D.,
Authorized Representative of AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.

RESUMEN

Se proporcionan compuestos útiles para el tratamiento de cáncer y métodos para el tratamiento de cáncer que comprenden administrar a un individuo que lo necesita un compuesto descrito en la presente.