SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-171766- -00000-0000

Fecha: 2014-08-06 15:49:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

T=F=3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO:** **COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO**

51. **CLASIFICACION INTRNACIONAL** **C07C 251/18**

71. **SOLICITANTE:** **AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.**

DOMICILIO: **Massachusetts, Estados Unidos de América.**

74. **APODERADO** **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**

22. **BOGOTÁ, D.C.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-171766- -00000-0000
Fecha: 2014-08-06 15:49:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

licación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	**PCT/CN2013/000009**	**Fecha**	**05 de Enero de 2013**
Publicación Internacional No.	**WO 2013/102431 A1**	**Fecha**	**11 de Julio de 2013**

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07C 251/18

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN: **38 Sidney Street Cambridge,**

No. TELÉFONO:

CIUDAD: **Massachusetts 02139,**

LUGAR DE CONSTITUCIÓN: **Estados Unidos de América**

PAÍS DE RESIDENCIA: **Estados Unidos de América**

7 INVENTOR (ES)

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.CIANCHETTA,	Giovanni	Italiano
2.DELABARRE,	Byron	Canadiense
3.POPOVICI-MULLER,	Janeta	Estadounidense
4.SALITURO,	Francesco G.	Estadounidense
5.SAUNDERS,	Jeffrey O.	Estadounidense
6.TRAVINS,	Jeremy	Estadounidense
7.YAN,	Shunqi	Estadounidense
8.GUO,	Tao	Estadounidense
9.ZHANG,	Li	Estadounidense

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1. 58 Carroll Street,	Watertown Massachusetts 02472,	Estados Unidos de América
2. 50 Candia Street.	Arlington, Massachusetts 02474,	Estados Unidos de América
3. 12 Clarke Farm Rd.,	Windham, New Hampshire 03087,	Estados Unidos de América
4. 25 Baker Drive,	Marborough, Massachusetts 01752,	Estados Unidos de América
5. 188 Tower Road,	Lincoln, Massachusetts 01773,	Estados Unidos de América
6. 140 Overlook Drive,	Southborough, Massachusetts 01772,	Estados Unidos de América
7. 55 Stepping Stone,	Irvine, California 92603,	Estados Unidos de América
8. 1606 Dahlia Circle,	Dayton, New Jersey 08810,	Estados Unidos de América
9. 288 Futc Zhong Road,	Shanghai 200131,	China

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ	**SILVANA MARIA**	**C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ**

DIRECCIÓN	**Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6**	No. TELÉFONO	**6181088**
CIUDAD	**Bogotá, D.C.**	CORREO ELECTRÓNICO	**notificaciones@clarkemodet.com.co.**
PAÍS	**Colombia**		

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
Estados Unidos de América	**US**	**61/584.214**	**2012/01/06**

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13	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 resolución 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

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA	☐ SI	☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-083527 // 14-0	Fecha 05/08/2014 06/08/2014

16	FIRMA DEL APODERADO :

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 429
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 19
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso. y **Sustitución**
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0083527

Bogotá D.C., Agosto 05 de 2014 - 11:16:39

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	83520	05/08/2014		9.938.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-171766- -00000-0000
Fecha: 2014-08-06 15:49:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

FC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 14 / 8 / 6 (AAAA / MM / DD)	Recorrido:
2020		4

Tipo de Radicación: Entrada: ☑ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-171766	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD X
8	~~Disquete~~
9	DVD
10	Folleto
11	~~Foto~~
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El cd anexo contiene un total de Archivos:
(1) archivo en formato PDF, los cuales fueron procesados en el folio (3) correctamente.

Gracias

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0084982

Bogotá D.C., Agosto 06 de 2014 - 13:39:38

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	58489	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58711	04/06/2014		62.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58800	04/06/2014		767.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58801	04/06/2014		767.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
9	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	279.000.00
				$279.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-171766- -00000-0000
Fecha: 2014-08-06 15:49:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-171766- -00000-0000
Fecha: 2014-08-06 15:49:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud reivindica prioridad del documento Nº de serie 61/584,214, presentado el 6 de enero de 2012, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) catalizan la descarboxilación oxidativa del isocitrato en 2-oxoglutarato (esto es, α-cetoglutarato). Estas enzimas corresponden a dos subclases distintas, una de ellas utiliza NAD(+) como el aceptor electrón y el otro NADP(+). Se han informado cinco isocitrato deshidrogenasas: tres isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+) que localizan la matriz mitocondrial y dos isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), una de las cuales es mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isozima dependiente de NADP(+) es un homodímero.

IDH2 (isocitrato deshidrogenasa 2 mitocondrial (NADP+)) es también conocida 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 la mitocondria. Cumple una función en el metabolismo intermediario y la producción de energía. Esta proteína puede asociar o interactuar firmemente con el complejo de piruvato deshidrogenasa. El gen de IDH2 humano codifica una proteína de 452 aminoácidos. Las secuencias de nucleótido y de aminoácidos para IDH2 se pueden encontrar en las entradas de GenBank NM_002168.2 y NP_002159.2, respectivamente. Las secuencias de nucleótido y de aminoácidos para IDH2 humana también se describen en, por ej., Huh *et ál.*, presentado (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 ej., de tipo salvaje, cataliza la descarboxilación oxidativa del ioscitrato en α-cetoglutarato (α-KG) reduciendo así NAD^+ ($NADP^+$) a NADH (NADPH), por ej., en la reacción directa:

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

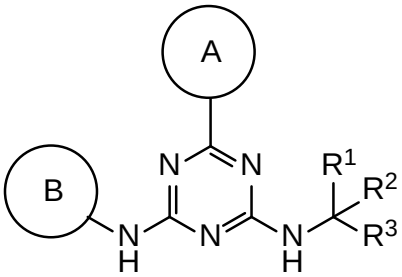
Se ha descubierto que las mutaciones de IDH2 presentes en determinadas células cancerígenas dan como resultado una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato en *R*(-)-2-hidroxiglutarato (2HG). 2HG no se forma por IDH2 de tipo

salvaje. Se cree que la producción de 2HG contribuye con la formación y evolución del cáncer (Dang, L et ál, Nature 2009, 462:739-44).

La inhibición de IDH2 mutante y su neoactividad es por lo tanto un posible tratamiento terapéutico para el cáncer. Por consiguiente, existe una necesidad permanente de inhibidores de mutantes de IDH2 que tienen neoactividad de alfa hidroxilo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En la presente se describen compuesto de la Fórmula Estructural I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de este.



(I), donde:

el anillo A es un arilo monocíclico o 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, -Oalquilo-C_1-C_4 y CN, donde cualquier porción alquilo de R^1 está opcionalmente sustituida por -OH, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) o N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

R^2 se selecciona de: -(alquilo C_1-C_6), -(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)-(alquio 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, donde:

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

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

cada R^6 se selecciona 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 o

R^1 y R^3 se toman opcionalmente juntos con el carbono al cual están unidos para C(=O) o

R^1 y R^2 se toman opcionalmente juntos para formar carbociclilo sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido donde:

a. cuando el anillo A es fenilo no sustituido y el anillo B es fenilo sustituido por metoxi o etoxi; entonces dicho fenilo del anillo B no está sustituido adicionalmente por oxazolilo;

b. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido, y el anillo B

es fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R^1)(R^2)(R^3) no es -NH(CH_2)-arilo;

c. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo o pirrolilo opcionalmente sustituido, entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R^1)(R^2)(R^3) no es -NH(CH_2)C(O)NH_2;

d. cuando el anillo A es fenilo sustituido por 2 o más hidroxilo o metoxi y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R^1)(R^2)(R^3) no es -NH-cicloheptilo;

e. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces R^1 y R^3 no forman 2,2,6,6,-tetrametilpiperidin-4-ilo;

f. cuando el anillo A y el anillo B son fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R^1)(R^2)(R^3) no es cisteína, fenilalanina o leucina opcionalmente sustituida o un éster metílico de estas;

g. cuando el anillo A es fenilo o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halo, metilo o CF_3, y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halo, metilo CF_3, metoxi, CH=C(fenilo)CN; entonces la porción del compuesto representada por -

$NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ es diferente de -NH(alquileno C_1-C_8)-$N(R^a)(R^a)$, -NH-1-(aminometil) ciclopentilmetilo, -NH-4-(aminometil)ciclohexilmetilo, donde cada R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o dos R^a se toman junto con el nitrógeno al que están unidos en común para formar un morfolin-4-ilo o piperidin-1-ilo;

h. cuando el anillo A es fenilo, 4-clorofenilo o 4-metil fenilo y el anillo B es 4-clorofenilo o 3,4-diclorofenilo; entonces la porción del compuesto representada por -NH-$C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es -NH-isopropilo;

i. cuando el anillo A es fenilo no sustituido y la porción del compuesto representada por $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ es -NH-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -NH-CH_2CH_2-morfolin-4-ilo o -NH-CH_2CH_2OH; entonces el anillo B es diferente de oxadiazol, imidazol, tiazol u oxazol cada uno de los cuales está sustituido por -$C(O)NHR^b$, donde R^b es isopropilo, ciclopropilo o 2-cloro-6-metilfenilo;

j. cuando el anillo A es fenilo sustituido por SO_2OH o SO_2Na y el anillo B es fenilo, o cuando el anillo B es fenilo sustituido por SO_2OH y el anillo A es fenilo sustituido; entonces la porción del compuesto representada representado por $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ no es -NH$(CH_2)_2OH$ o -NH$(CH_2)CH(OH)CH_3$ y

k. el compuesto es diferente de:

(E)-3-(4-((4-((3-(dietilamino)propil)amino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metoxifenil)-2-fenilacrilonitrilo,

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

N^2,6-bis(3-fluorofenil)-N^4-(piperidin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

N^2-butil-6-fenil-N^4-(p-tolil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina, N^2-ciclohexil-N^4,6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

(R)-3-((4-(3-clorofenil)-6-(pirrolidin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-4-metilbenzamida,

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

N^2-(2-metoxietil)-*N^4*-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

N^2-(2-furanilmetil)-6-fenil-N^4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

6-(3-metoxifenil)-*N^2*-metil-*N^4*-(3-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

N^2-butil-*N^4*-(4-metilfenil)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina y

4-[[4-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(metilamino)]-1,3,5-triazin-2-il]amino-bencenometanol.

El compuesto de Fórmula I o II o como se describe en cualquera de las modalidades de la presente inhibe la IDH2 mutante, particularmente IDH2 mutante que tiene neoactividad de alfa hidroxilo. También se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y métodos para usar dichas composiciones para tratar cáncer caracterizados por la presencia de una IDH2 mutante.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los detalles de construcción y la disposición de los componentes que se establecen en la siguiente descripción o que se ilustran en los dibujos no pretenden ser taxativos. Otras modalidades y formas diferentes para poner en práctica la invención se incluyen expresamente. Asimismo, la fraseología y la terminología utilizadas en la presente cumplen fines descriptivos y no deben interpretarse como restrictivas. El uso de “que incluye”, “que comprende" o “que tiene” “que contiene”, “que implica”, y variaciones de los mismos en la presente, pretenden abarcar los ítems que se enumeran a continuación en la presente y los equivalentes de los mismos así como los ítems 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 hidrocarburo completamente saturada o insaturada que puede ser una cadena recta o una cadena ramificada, que contiene la cantidad indicada 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. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo donde uno o más átomos de hidrógeno se remplazan por halo e incluyen restos alquilo donde todos los hidrógenos han sido remplazados por halo (por ej., perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto alquilo donde un átomo de hidrógeno de alquilo es remplazado por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos donde más de un átomo de hidrógeno han sido remplazados por un grupo arilo. Los 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 ej., -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 hidrocarburo lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces dobles. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, de modo no taxativo, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos de enlace doble opcionalmente puede ser el punto de unión del sustituyente alquenilo.

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

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi donde uno o más átomos de hidrógeno se remplazan por halo e incluye restos alcoxi donde todos los hidrógenos han sido remplazados por halo (por ej., perfluoroalcoxi).

A menos que se especifique lo contrario, el término “arilo” se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico completamente aromático. Los ejemplos de restos arilo son fenilo, naftilo y antracenilo. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo del anillo en un arilo se puede sustituir por uno o más sustituyentes. El término “arilo monocíclico” significa un sistema de anillo de hidrocarburos completamente aromático monocíclico, 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 anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático. Los grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillo completamente saturados (por ej., cicloalquilos) y sistemas de anillo parcialmente saturados.

El término "cicloalquilo", tal como se utiliza en la presente, incluye grupos de hidrocarburo cíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico saturados que tienen de 3 a 12 carbonos. Cualquier átomo del anillo puede estar sustituido (por ej., por uno o más sustituyentes). Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo,

ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo 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, dichos heteroátomos se seleccionan de O, N o S (o las formas oxidadas tales como N^+-O^-, S(O) y $S(O)_2$). El término “heteroarilo monocíclico” significa un sistema de anillo completamente aromático monocíclico que tiene 1-3 heteroátomos, 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 anillo 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, dichos heteroátomos se seleccionan de O, N o S (o las formas oxidadas tales como N^+-O^-, S(O) y $S(O)_2$). El heteroátomo opcionalmente puede ser el punto de unión del sustituyente

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

Los sistemas de anillo bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos y tanto anillos aromáticos como no aromáticos se consideran grupos heterociclilo o heteroarilo. Los sistemas de anillo bicíclico o tricíclico donde un arilo o un heteroarilo está fusionado a un carbociclilo o heterociclilo y el punto de unión del sistema de anillo al resto de la molécula es mediante un anillo aromático se consideran grupos arilo o heteroarilo, respectivamente. Los sistemas de anillo bicíclico o tricíclico donde un arilo o un heteroarilo está fusionado a un carbociclilo o heterociclilo y el punto de unión del sistema de anillo al resto de la molécula es mediante el 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 ej., la porción arilo de un grupo aralquilo),

están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos que se pueden sustituir con, a menos que se especifique lo contrario, 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 -$SO_2N(R^b)(R^{b'})$, donde cualquier sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más de -OH, -O-(alquilo C_1-C_4), halo, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-$C_4)_2$;

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

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

cada $R^{b'}$ se selecciona independientemente de carbociclilo C_3-C_7, fenilo, heteroarilo y heterocicliclo, donde una o más posiciones que se pueden sustituir en dicho sustituyente fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo

esta opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más de -(alquilo C_1-C_4), -(fluroalquilo 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 solo o como parte de un grupo, están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno cualesquiera que se puede sustituir con oxo, -alquilo C_1-C_4 o -alquilo C_1-C_4 fluorosustituido.

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

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

El término "fluido corporal" incluye uno o más de líquido amniótico que rodea a un feto, humor acuoso, sangre (por ej., plasma sanguíneo), suero, fluido cerebroespinal, cerumen, quimo, fluido de Cowper, eyaculación femenina,

fluido intersticial, linfa, leche materna, moco (por ej., drenaje nasal o flema), fluido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción vaginal o vómito.

Tal como se usa en la presente, los términos "inhibe" o "previene" incluyen la inhibición y prevención tanto completa como parcial. Un inhibidor puede inhibir completa o parcialmente la diana deseada.

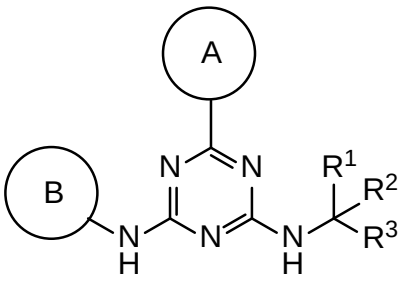
El término "tratar" significa disminuir, suprimir, atenuar, reducir, detener o estabilizar el desarrollo o evolución de una enfermedad/trastorno (por ej., un cáncer), disminuir la gravedad de la enfermedad/trastorno (por ej., un cáncer) o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad/trastorno (por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

Tal como se usa en la presente, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno o una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración de una dosis simple o múltiple a un sujeto, para tratar una célula o para curar, aliviar, disipar o mejorar a un sujeto que tiene un trastorno más allá del esperado en la ausencia de tal tratamiento.

Tal como se usa en la presente, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. Los ejemplos de sujetos humanos incluyen un paciente humano (denominado paciente) que tiene un trastorno, por ej., un trastorno que se describe en la presente o un sujeto normal. El término "animales no humanos" de un aspecto de la invención incluye todos los vertebrados, por ej., no mamíferos (tales como gallinas, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o agriculturalmente útiles, por ej., oveja, perro, gato, vaca, cerdo, etc.

Compuestos

Se proporciona un compuesto de la Fórmula Estructural I, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de este:



(I), donde:

el anillo A es un arilo monocíclico o 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, donde cualquier porción alquilo de R^1 está opcionalmente sustituida por -OH, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4), o N(alquilo C_1-C_4)$_2$;

R^2 se selecciona de: -(alquilo C_1-C_6), -(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, donde:

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

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

cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_1C_6 y

Q se selecciona de arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo y Q está opcionalmente sustituido o

R^1 y R^3 opcionalmente se toman juntos con el 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 heteroarilo opcionalmente sustituido; donde:

a. cuando el anillo A es fenilo no sustituido y el anillo B es fenilo sustituido por metoxi o etoxi; entonces dicho fenilo o anillo B no está sustituido adicionalmente por oxazolilo;

b. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido, y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $-NH(CH_2)$-arilo;

c. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo o pirrolilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $-NH(CH_2)C(O)NH_2$;

d. cuando el anillo A es fenilo sustituido con 2 o más hidroxilo o metoxi, y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ no es -NH-cicloheptilo;

e. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces R^1 y R^3 no forman 2,2,6,6,-tetrametilpiperidin-4-ilo;

f. cuando el anillo A y el anillo B son fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por $-NH-C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es cisteína,

fenilalanina o leucina opcionalmente sustituida o un éster metílico de estas;

g. cuando el anillo A es fenilo o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halo, metilo o CF_3 y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halo, metilo, CF_3, metoxi, CH=C(fenilo)CN; entonces la porción del compuesto representada por -NHC(R^1)(R^2)(R^3) es diferente de -NH(alquileno C_1-C_8)-N(R^a)(R^a), -NH-1-(aminometil)ciclopentilmetilo, -NH-4-(aminometil)ciclohexilmetilo, donde cada R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o dos R^a se toman junto con el nitrógeno al que están unidos en común para formar un morfolin-4-ilo o piperidin-1-ilo;

h. cuando el anillo A es fenilo, 4-clorofenilo o 4-metil fenilo y el anillo B es 4-clorofenilo o 3,4 -diclorofenilo; entonces la porción del compuesto representada por -NHC(R^1)(R^2)(R^3) no es -NH-isopropilo;

i. cuando el anillo A es fenilo no sustituido y la porción del compuesto representada por -NHC(R^1)(R^2)(R^3) es -NH $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -NH-CH_2CH_2-morfolin-4-ilo o –NH-CH_2CH_2OH; entonces el anillo B es distinto a oxadiazol, imidazol, tiazol u oxazol cada uno de los cuales está sustituido por -C(O)NHR^b, donde R^b es isopropilo, ciclopropilo o 2-cloro-6-metilfenilo;

j. cuando el anillo A es fenilo sustituido con SO_2OH o SO_2Na y el anillo B es fenilo, o cuando el anillo B es fenilo sustituido con SO_2OH y el anillo A es fenilo sustituido; entonces la porción del compuesto representada por -$NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ no es -$NH(CH_2)_2OH$ o -$NH(CH_2)CH(OH)CH_3$; y

k. el compuesto es diferente a:

(E)-3-(4-((4-((3-(dietilamino)propil)amino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metoxifenil)-2-fenilacrilonitrilo,

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

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

N^2,6-bis(3-fluorofenil)-N^4-(piperidin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

N^2-butil-6-fenil-N^4-(p-tolil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina, N^2-ciclohexil-N^4,6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

(R)-3-((4-(3-clorofenil)-6-(pirrolidin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-4-metilbenzamida,

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

N^2-(2-metoxietil)-*N*^{4}-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

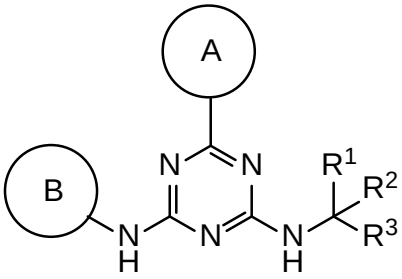
N^2-(2-furanilmetil)-6-fenil-N^4-[3-(trifluorometil) fenil]-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

6-(3-metoxifenil)-*N*^{2}-metil-*N*^{4}-(3-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

N^2-butil-*N*^{4}-(4-metilfenil)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina y

4-[[4-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(metilamino)]-1,3,5-triazin-2-il]amino-bencenometanol.

También se proporciona un compuesto de la Fórmula Estructural I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de este:



(I), donde:

el anillo A es un arilo monocíclico o 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, donde cualquier porción alquilo de R^1 está

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

R^2 se selecciona de: -(alquilo C_1-C_6), -(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, donde:

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

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

cada R^6 se selecciona 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 o

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

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

a. cuando el anillo A es fenilo no sustituido y el anillo B es fenilo sustituido por metoxi o etoxi; entonces dicho fenilo del anillo B no está sustituido adicionalmente por oxazolilo;

b. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido, entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R^1)(R^2)(R^3) no es NH(CH_2)-arilo;

c. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo o pirrolilo opcionalmente sustituido, entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R^1)(R^2)(R^3) no es NH(CH_2)C(O)NH_2;

d. cuando el anillo A es fenilo sustituido por 2 o más hidroxilo o metoxi y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R^1)(R^2)(R^3) no es –NH-cicloheptilo;

e. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces R^1 y R^3 no forman 2,2,6,6,-tetrametilpiperidin-4-ilo;

f. cuando el anillo A y el anillo B son fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R^1)(R^2)(R^3) no es cisteína, fenilalanina o leucina opcionalmente sustituida;

g. cuando el anillo A es fenilo o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halo, metilo o CF_3 y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halo, metilo o CF_3; entonces la porción del compuesto representada por -NHC(R^1)(R^2)(R^3) es diferente de -

NH(alquileno C_1-C_8)-N(R^a)(R^a), -NH-1-(aminometil)ciclopentilmetilo, -NH-4-(aminometil)ciclohexilmetilo, donde cada R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o dos R^a se toman junto con el nitrógeno al que están unidos en común para formar un morfolin-4-ilo o piperidin-1-ilo;

h. cuando el anillo A es fenilo, 4-clorofenilo o 4-metil fenilo y el anillo B es 4-clorofenilo o 3,4-diclorofenilo; entonces la porción del compuesto representada por -NHC(R^1)(R^2)(R^3) no es -NH-isopropilo;

i. cuando el anillo A es fenilo no sustituido y la porción del compuesto representada por -NHC(R^1)(R^2)(R^3) es -NH-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -NH-CH_2CH_2-morfolin-4-ilo o -NH-CH_2CH_2OH; entonces el anillo B es diferente de oxadiazol, tiazol u oxazol cada uno de los cuales está sustituido por -C(O)NHR^b, donde R^b es isopropilo, ciclopropilo o 2-cloro-6-metilfenilo;

j. cuando el anillo A es fenilo sustituido por SO_2OH o SO_2Na y el anillo B es fenilo; entonces la porción del compuesto representada por -NHC(R^1)(R^2)(R^3) no es -$NH(CH_2)_2OH$ o -$NH(CH_2)CH(OH)CH_3$ y

k. el compuesto es diferente de:

(E)-3-(4-((4-((3-(dietilamino)propil)amino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metoxifenil)-2-fenilacrilonitrilo, 4-((4-((furan-2-ilmetil)amino)-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenol, 3-(4-((5-

aminopentil)amino)-6-((3-fluorofenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenol, N^2,6-bis(3-fluorofenil)-N^4-(piperidin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina, N^2-butil-6-fenil-N^4-(p-tolil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina, N^2-ciclohexil-N^4,6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina, y (R)-3-((4-(3-clorofenil)-6-(pirrolidin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-4-metilbenzamida.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,$-CH_2OH$, CN, o R^1 y R^3 se toman juntos para formar =O.

En algunas modalidades, R^1 y R^2 se toman juntos para formar carbocililo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, 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 modalidades, R^2 es -(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido por fluoro u -OH; -(alquileno C_0-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquileno C_0-C_2)-N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_2)-Q y -O-(alquileno C_0-C_2)-Q, donde Q está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes seleccionados 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 modalidades, Q se selecciona de piridinilo, tetrahidrofuranilo, ciclobutilo, ciclopropilo, fenilo, pirazolilo, morfolinilo y oxetanilo, donde Q está opcionalmente sustituido por hasta 2 susituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, =O, fluoro, cloro y bromo. En otro aspecto de estas modalidades, Q se selecciona de piridinilo, tetrahidrofuranilo, ciclobutilo, ciclopropilo, fenilo, pirazolilo, morfolinilo y oxetanilo, donde Q está opcionalmente sustituido por hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de $-CH_3$ y =O.

En algunas modalidades, 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, fenilo y piridinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hasta 2 sustituyentes seleccionados 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 modalidades, el anillo A es un arilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el

anillo A es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido.

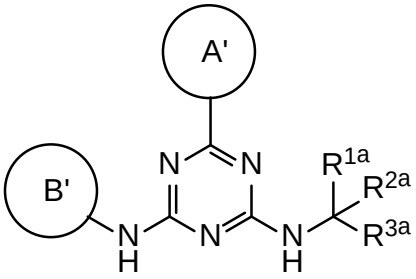
En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, donde el anillo A está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -alquilo C_1-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -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)$_2$, y ciclopropilo opcionalmente sustituido por OH.

En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, donde el anillo A está opcionalmente sustituido por hasta dos sustituyentes seleccionados 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 modalidades, el anillo B se selecciona de fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo,

piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, donde el anillo B está opcionalmente sustituido por hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -alquilo C_1-C_4, -alquinilo C_2-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -hidroxialquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, -(alquileno C_0-C_2)-O-alquilo C_1-C_4, -O-(alquileno C_1-C_4)-cicloalquilo C_3-C_6, -NH-$S(O)_2$-(alquilo C_1-C_4), -$S(O)_2$NH(alquilo C_1-C_4), -$S(O)_2$-NH-(cicloalquilo C_3-C_6), -$S(O)_2$-(heterociclilo saturado), -CN, -$S(O)_2$-(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -OH, C(O)-O-(alquilo C_1-C_4), heterociclilo saturado y -NH_2.

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



(II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

El anillo A’ se selecciona de fenilo y piridin-2-ilo, donde el anillo A’ está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro,

fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_2CH_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ y $-N(CH_3)_2$;

El anillo B' se selecciona de piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo y pirazol-4-ilo, donde el anillo B' está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo; -CN; -OH; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por halo, CN u -OH; $-S(O)_2$-alquilo C_1-C_4; -S(O)-alquilo C_1-C_4; $-S(O)_2$-NH-alquilo C_1-C_4; $-S(O)_2$-N(alquilo C_1-$C_4)_2$; $-S(O)_2$-azetidin-1-ilo; -O-alquilo C_1-C_4; $-CH_2$-O-CH_3, morfolin-4-ilo,
ciclopropilo, $-S(O)_2$-NH-ciclopropilo; -C(O)-O-CH_3; y

$-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ se selecciona de alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por halo u -OH; -(alquileno C_0-C_1)-cicloalquilo, donde el alquileno está opcionalmente sustituido por metilo y el cicloalquilo está opcionalmente sustituido por halo, $-OCH_3$ o metilo; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido por halo o metilo; -C(O)-O-alquilo C_1-C_6; -C(O)-(alquileno C_0-C_1)-ciclopropilo y C(O)-bencilo.

En determinadas modalidades de la Fórmula II, el anillo A' se selecciona de 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo,

2-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo y fenilo.

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

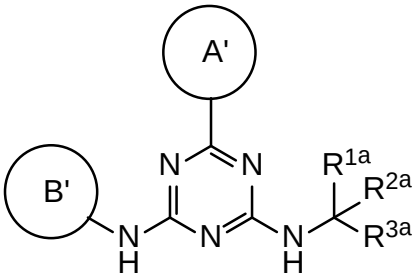
En determinadas modalidades de la Fórmula II, el resto representado por $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ se selecciona de 2-hidroxiciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, biciclohe ptanilo, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$, $-C(O)-C(CH_3)_3$, $-C(O)-OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$,

-C(O)-1-hidroxiciclopropilo, -C(O)-2-pirrolidinon-5-ilo, -C(O)-2-pirrolilo, -C(O)$CH_2OCH(CH_3)_2$, -C(O)-ciclopropilo,-C(O)-CH_2-ciclopropilo, -C(O)-$OC(CH_3)_3$, -C(O)$CH_2(CH_3)OH$, -C(O)-1H-pirazol-5-ilo, -C(O)$NHCH_2CH_3$, -$CH_2CH(CH_3)OCH_3$, -$CH_2CH_2CH_2OCH_3$, -C(O)-$OCH_2CH(CH_3)_2$, -CH_2CH_2-OCH_3, -C(O)-OCH_2CH_3, -C(O)-CH_2CH_3, -$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$, -$CH_2CH(CH_3)OH$, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$, -$CH(CH_3)$-CH_2CH_3, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$CH_2C(CH_3)_3$, -$CH(CH_2OH)CH(CH_3)CH_3$, -$CH(CH_3)C(CH_3)_3$, -$CH_2C(CH_3)_2$-CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH(CH_3)OH$, -$CH(CH_3)CH_2OCH_3$, -CH_2-$CH(CH_3)CH_2OH$,-$CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, -$CH(C(CH_3)_3)CH_2OH$, -$CH_2C(CH_3)_2$-OH, $CH_2C(CH_3)_3$, -CH_2CF_3, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2CF_3$, -$CH_2CH_2OCH_2CH_3$, -$CH_2CH(CH_3)$-CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, -$CHC(CH_3)_3CH_2OH$, -$CH(CH_2CH_3)CH_2OH$, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -CH_2-oxetan-2-ilo, -CH_2-oxetan-3-ilo, -CH_2-ciclopropilo, -CH_2-ciclobutilo, -$CH(CH_3)$-ciclopropilo, -C(O)-1-metilciclopropilo, -C(O)-tetrahidrofuran-2-ilo, -CH_2-tetrahidrofuran-2-ilo, -C(O)-tetrahidrofuran-3-ilo, -CH_2-morfolin-2-ilo, -CH_2-1-metiltetrahidrofuran-2-ilo, ciclobutilo, 3-metoxiciclobutilo, 3-ciclobutanona, ciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, ciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 2-hidroxiciclopentilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo, isobutilo, n-propilo, n-butilo, oxetan-3-ilo, oxobiciclohexanilo, tertrahidropiran-4-ilo, 3-oxetanilo, 2-oxetanilo, tetrahidropiran-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo,

4-hidroxiciclohexilo, 3-hidroxiciclohexilo, 2-hidroxiciclohexilo, 3-tetrahidrofuranilo, 1-cianociclobutilo, 1-cianociclopropilo, 4-metoxiciclobutilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxabiciclo[3.1.0]hexanilo y 3-ciclohex-2-enonilo.

En determinadas modalidades de la Fórmula II, el resto representado por $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ se selecciona de 2-hidroxiciclopentilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, bicicloheptanilo, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$, $-C(O)-C(CH_3)_3$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$, -C(O)-ciclopropilo, $-C(O)-OC(CH_3)_3$, $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)-OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$, $CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2$-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, isopropilo, oxetan-3-ilo, oxobiciclohexanilo, tertrahidropiran-4-ilo y tetrahidropiran-3-ilo.

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



(II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

El anillo A’ se selecciona de fenilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-2-ilo, donde el anillo A’ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de 1-propenilo, -ciclopropilo-OH, cloro, fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_2CH_3$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH(OH)CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, -CN y $-N(CH_3)_2$;

El anillo B’ se selecciona de fenilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo y pirazol-4-ilo, donde el anillo B’ está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo; -CN; -OH; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con halo, CN u -OH; $-S(O)_2$-alquilo C_1-C_4; -S(O)-alquilo C_1-C_4; $-S(O)_2$-NH -alquilo C_1-C_4; $-S(O)_2$-NH-CH_2-CF_3; $-S(O)_2$-N(alquilo C_1-

$C_4)_2$; $-S(O)_2$-azetidin-1-ilo; -O-alquilo C_1-C_4; $-CH_2$-O-CH_3, morfolin -4-ilo, ciclopropilo, ciclopropil- alquilo C_1-C_4, ciclopropil-alcoxi C_1-C_4, ciclopropil-CN, $-S(O)_2$-NH-ciclopropilo; $-S(O)_2$-NH-CH_2-ciclopropilo; -C(O)-alquilo C_1-C_4, -C(O)-O-CH_3; y

$-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ se selecciona de alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, $-OCH_3$, $-P(O)_3^{2-}$ o -OH; -(alquileno C_0-C_1)-cicloalquilo, donde el alquileno está opcionalmente sustituido con metilo y el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con –OH, $-CH_2OH$, halo, $-OCH_3$ o metilo; –(alquileno C_0-C_1)-heterociclilo saturado o parcialmente saturado donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con halo, $-S(O)_2$-CH_2-C(O)-alquilo C_1-C_6, $-S(O)_2$-alquilo C_1-C_6, -C(O)-O-alquilo C_1-C_6, -C(O)-$N(CH_3)_2$ o metilo; -C(O)-O-aquilo C_1-C_6; -C(O)-(alquileno C_0-C_1) -cioclopropilo; y C(O)-bencilo.

En determinadas modalidades de la Fórmula II, el anillo A’ se selecciona de 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-amidofenilo, 3-metilsulfinilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-(1-metanol)fenilo, 3-metanaminofenilo, 3-metoxi-2-fluorofenilo, 5-metoxi-2-fluorofenilo, 3-hidroxi-2-fluorofenilo, 5-hidroxi-2-fluorofenilo, 5-hidroxi-3-fluorofenilo, 3-metanolfenilo,

3,5-dihidroxifenilo, 3-trifluorometil-5-clorofenilo, 3-(1-hidoxi-2,2,2-trifluoroetil)fenilo, 3-(1-hidoxietil)fenilo, 3-(1-hidoxiciclopropil)fenilo, 3-hidroximetil-5-fenol, piridin-2-ilo, 3-fluoropiridin-2-ilo, 3-cianopiridin-2-ilo, 3,6-difluoropiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-metoxipiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-hidroxipiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 6-propen-1-ilpiridin-2-ilo, 6-prop-1-ilpiridin-2-ilo, 6-metilaminopiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 4-cloro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-cloro-6-metoxipiridin-2-ilo, 6-aminopiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 6-difluorometilpiridin-2-ilo, 4-(CH_2OH)-6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 4-(CH_2OH)-6-cloro-piridin-2-ilo, 6-(1,1-difluoroetil)-4-fluoropiridin-2-ilo, 4-trifluorometil pirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 6-trifluorometil-4-aminopirimidin-2-ilo, 4-trifluorometil-6-aminopirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo, 2-aminopirimidin-5-ilo, 4,6-dicloropiridin-2-ilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 4-trifluorometil-tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y fenilo.

En determinadas modalidades de la Fórmula II, el anillo B' se selecciona de 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo,

2-dimetilaminopiridin-4-ilo, 3-(2-metioxietil)fenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-(ciclopropilmetil)fenilo, 3-ciclopropilaminosulfonilfenilo, 3-dimetilamino sulfonilfenilo, 3-etilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-(1-hidroxiisopropil) fenilo, 3-metilsulfonil-5-clorofenilo, 3-metilsulfonil-5-fluorofenilo, 3-(N-2,2,2,-trifluoroetilaminosulfonil)fenilo, 3-(N-ciclopropil)benzamida, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-4-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 2-(1-hidroxiisopropil)piridin-4-ilo, 5-trifluorometipiridin-3-ilo, 2-trifluorometilpiridin-4-ilo, 2-difluorometilpiridin-4-ilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 6-cloropiridin-4-ilo, 6-cianopiridin-4-ilo, 2-cianopiridin-4-ilo, 6-ciclopropilpiridin-4-ilo, 6-etoxipiridin-4-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 5,6-difluoropiridin-3-ilo, 6-fluoropiridin-4-ilo, 6-metilpiridin-4-ilo, 2-difluorometilpiridin-4-ilo, 6-trifluorometilpiridin-4-ilo, 2-(1-metoxiciclopropil)piridin-4-ilo, 2-ciclopropilpiridin-4-ilo, 2-(propan-1-ona)piridin-4-ilo, 2-(1-metilciclopropil)piridin-4-ilo, 2-(1-cianociclopropil)piridin-4-ilo, 2-(1-cianoisopropil)piridin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, fenilo, piridin-4-ilo, picolinat-2-ilo, pirimidin-5-ilo, 1-propilpirazol-4-ilo, 6-metil-piridazin-4-ilo, y tiazol-5-ilo.

En determinadas modalidades de la Fórmula II, el resto representado por $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ se selecciona de 2-hidroxiciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, bicicloheptanilo, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)$ $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$, $-C(O)-C(CH_3)_3$, $-C(O)-OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$, -C(O)-1-hidroxiciclopropilo, -C(O)-2-pirrolidinon-5-ilo, -C(O)-2-pirrolilo, $-C(O)CH_2OCH(CH_3)_2$, -C(O)-ciclopropilo, $-C(O)-CH_2$-ciclopropilo, $-C(O)-OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH(CH_3)OH$, -C(O)-1H-pirazol-5-ilo, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)$ $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2-OCH_3$, $-C(O)-OCH_2CH_3$, $-C(O)-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_2OH)$ $CH(CH_3)CH_3$, $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OCH_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH(C(CH_3)_3)CH_2OH$, $CH(CH_3)C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2-OH$, $CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(C(CH_3)_3)CH_2OH$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2$-oxetan-2-ilo, $-CH_2$-oxetan-3-ilo, $-CH_2$-1-metil-oxetan-3-ilo, $-CH_2$-ciclopropilo, $-CH_2$-1-hidroxiciclopropilo, $-CH_2$-ciclobutilo, -

$CH(CH_3)$-ciclopropilo, -C(O)-1-metilciclopropilo, -C(O)-tetrahidrofuran-2-ilo, $-CH_2$-tetrahidrofuran-2-ilo, $-CH_2$-tetrahidrofuran-3-ilo, -C(O)-tetrahidrofuran-3-ilo, $-CH_2$-morfolin-2-ilo, $-CH_2$-1-metiltetrahidrofuran-2-ilo, ciclobutilo, 3-metoxiciclobutilo, 3-ciclobutanona, ciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, ciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 2-hidroxiciclopentilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo, isobutilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, oxetan-3-ilo, oxobiciclohexanilo, tetrahidropiran-4-ilo, 3-oxetanilo, 2-oxetanilo, tetrahidropiran-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 3-hidroxiciclohexilo, 2-hidroxiciclohexilo, 3-tetrahidrofuranilo, 1-cianociclobutilo, 1-cianociclopropilo, 1-metilciclopropilo, 1-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2-hidroxiciclopropilo, 4-metoxiciclobutilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxabiciclo[3.1.0]hex-6-ilo, 1-(t-butilcarboxilato)piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilo, 1-(metilcarboxilato)piperidin-4-ilo, 1-(1-etanona)piperidin-4-ilo, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 1-metilopirazol-5-ilo, tiazol-5-ilo, 7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo y 3-ciclohex-2-enonilo.

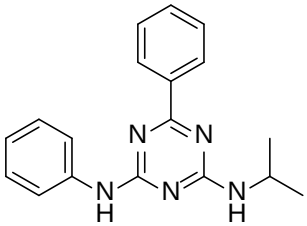
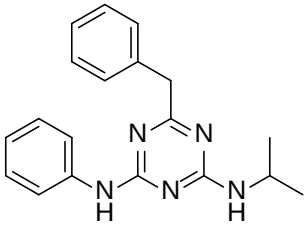
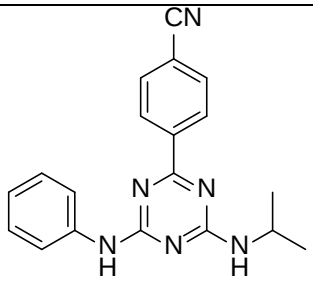
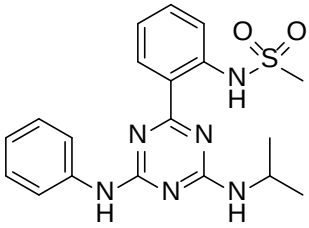
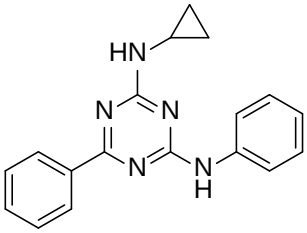
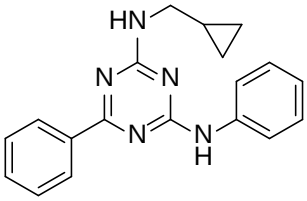
En determinadas modalidades de la Fórmula II, el resto representado por $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ se selecciona de 2-hidroxiciclopentilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, biciclohеptanilo, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)$ $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$, $-C(O)-C(CH_3)_3$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$, -C(O)-ciclopropilo, $-C(O)-OC(CH_3)_3$, $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)$ $-OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2$ $-CH_2OH$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2$-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, oxetan-3-ilo, oxobiciclohexanilo, tertrahidropiran-4-ilo y tetrahidropiran-3-ilo.

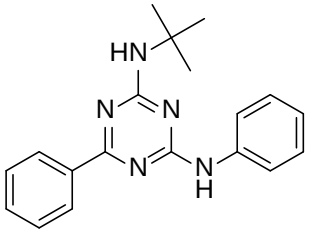
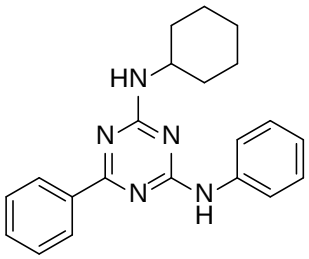
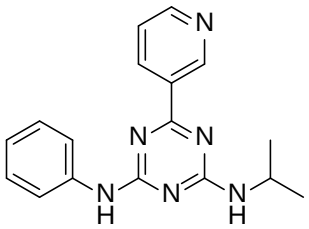
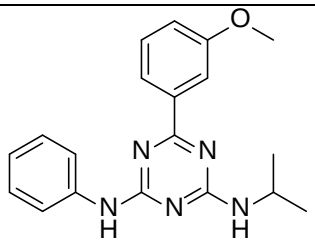
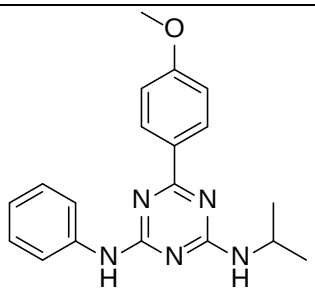
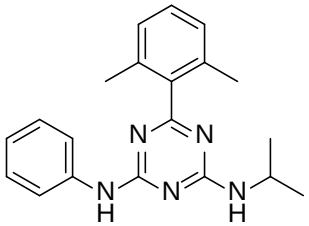
En determinadas modalidades de la Fórmula II, el resto representado por $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ se selecciona de 2-metilciclopropilo, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2$-CH_2OH, $-CH_2C(OH)(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2$-ciclopropilo, isopropilo y t-butilo.

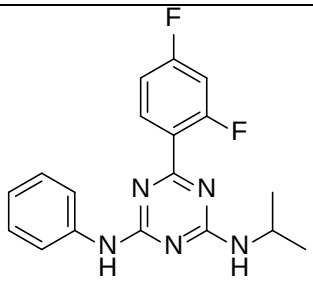
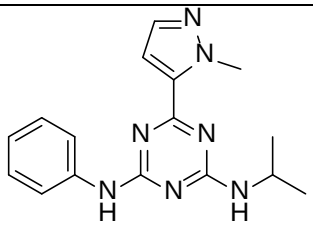
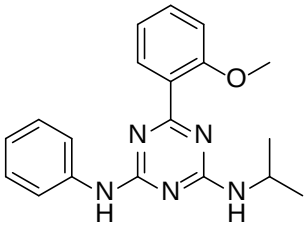
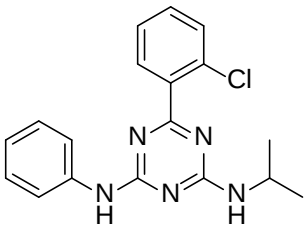
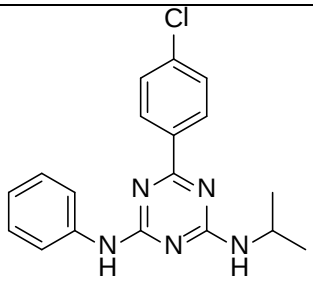
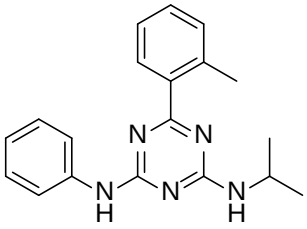
Las modalidades adicionales que se proporcionan en la presente incluyen combinaciones de una o más de las modalidades particulares que se establecen anteriormente.

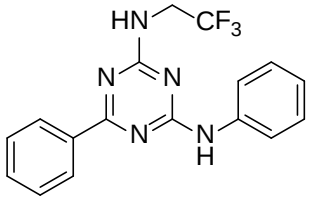
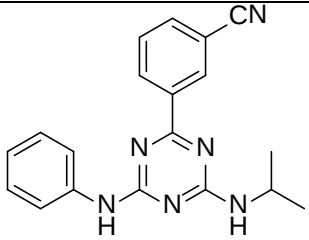
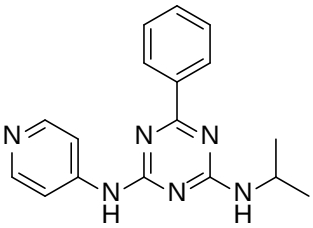
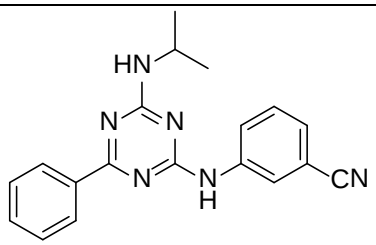
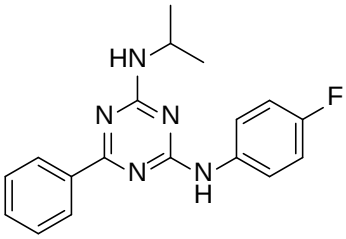
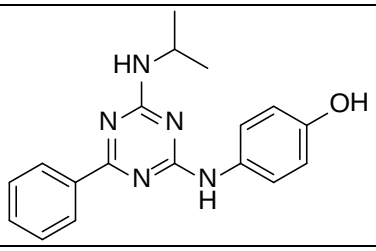
En otra modalidad, el compuesto se selecciona de cualquiera de los compuestos establecidos en la Tabla 1 a continuación.

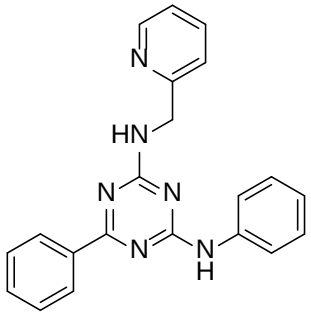
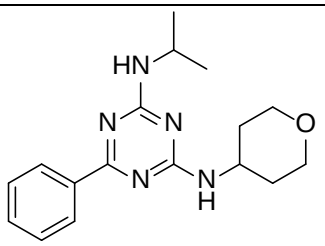
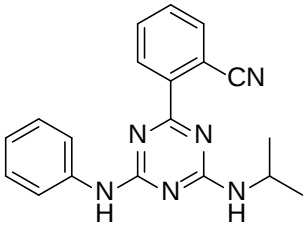
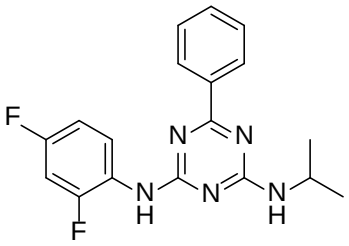
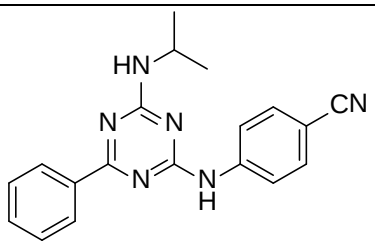
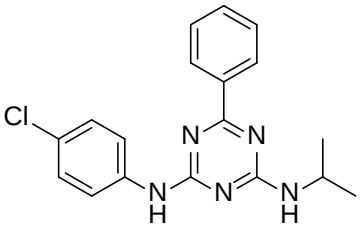
Tabla 1. Compuestos representativos

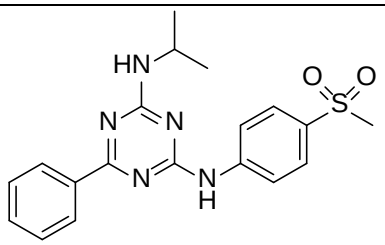
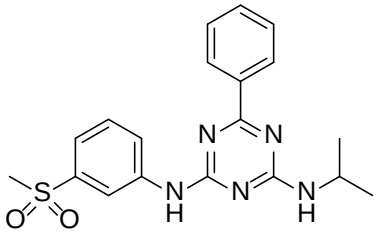
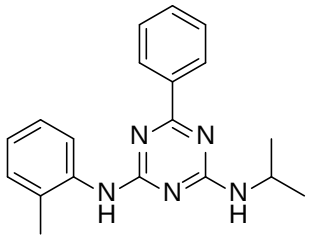
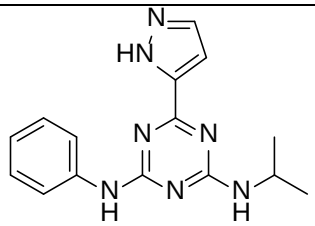
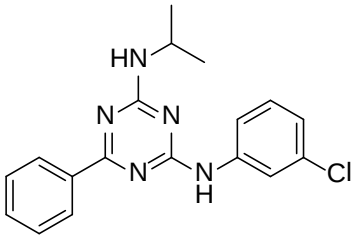
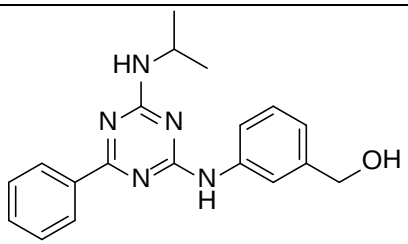
No de Comp	Estructura
100	
103	
108	
109	
110	
111	

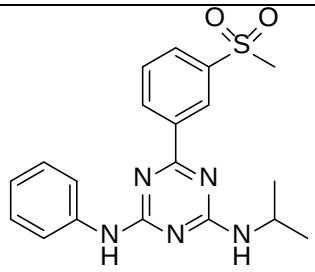
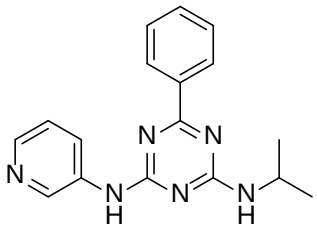
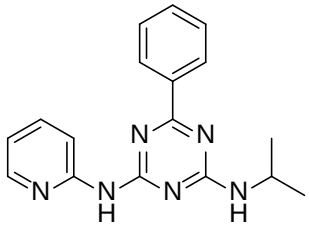
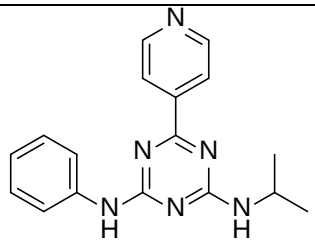
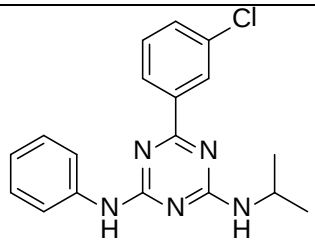
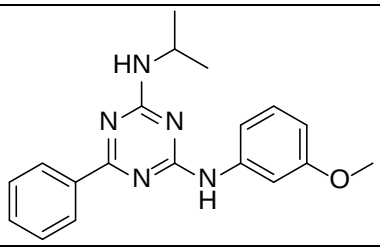
No de Comp	Estructura
112	
113	
114	
115	
116	
117	

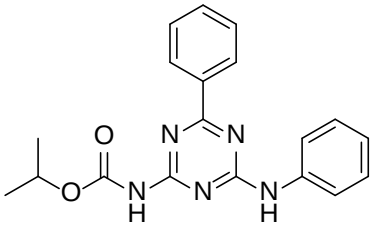
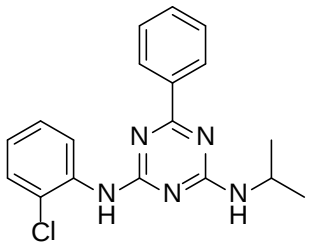
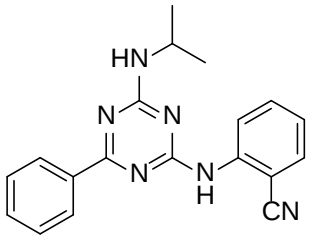
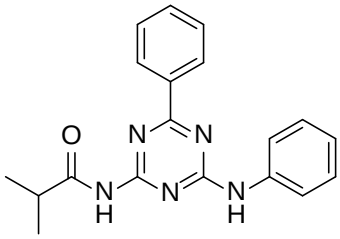
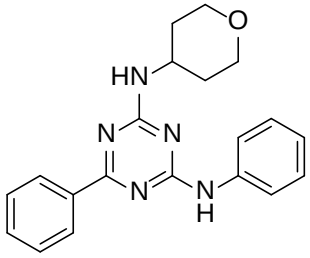
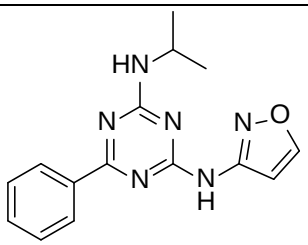
No de Comp	Estructura
118	
119	
120	
121	
122	
123	

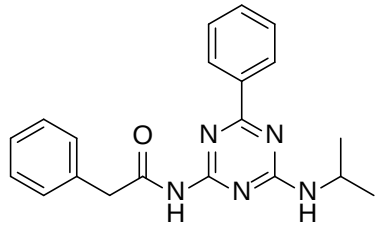
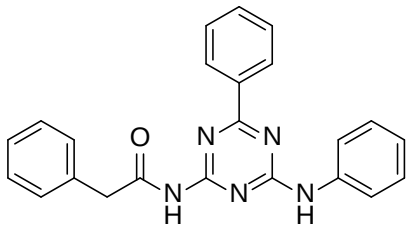
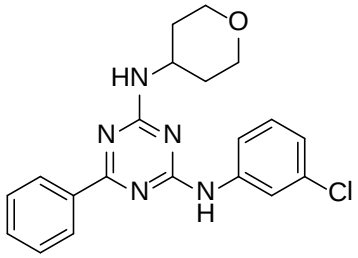
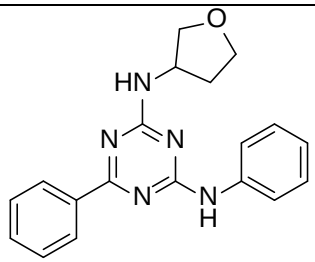
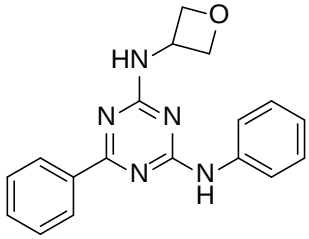
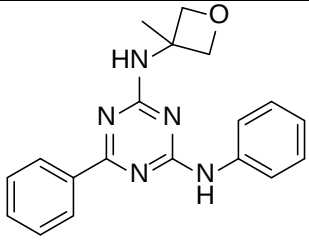
No de Comp	Estructura
126	
128	
129	
130	
132	
133	

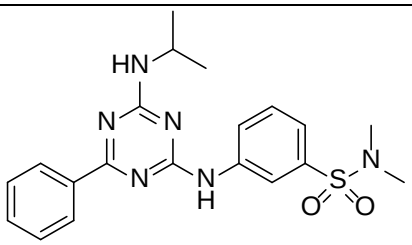
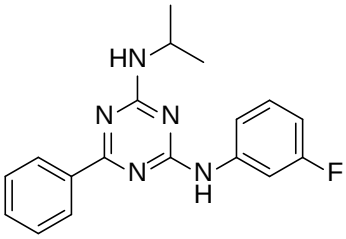
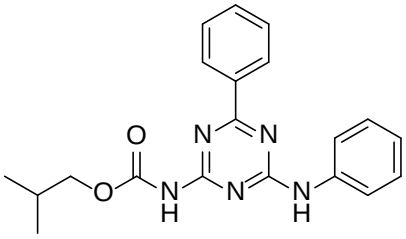
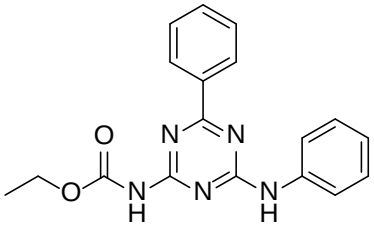
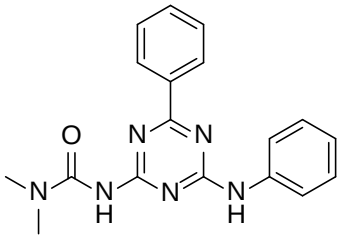
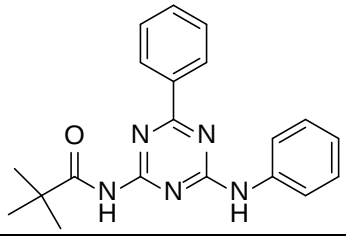
No de Comp	Estructura
135	
137	
139	
140	
141	
143	

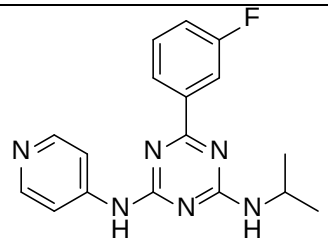
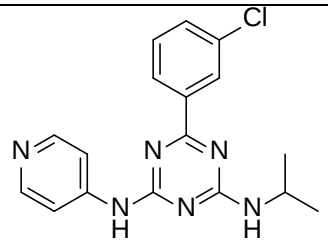
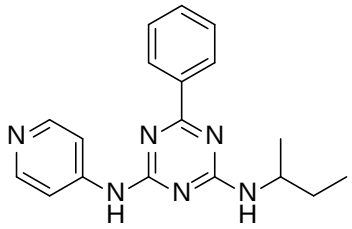
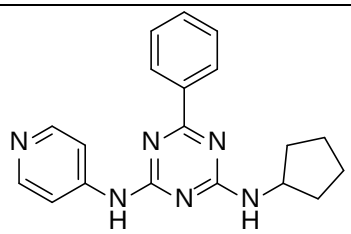
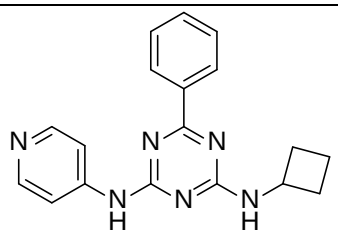
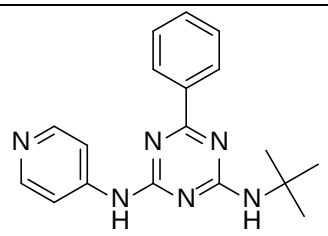
No de Comp	Estructura
145	
146	
147	
148	
149	
150	

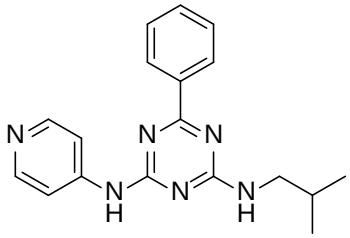
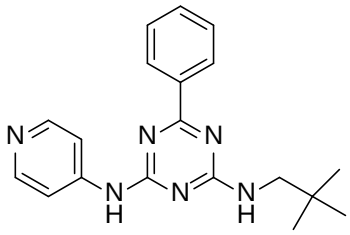
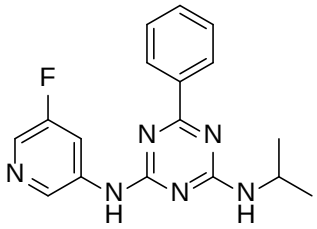
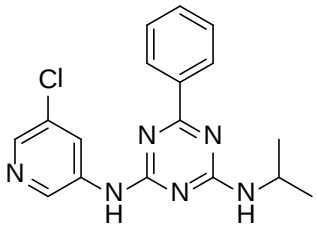
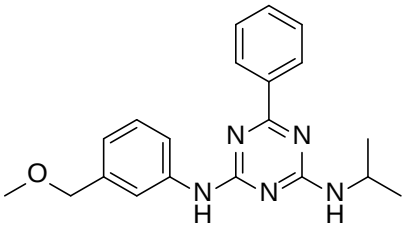
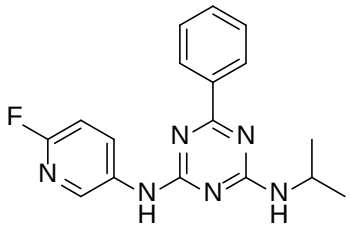
No de Comp	Estructura
151	
154	
155	
156	
158	
159	

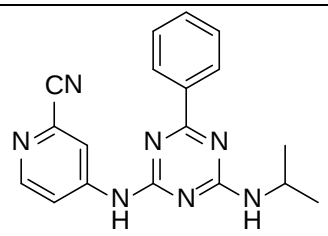
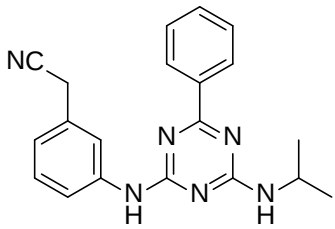
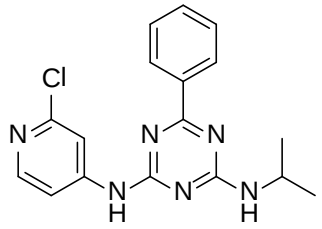
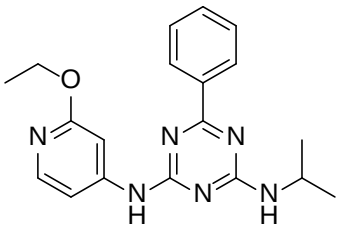
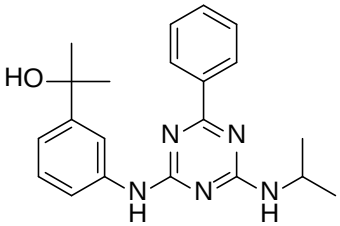
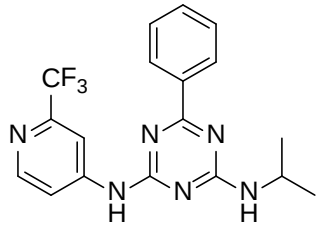
No de Comp	Estructura
160	
162	
165	
167	
168	
169	

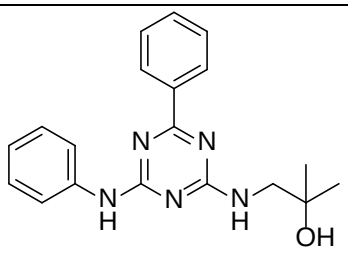
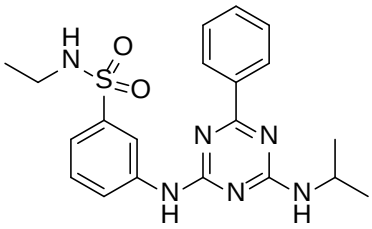
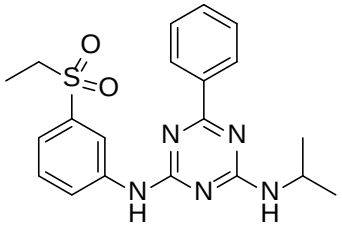
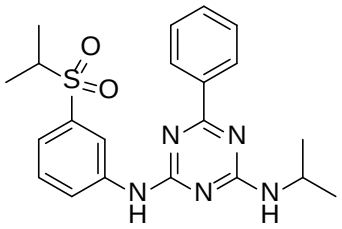
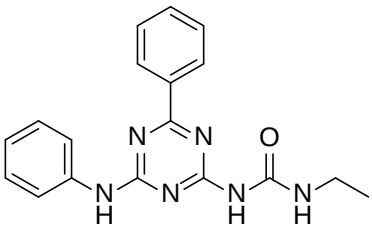
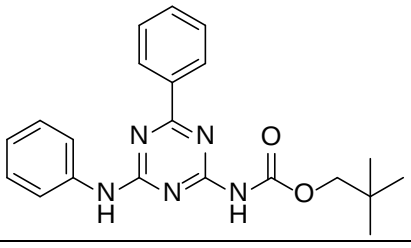
No de Comp	Estructura
170	
172	
173	
174	
175	
176	

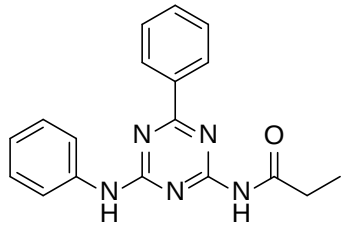
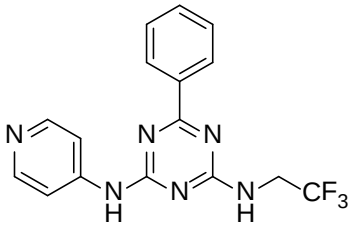
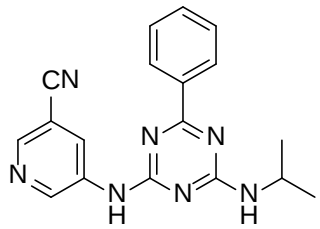
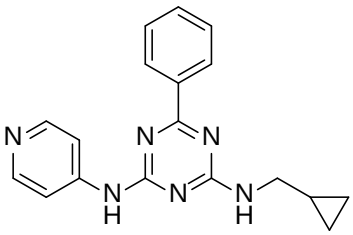
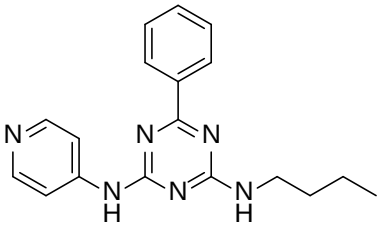
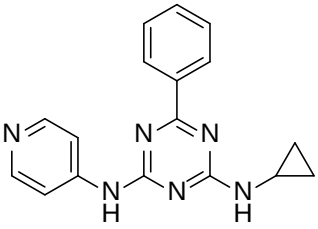
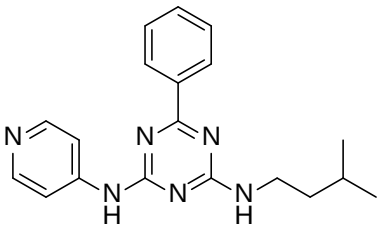
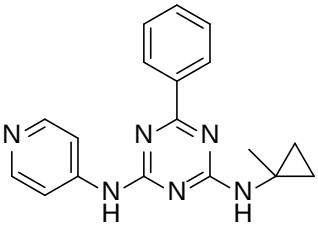
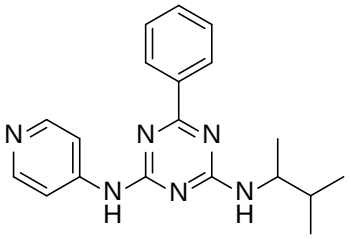
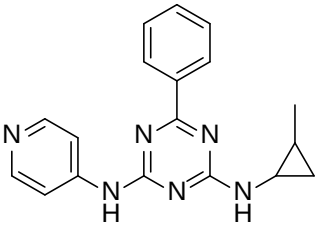
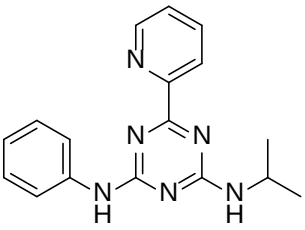
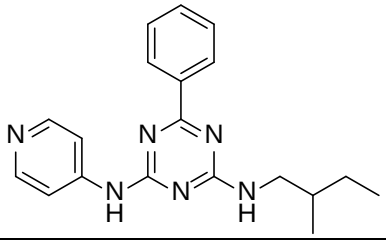
No de Comp	Estructura
177	
178	
179	
181	
182	
183	

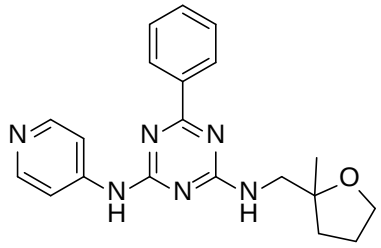
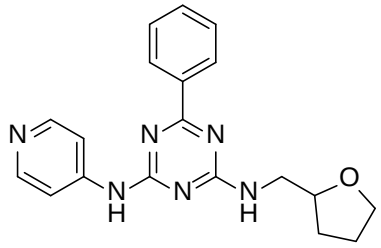
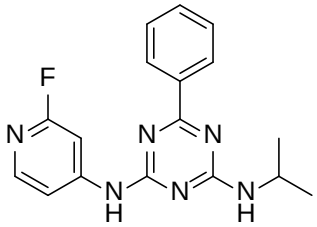
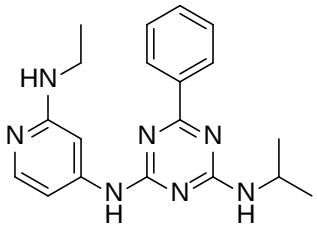
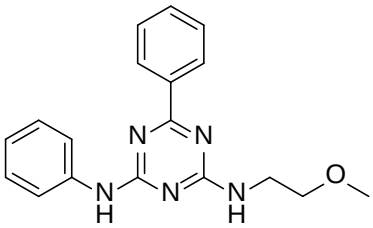
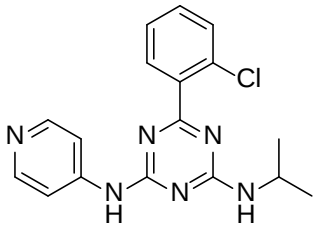
No de Comp	Estructura
184	
185	
186	
187	
188	
189	

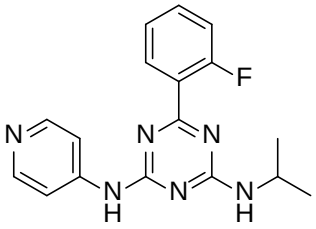
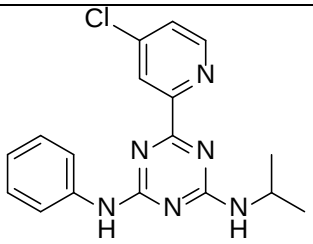
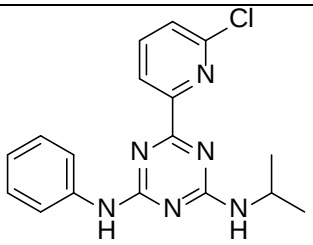
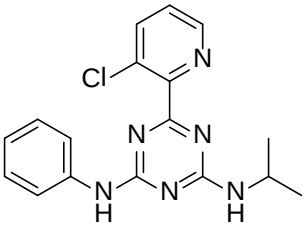
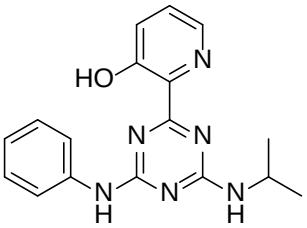
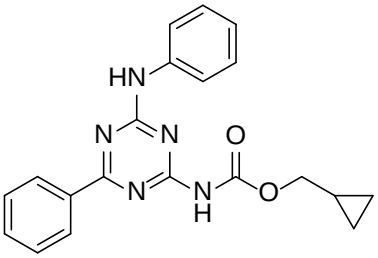
No de Comp	Estructura
190	
191	
193	
194	
195	
196	

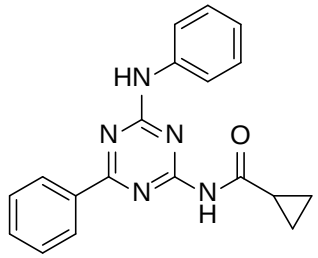
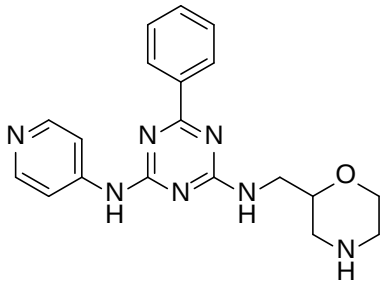
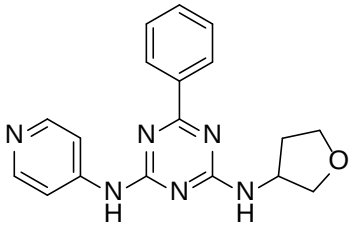
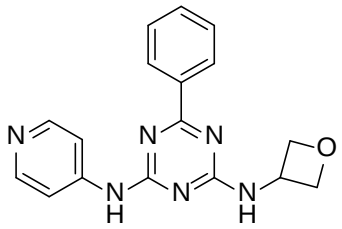
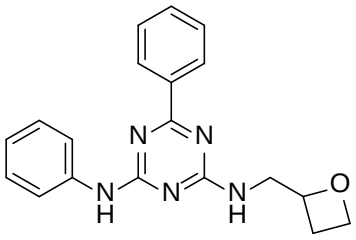
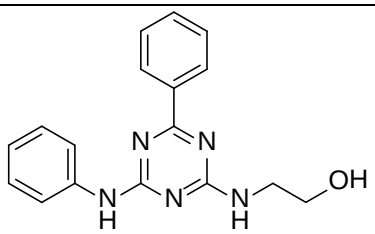
No de Comp	Estructura
197	
198	
199	
200	
201	
202	

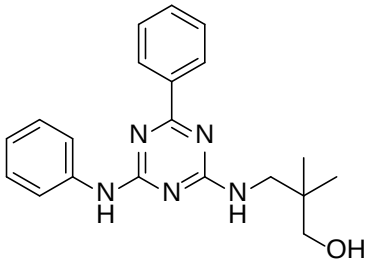
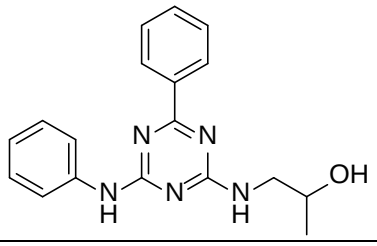
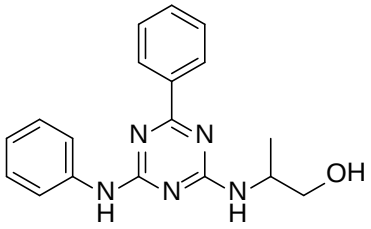
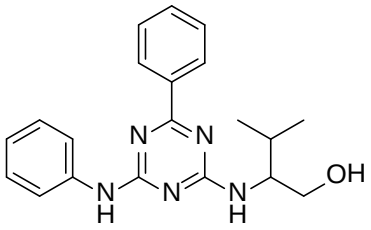
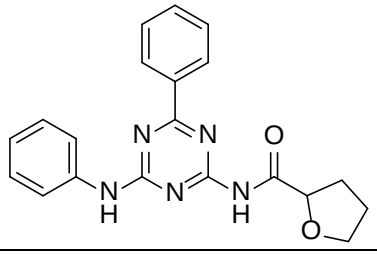
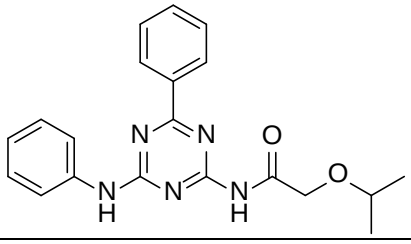
No de Comp	Estructura
203	
204	
205	
206	
207	
208	

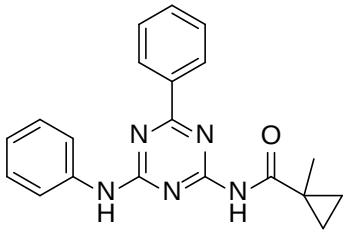
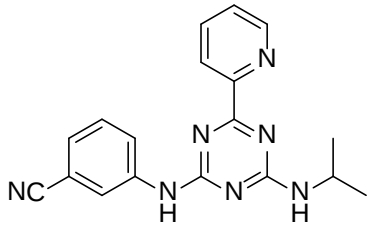
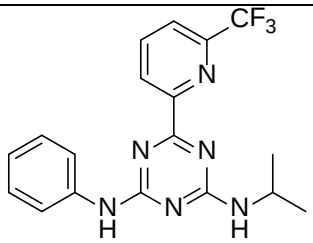
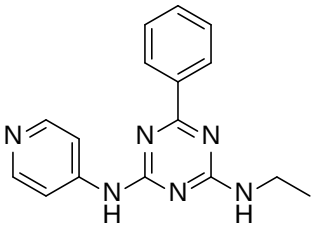
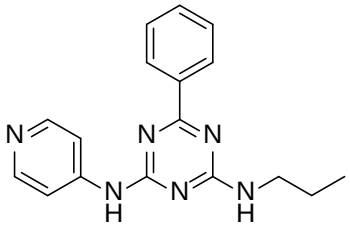
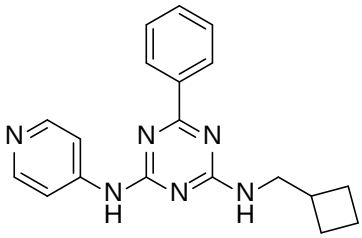
No de Comp	Estructura	No de Comp	Estructura
209		**215**	
210		**216**	
211		**217**	
212		**218**	
213		**219**	
214		**220**	

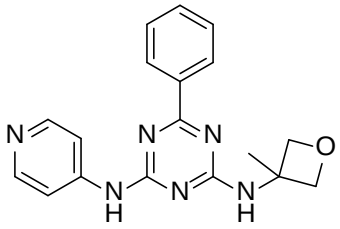
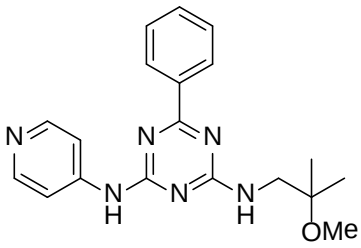
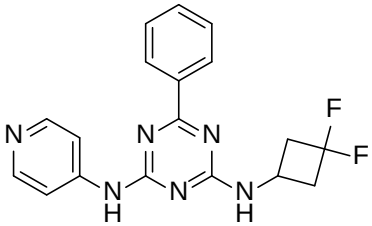
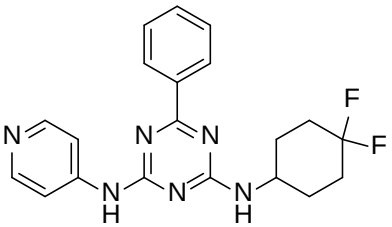
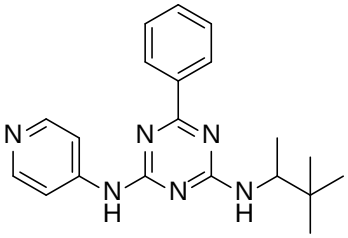
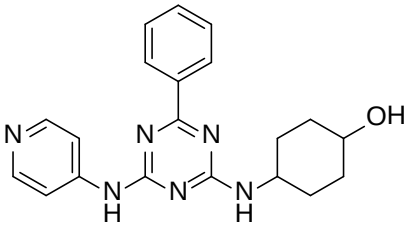
No de Comp	Estructura
221	
222	
223	
224	
225	
226	

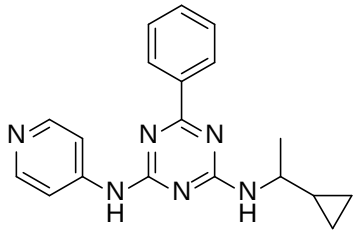
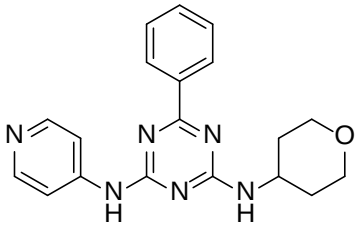
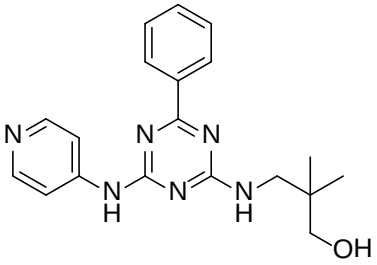
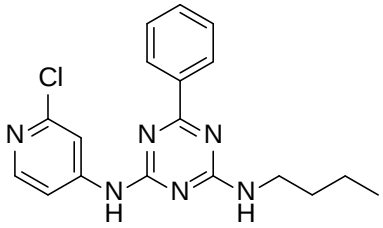
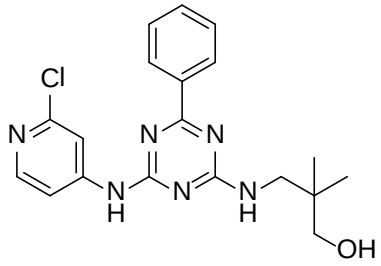
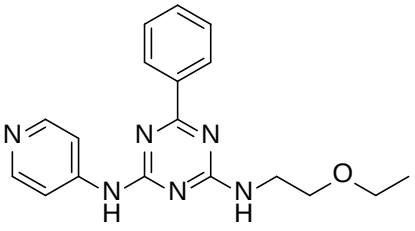
No de Comp	Estructura
227	
228	
229	
230	
231	
232	

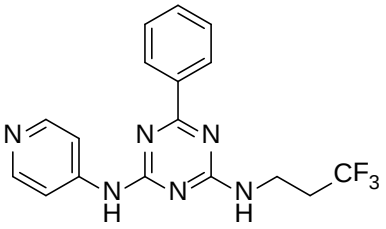
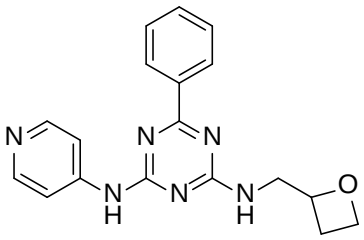
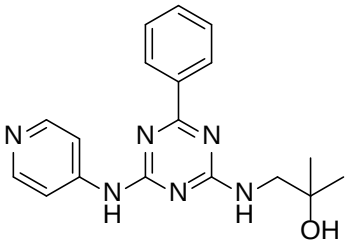
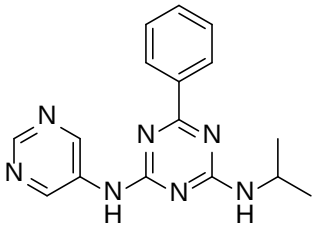
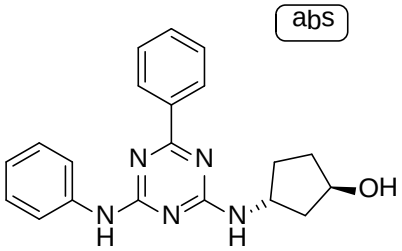
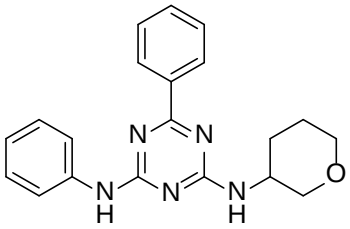
No de Comp	Estructura
233	
234	
235	
236	
237	
238	

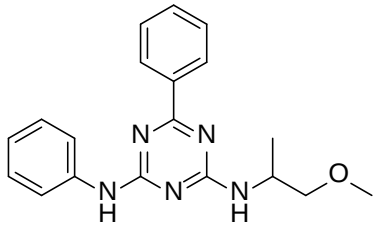
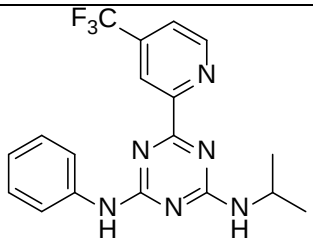
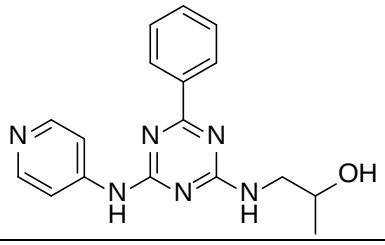
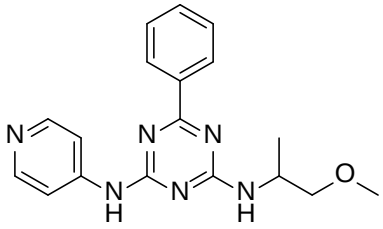
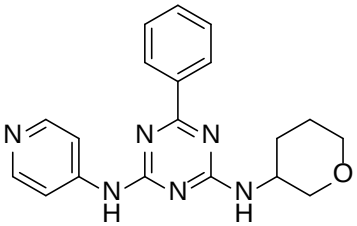
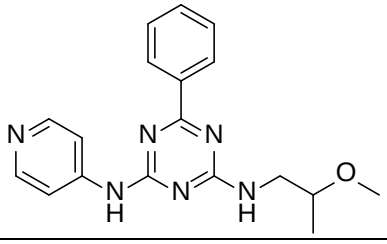
No de Comp	Estructura
239	
240	
241	
242	
243	
244	

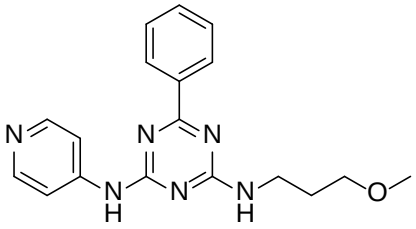
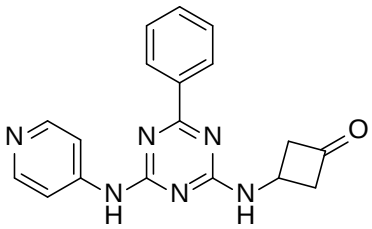
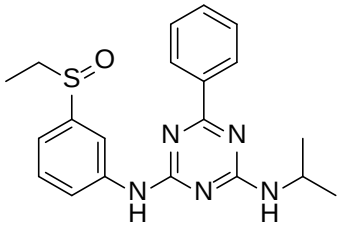
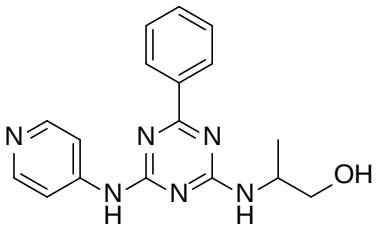
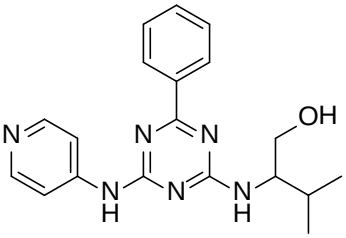
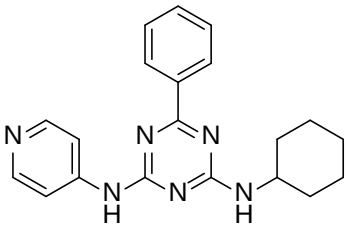
No de Comp	Estructura
245	
246	
247	
248	
249	
250	

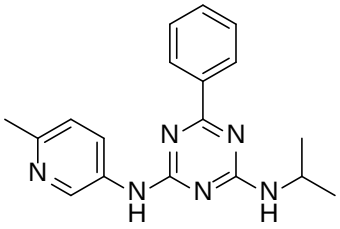
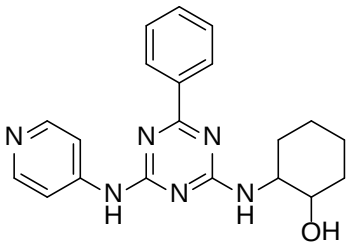
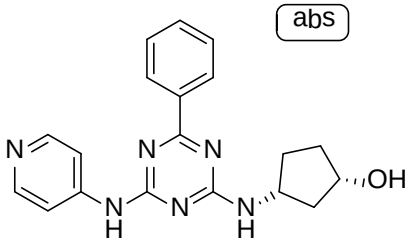
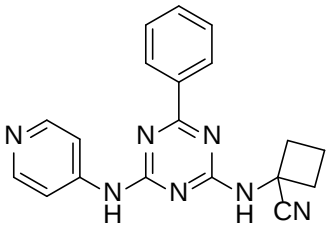
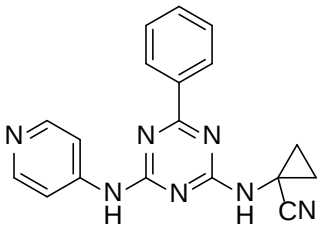
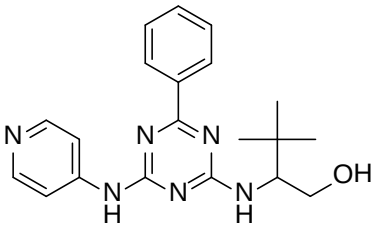
No de Comp	Estructura
251	
252	
253	
254	
255	
256	

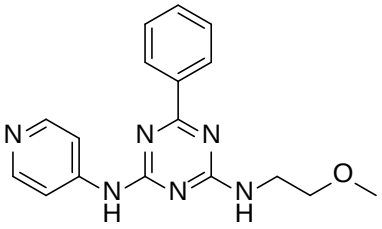
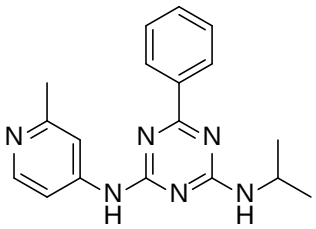
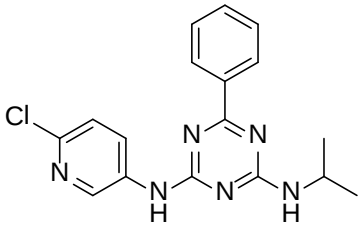
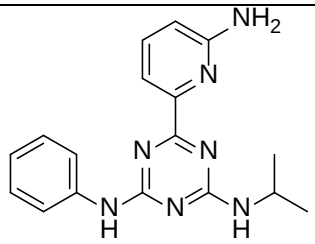
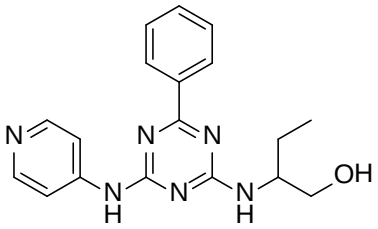
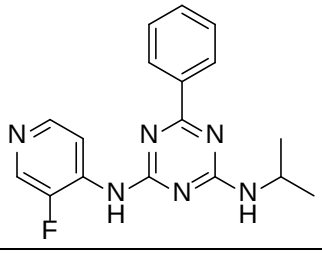
No de Comp	Estructura
257	
258	
259	
260	
261	
262	

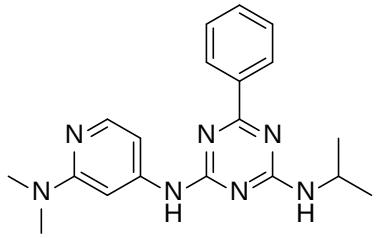
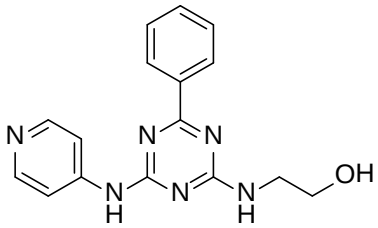
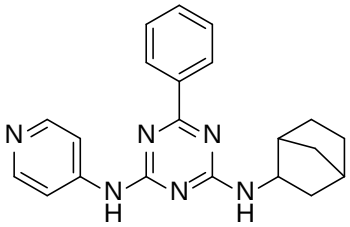
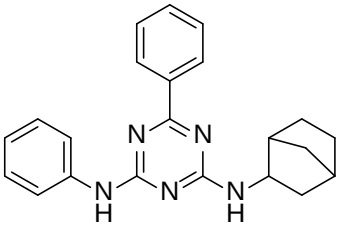
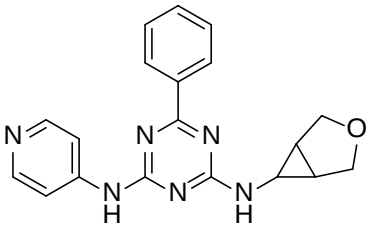
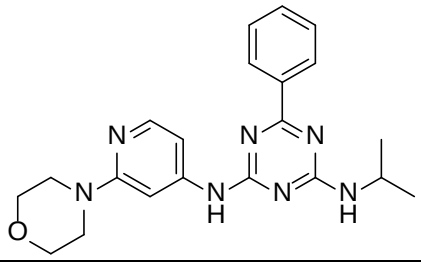
No de Comp	Estructura
263	
264	
265	
266	
267	
268	

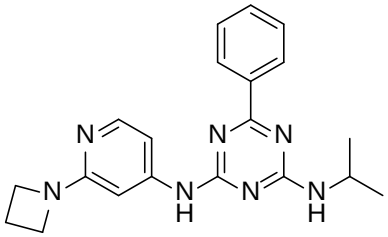
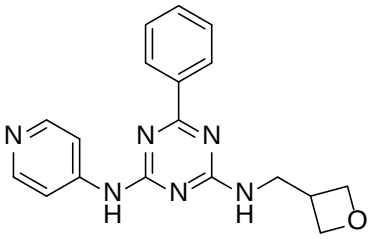
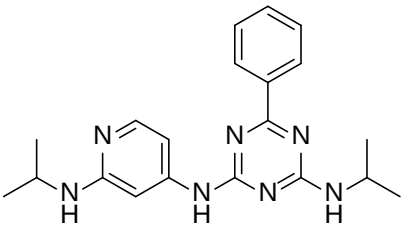
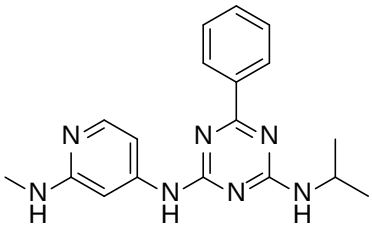
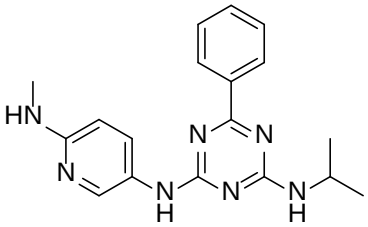
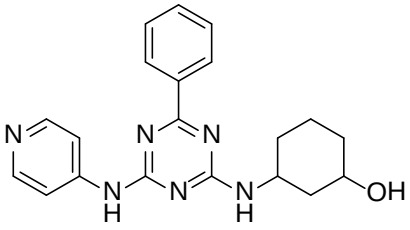
No de Comp	Estructura
269	
270	
271	
272	
273	
274	

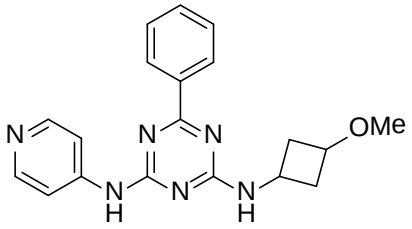
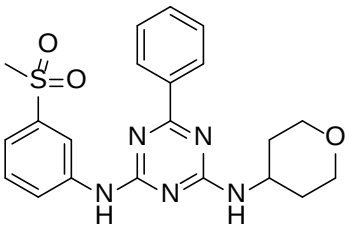
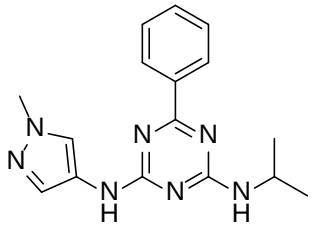
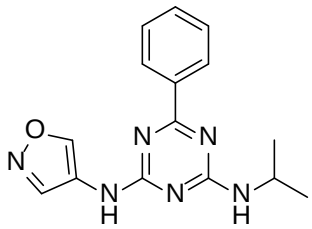
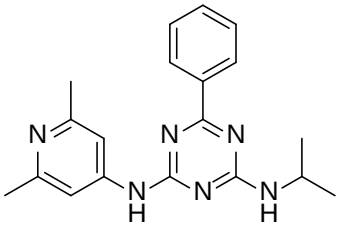
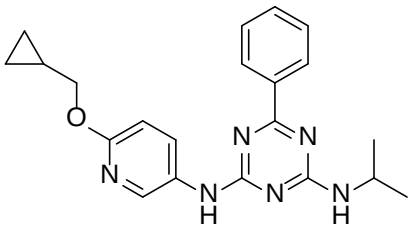
No de Comp	Estructura
275	
276	
277	
278	
279	
280	

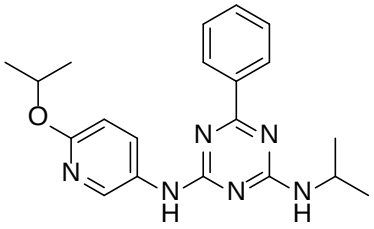
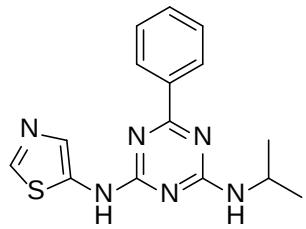
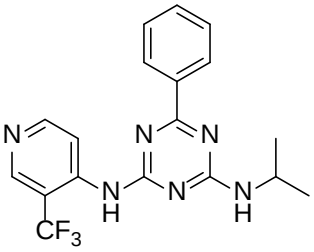
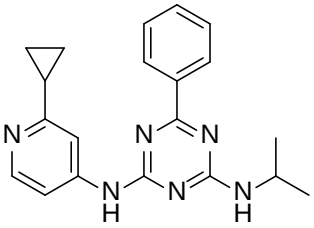
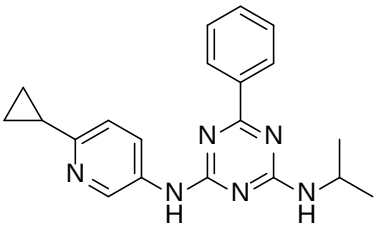
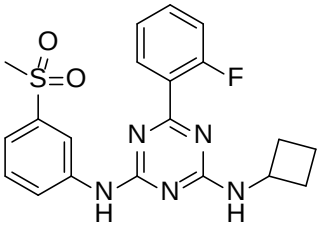
No de Comp	Estructura
281	
282	
283	
284	
285	
286	

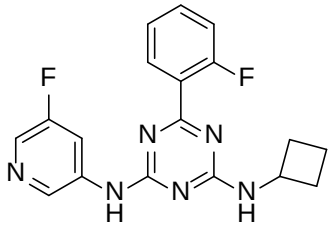
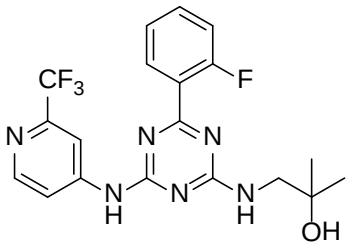
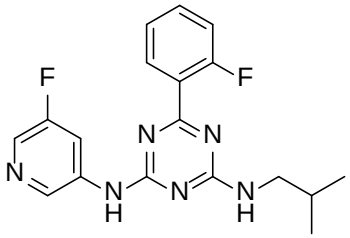
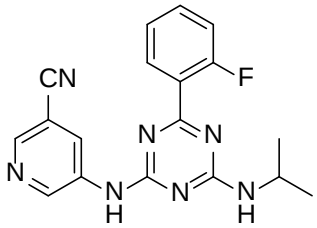
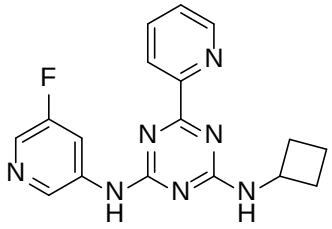
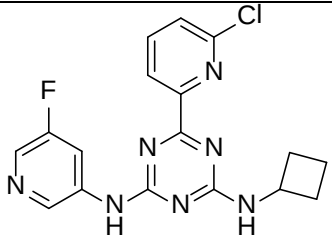
No de Comp	Estructura
287	
288	
289	
290	
291	
292	

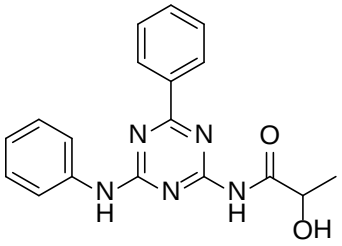
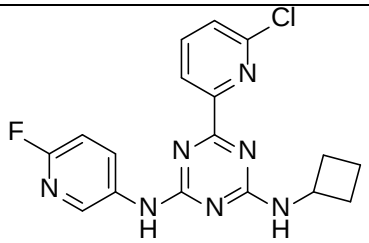
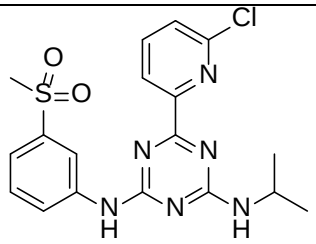
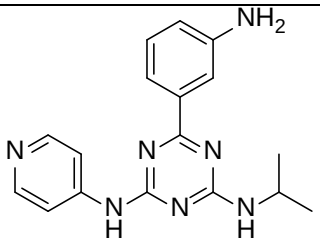
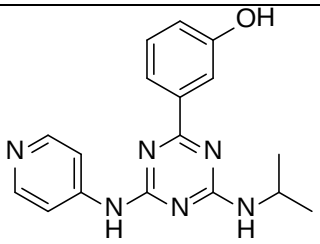
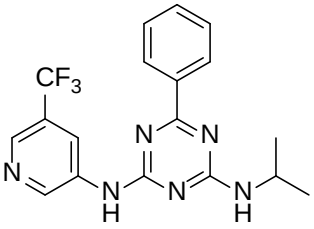
No de Comp	Estructura
293	
294	
295	
296	
297	
298	

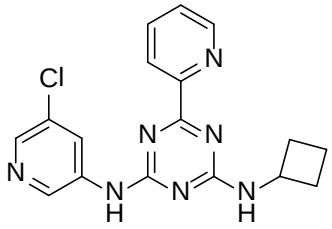
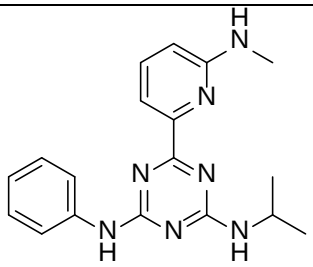
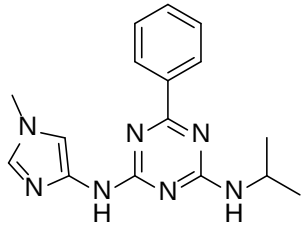
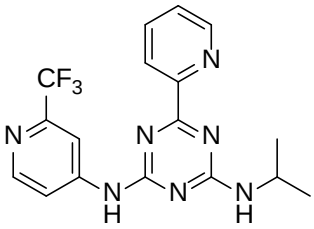
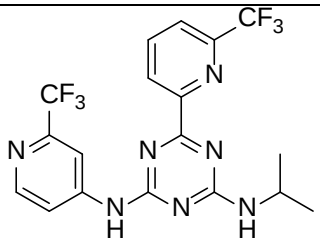
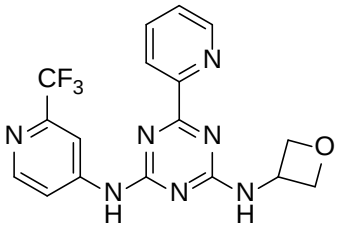
No de Comp	Estructura
299	
300	
301	
302	
303	
304	

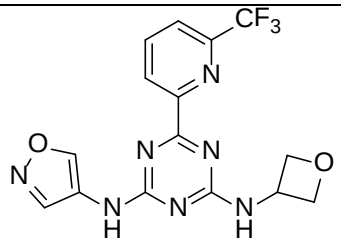
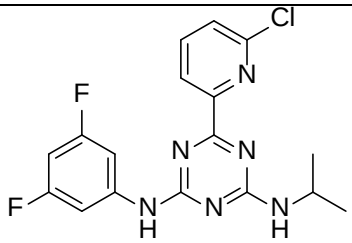
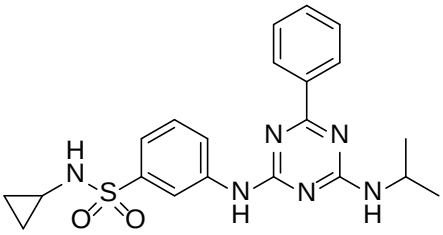
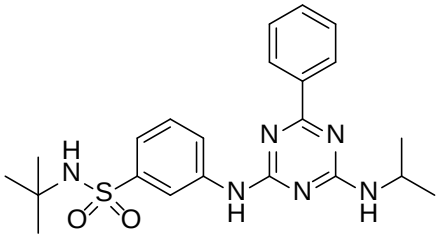
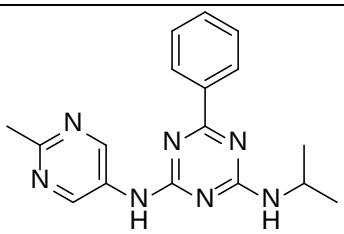
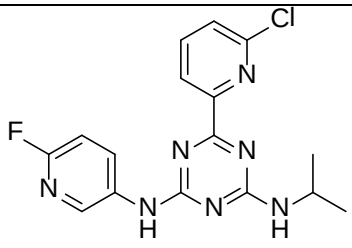
No de Comp	Estructura
305	
306	
308	
309	
310	
311	

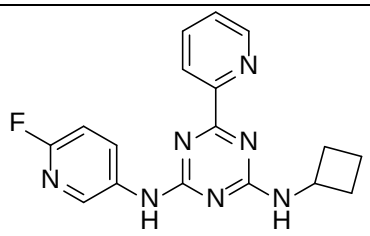
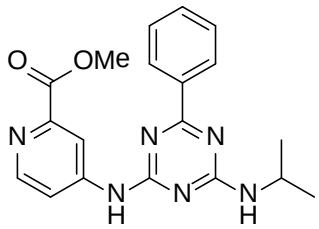
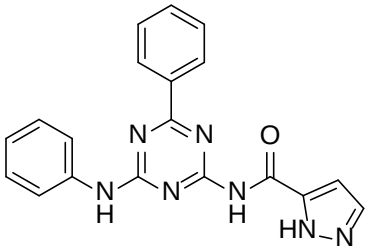
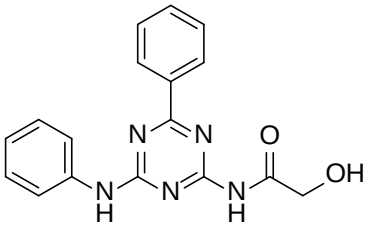
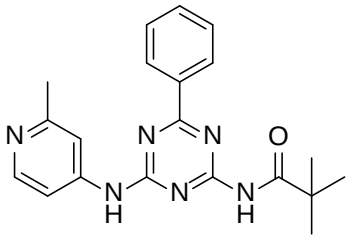
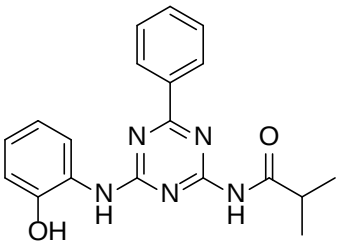
No de Comp	Estructura
312	
313	
314	
315	
316	
317	

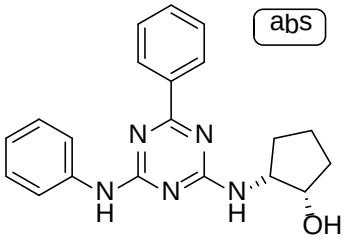
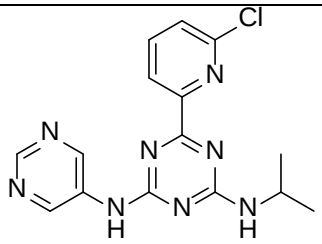
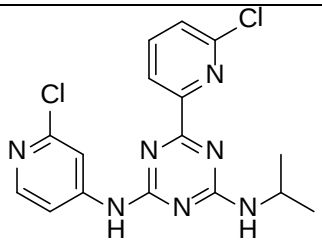
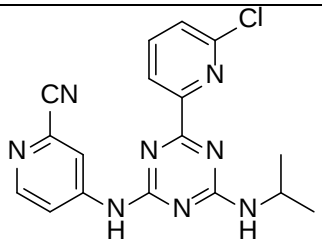
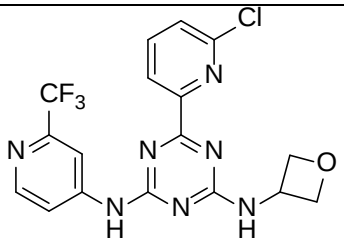
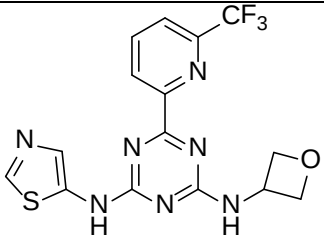
No de Comp	Estructura
318	
319	
320	
321	
322	
323	

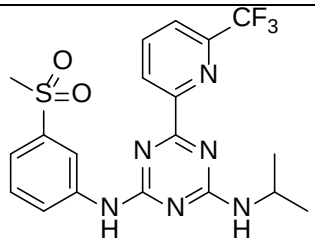
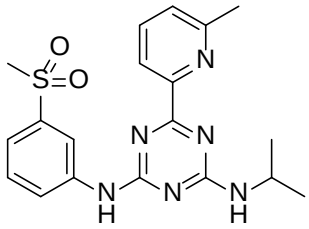
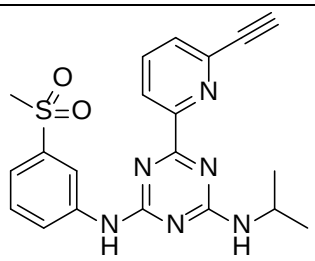
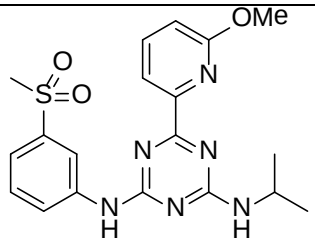
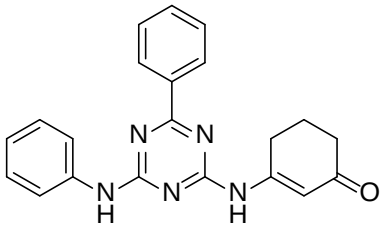
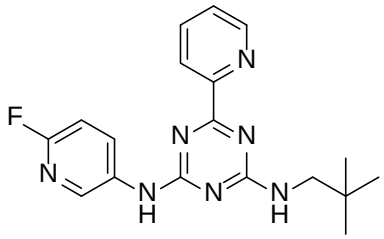
No de Comp	Estructura
324	
325	
326	
327	
328	
329	

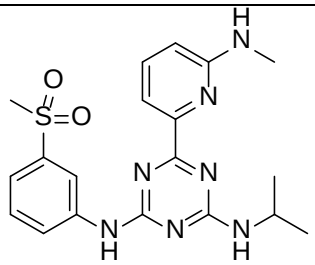
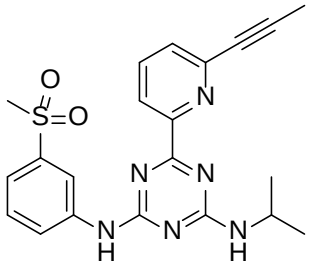
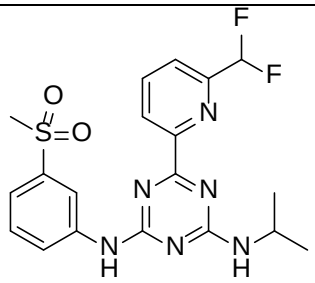
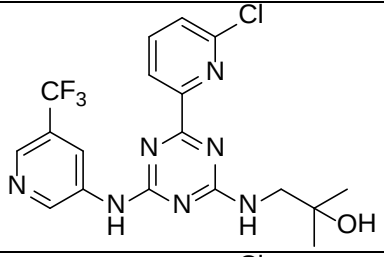
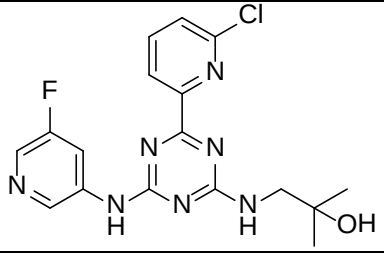
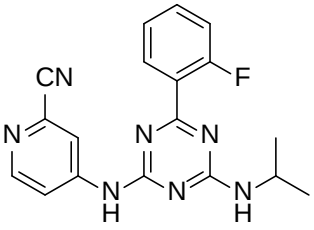
No de Comp	Estructura
330	
331	
332	
334	
335	
336	

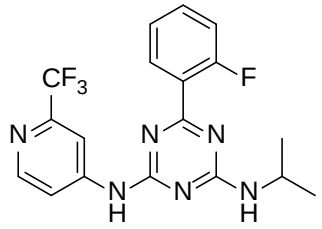
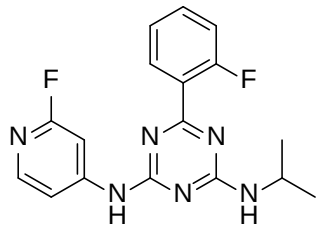
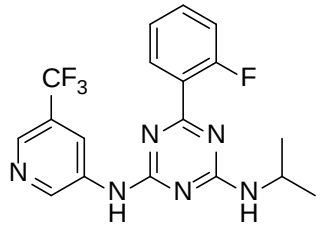
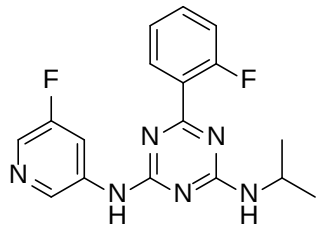
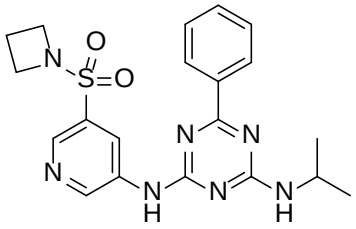
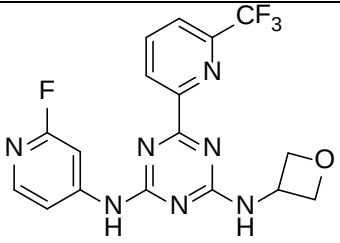
No de Comp	Estructura
337	
340	
341	
342	
343	
344	

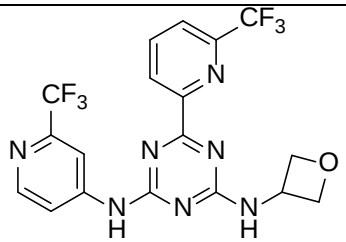
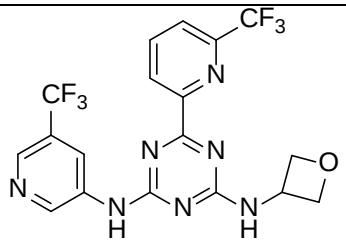
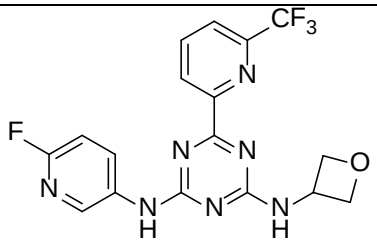
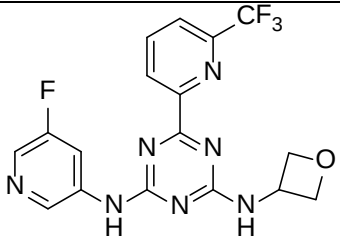
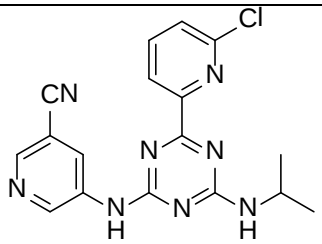
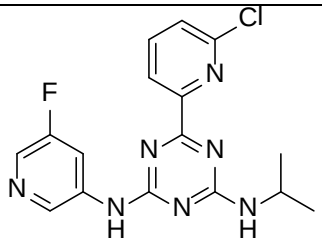
No de Comp	Estructura
345	
346	
347	
348	
350	
351	

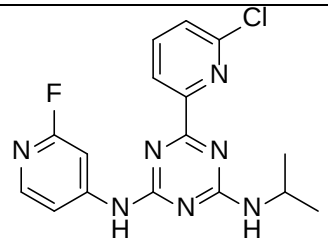
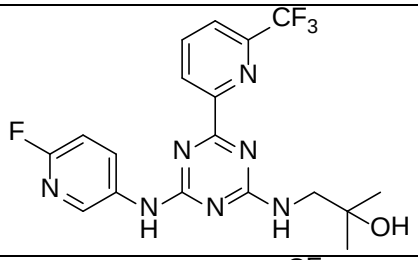
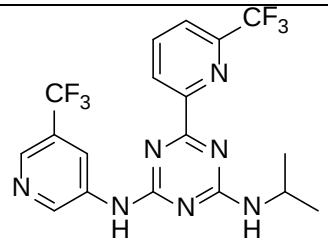
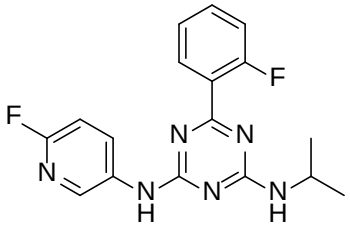
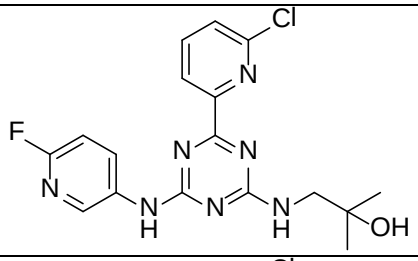
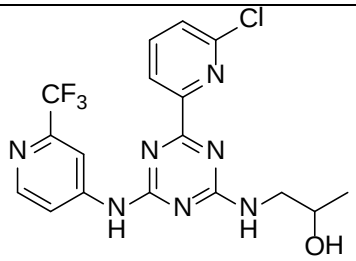
No de Comp	Estructura
352	
353	
354	
355	
356	
357	

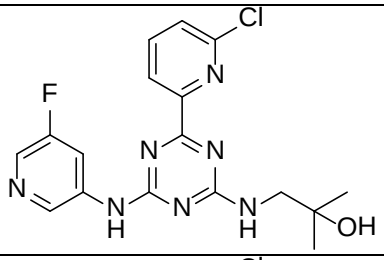
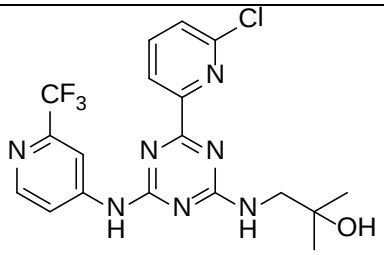
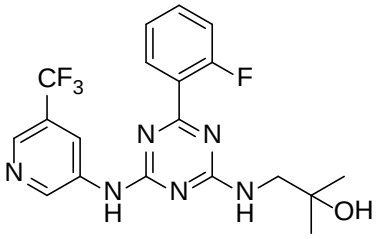
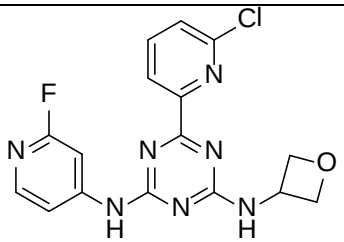
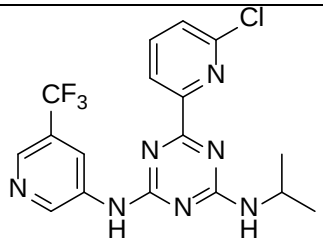
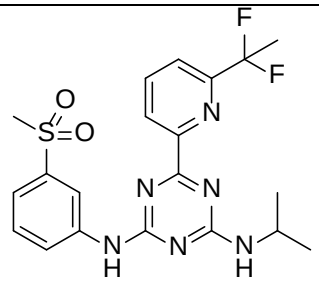
No de Comp	Estructura
358	
359	
360	
361	
362	
363	

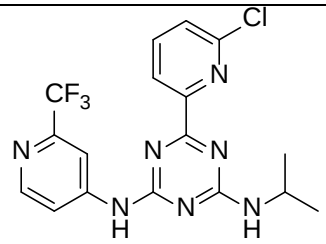
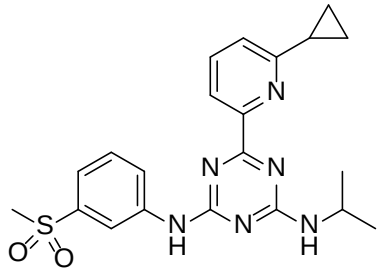
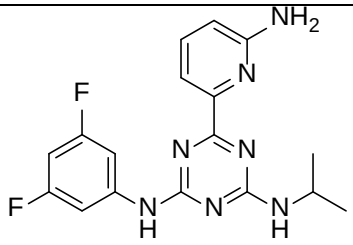
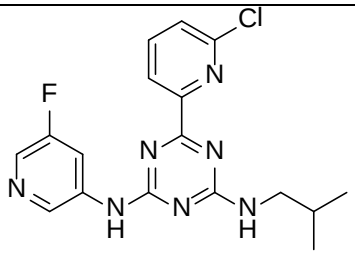
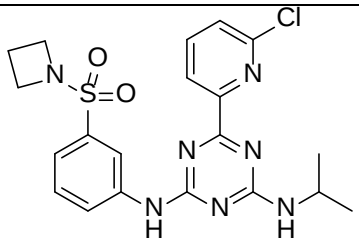
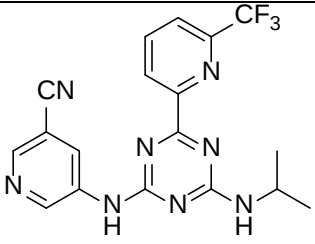
No de Comp	Estructura
364	
365	
366	
367	
368	
369	

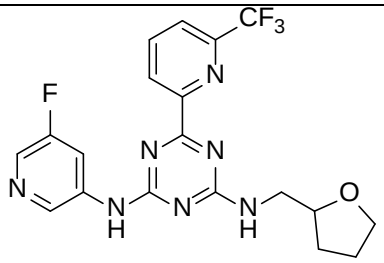
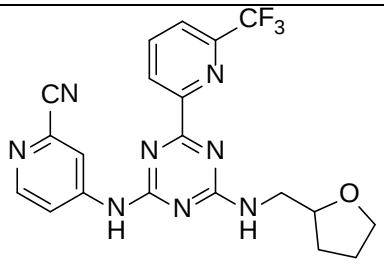
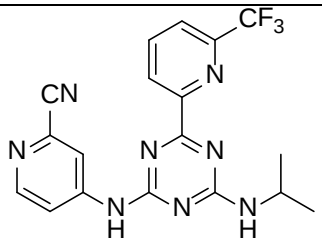
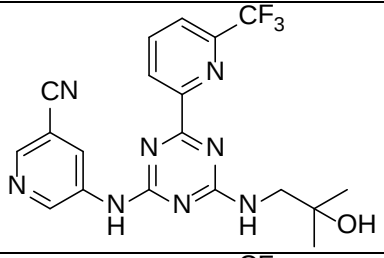
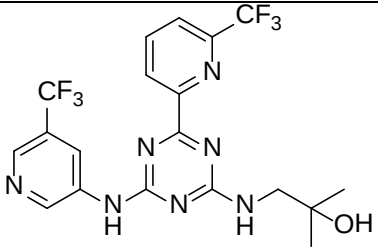
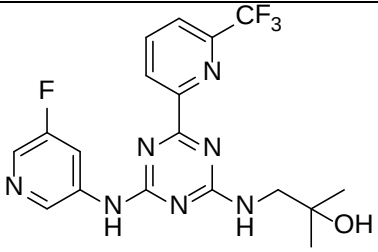
No de Comp	Estructura
370	
371	
372	
374	
376	
377	

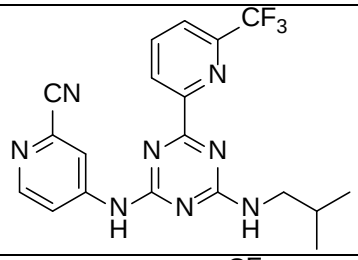
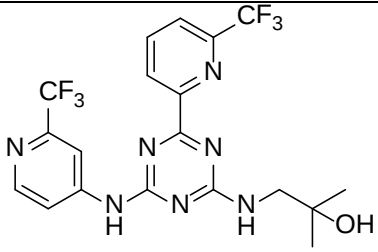
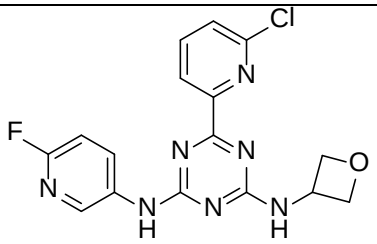
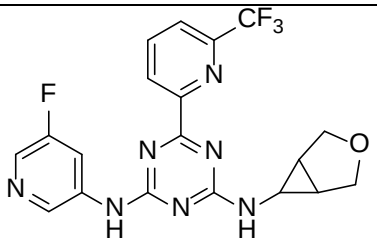
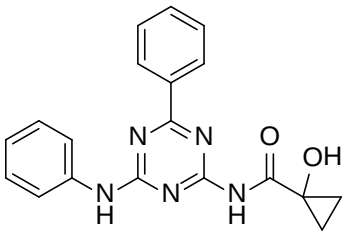
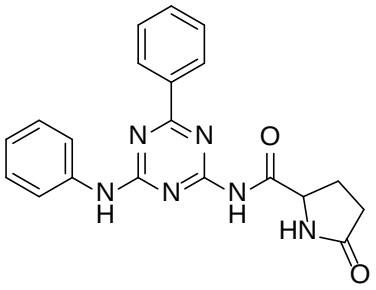
No de Comp	Estructura
378	
379	
380	
381	
382	
383	

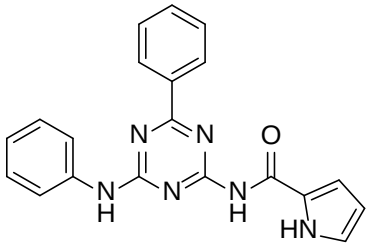
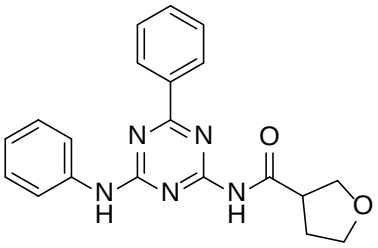
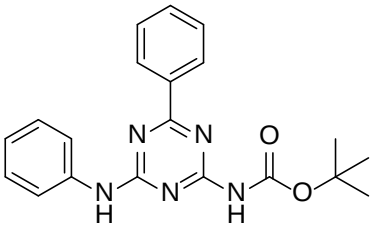
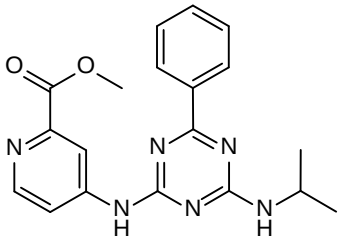
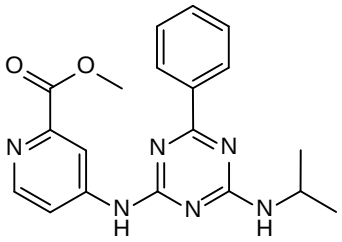
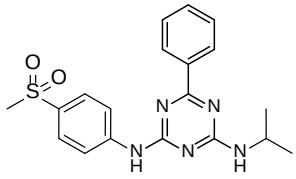
No de Comp	Estructura
384	
385	
386	
387	
388	
389	

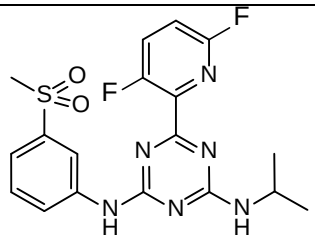
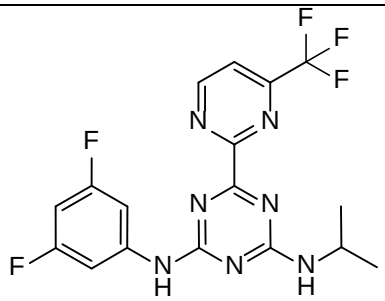
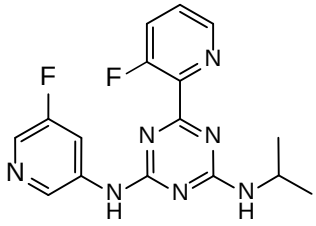
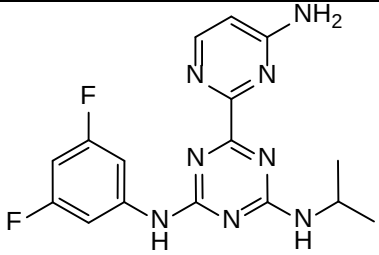
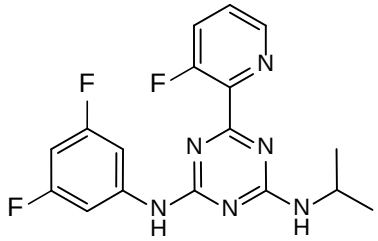
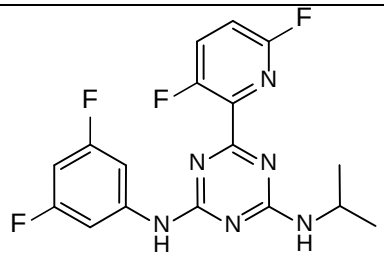
No de Comp	Estructura
390	
391	
392	
393	
394	
395	

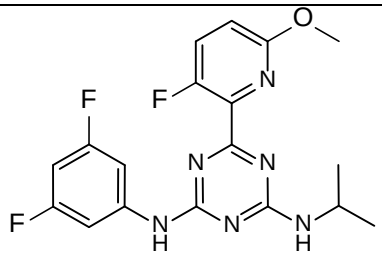
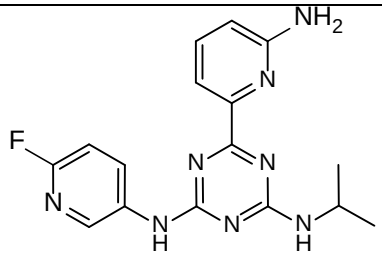
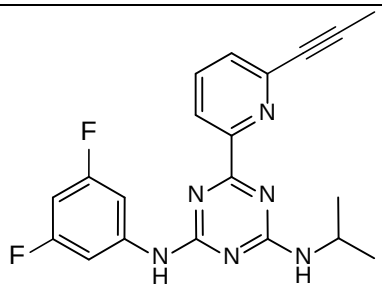
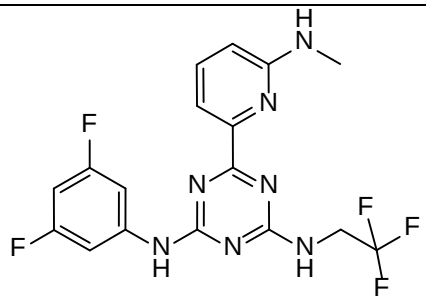
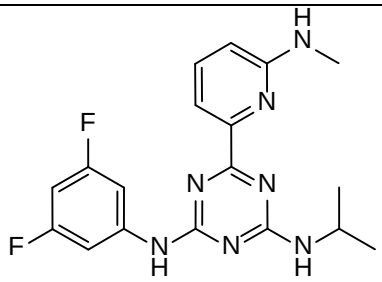
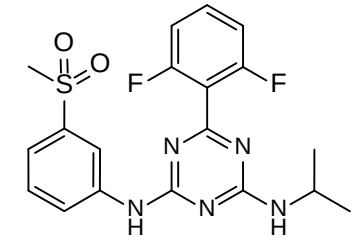
No de Comp	Estructura
396	
397	
398	
399	
400	
401	

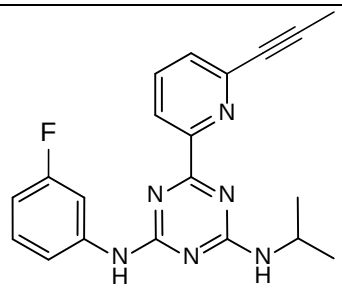
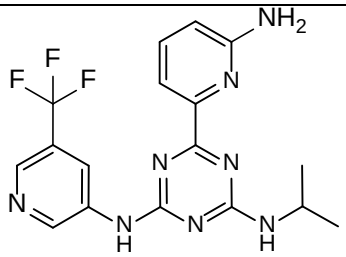
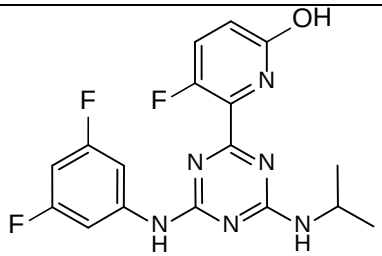
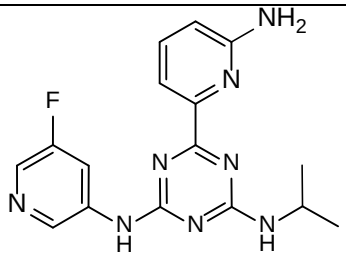
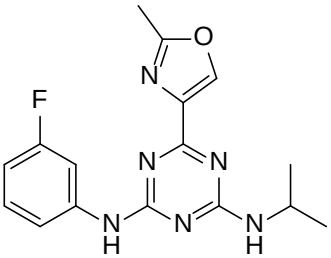
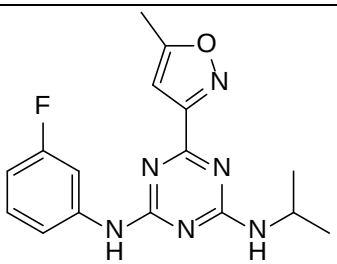
No de Comp	Estructura
402	
403	
404	
405	
406	
407	

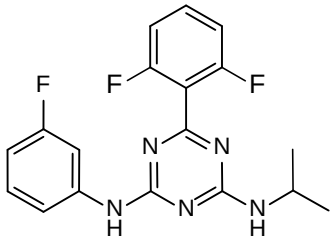
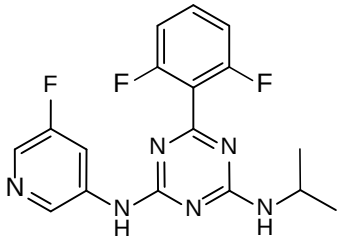
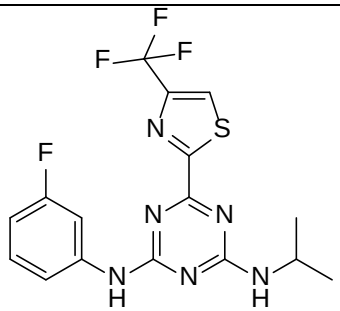
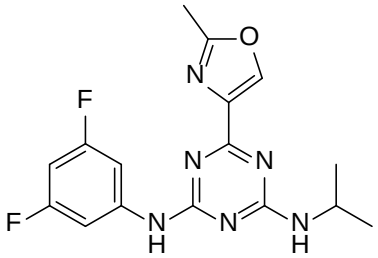
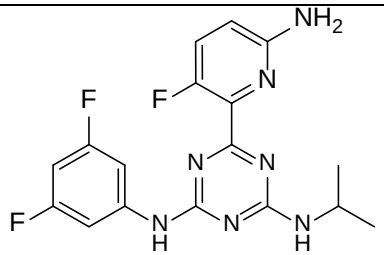
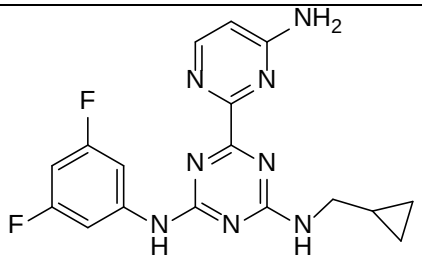
No de Comp	Estructura
408	
409	
410	
411	
412	
413	

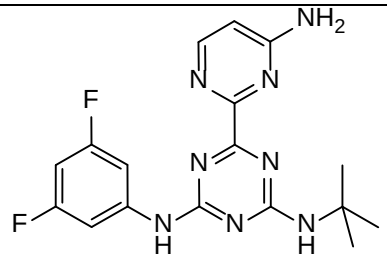
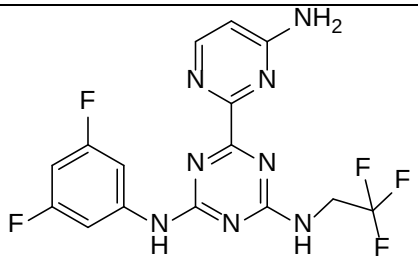
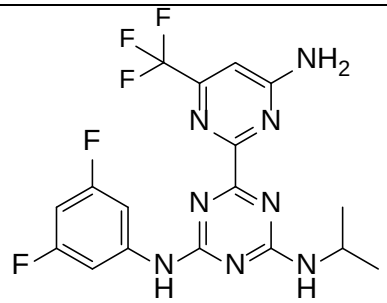
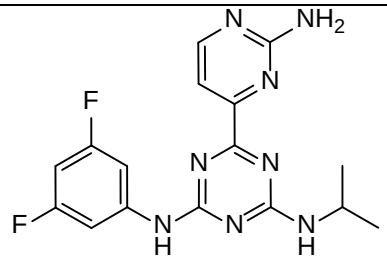
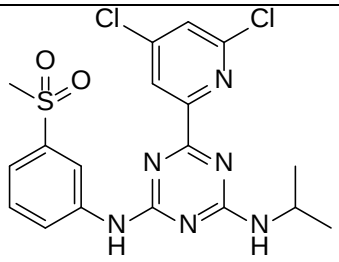
No de Comp	Estructura
414	
415	
416	
450	
451	
452	

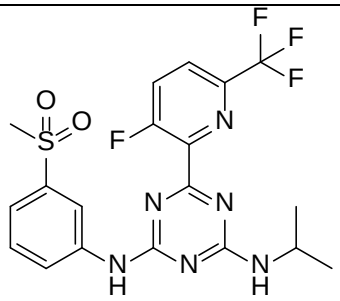
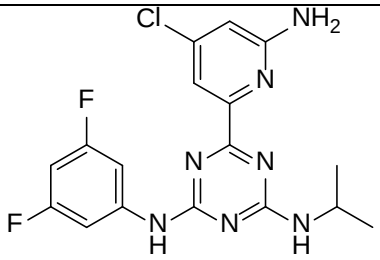
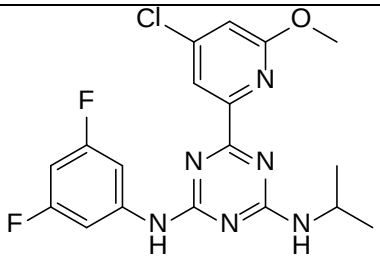
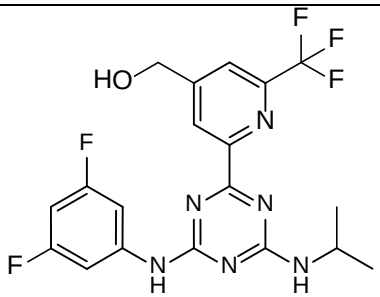
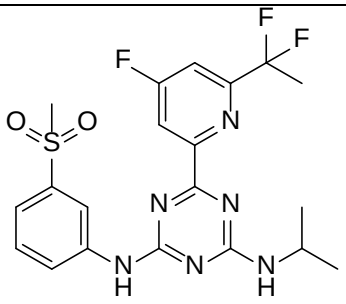
No de Comp	Estructura
454	
455	
456	
458	
459	
460	

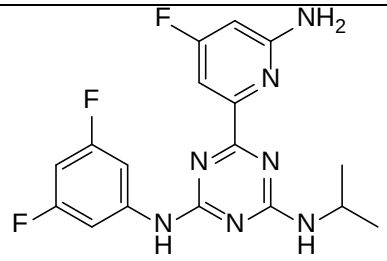
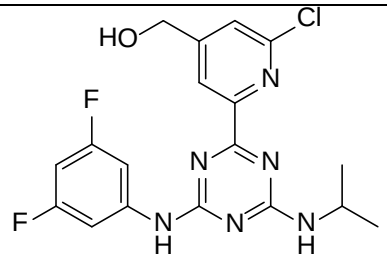
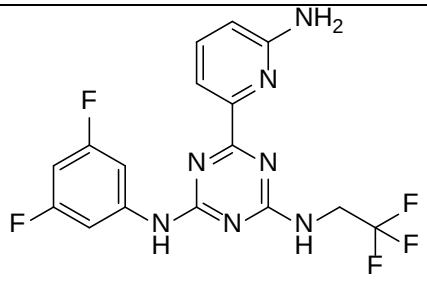
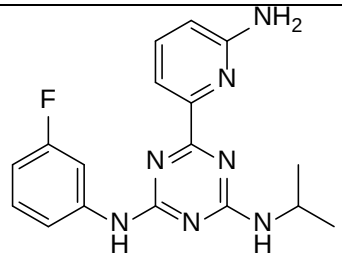
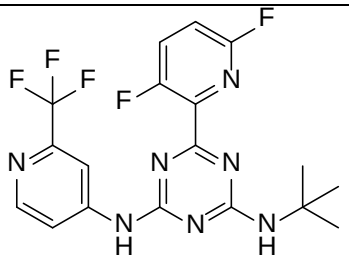
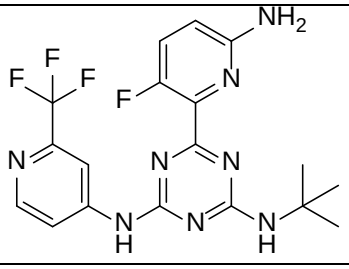
No de Comp	Estructura
461	
462	
463	
464	
465	
466	

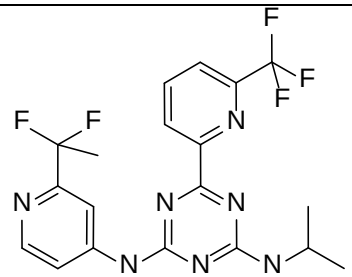
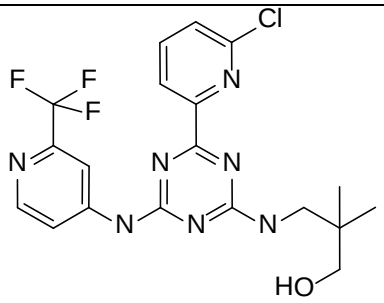
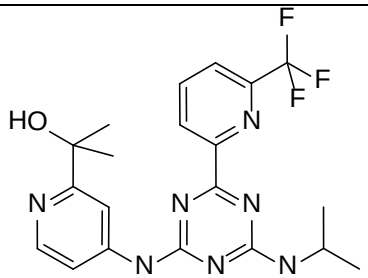
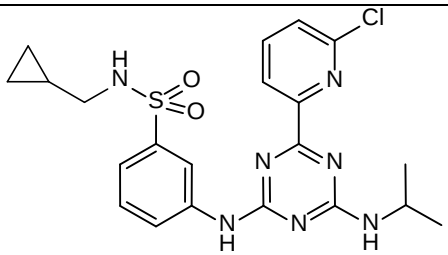
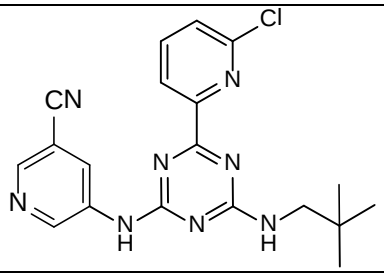
No de Comp	Estructura
467	
468	
469	
470	
471	
472	

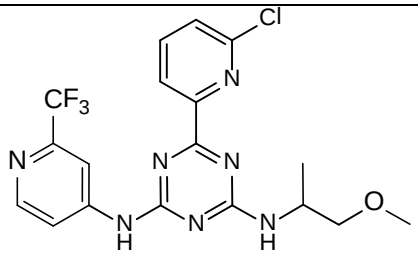
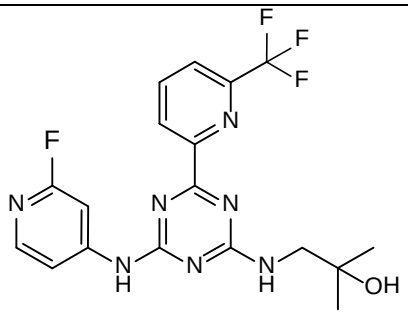
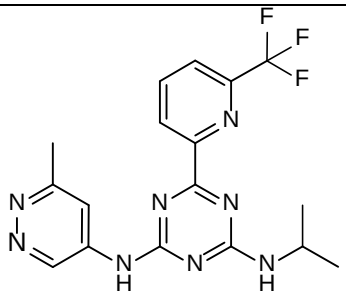
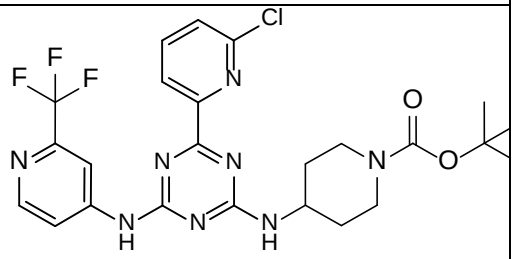
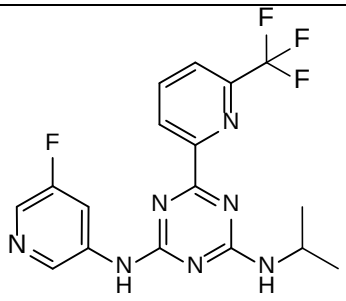
No de Comp	Estructura
473	
474	
475	
476	
477	
478	

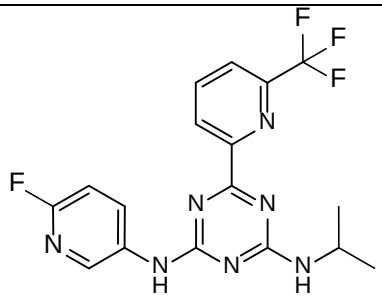
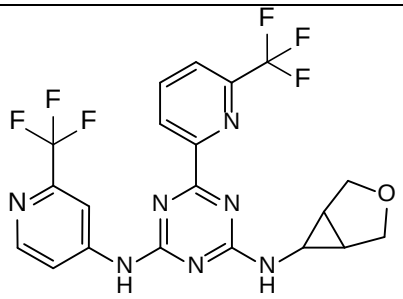
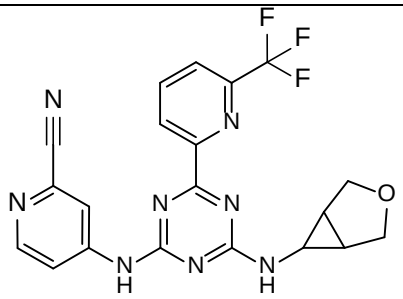
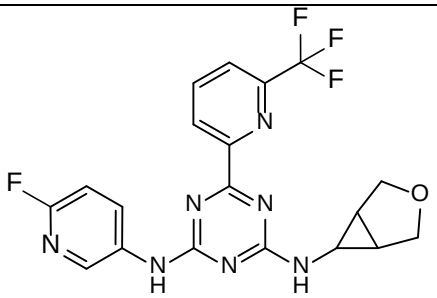
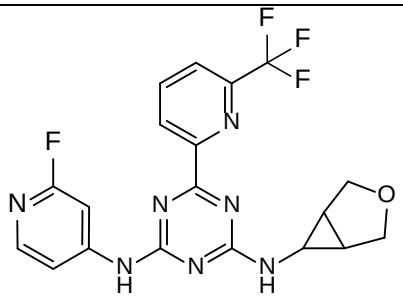
No de Comp	Estructura
479	
480	
481	
482	
483	

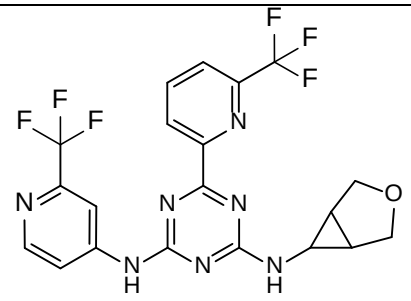
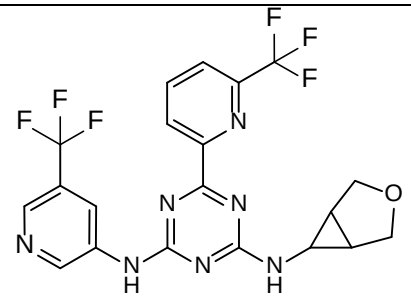
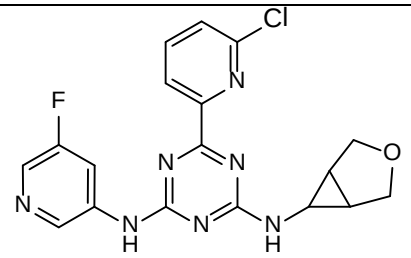
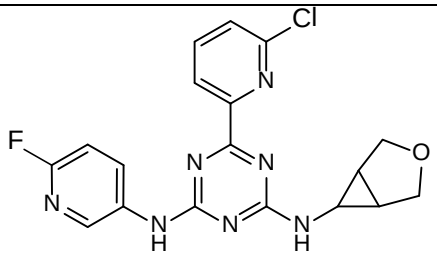
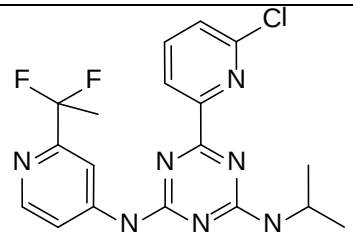
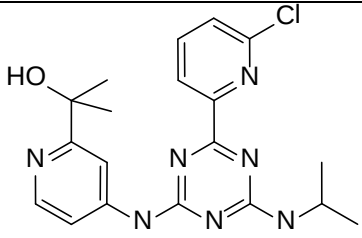
No de Comp	Estructura
484	
485	
486	
487	
488	

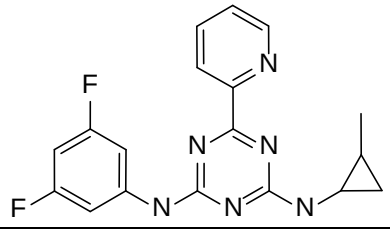
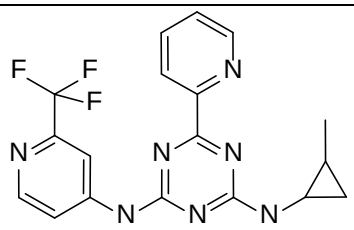
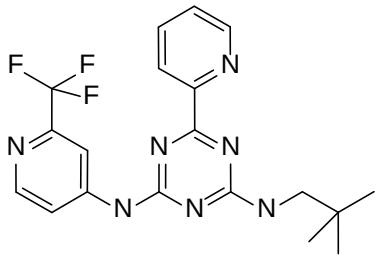
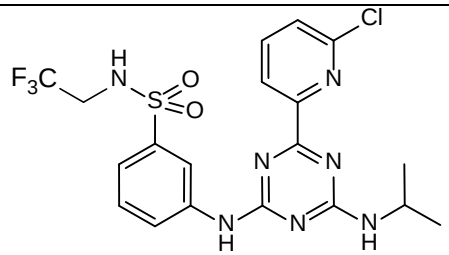
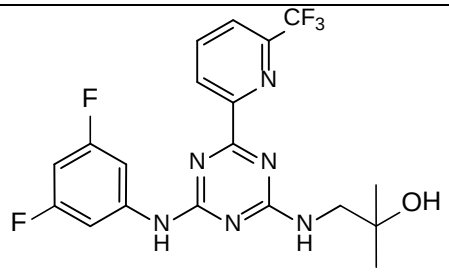
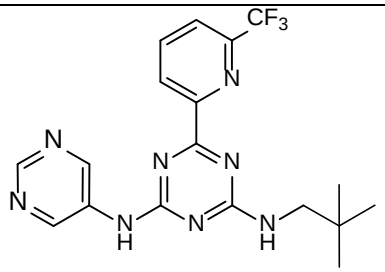
No de Comp	Estructura
489	
490	
491	
492	
493	
494	

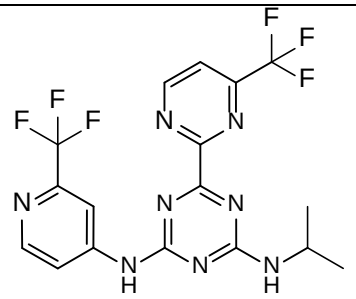
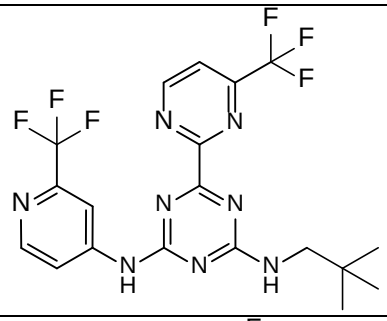
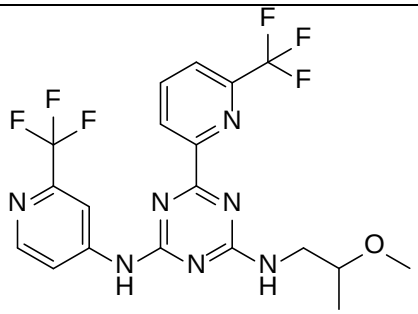
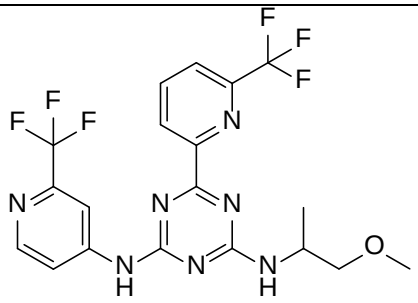
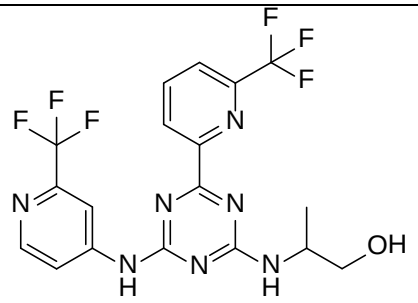
No de Comp	Estructura
495	
496	
497	
498	
499	

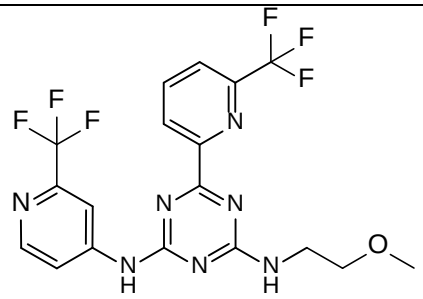
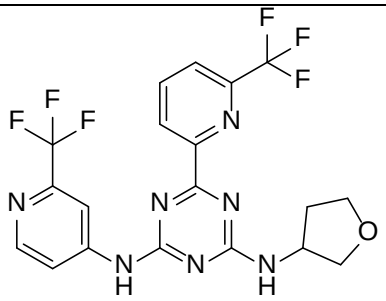
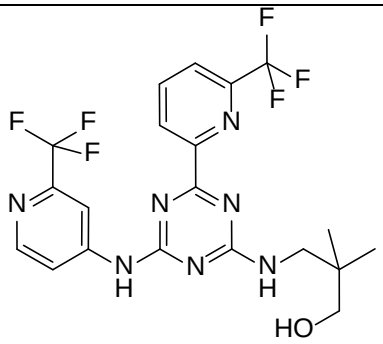
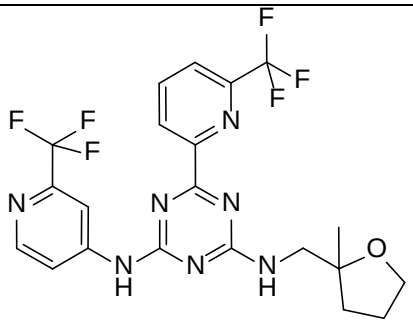
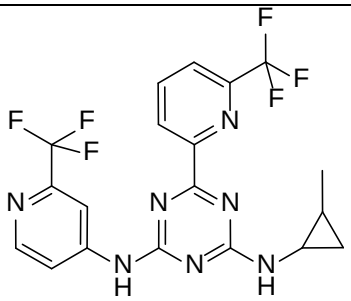
No de Comp	Estructura
500	
501	
502	
503	
504	

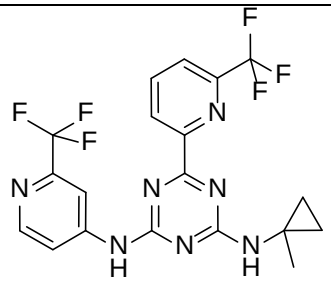
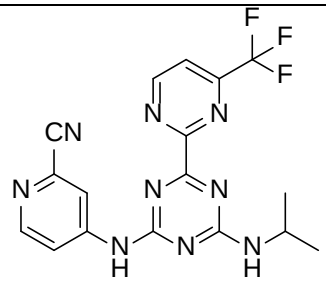
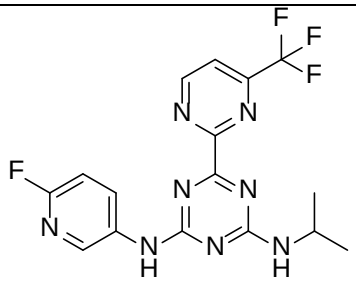
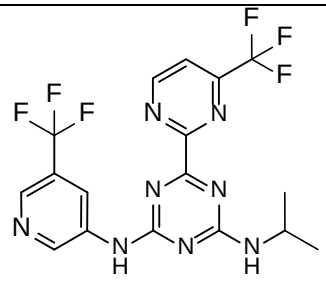
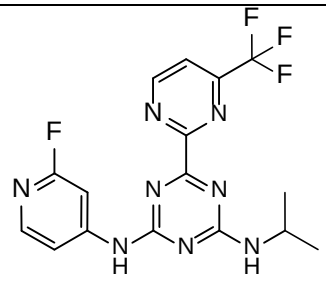
No de Comp	Estructura
505	
506	
507	
508	
509	

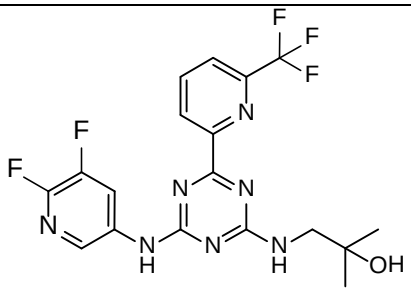
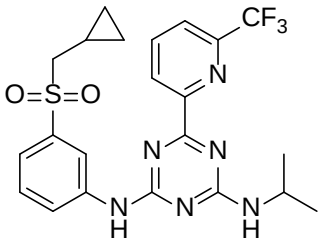
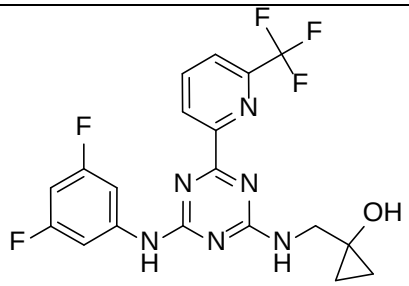
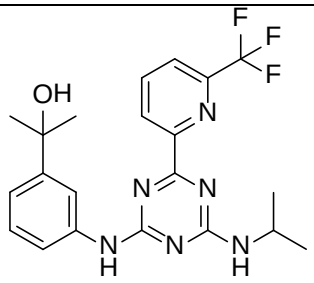
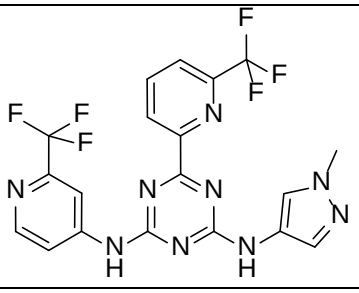
No de Comp	Estructura
510	
511	
512	
513	
514	
515	

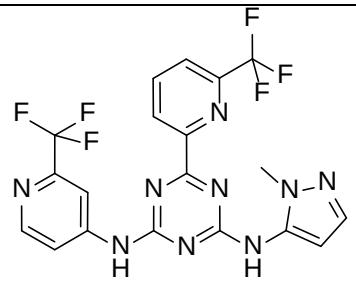
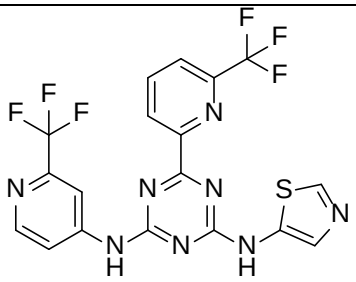
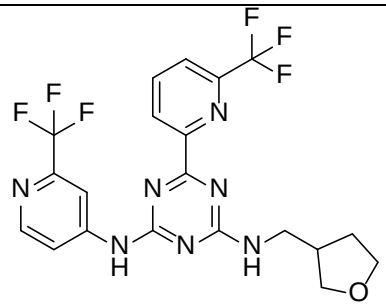
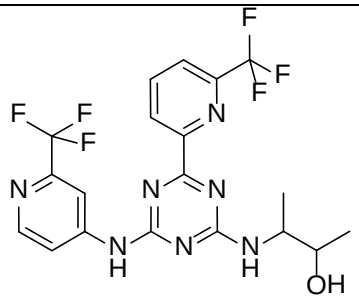
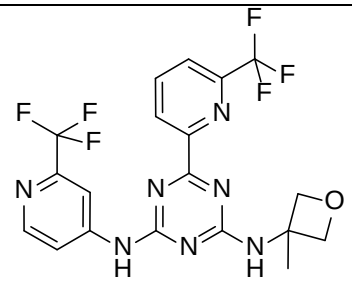
No de Comp	Estructura
516	
517	
518	
519	
521	
522	

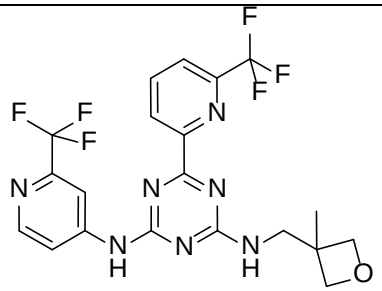
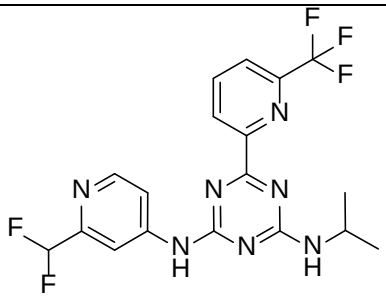
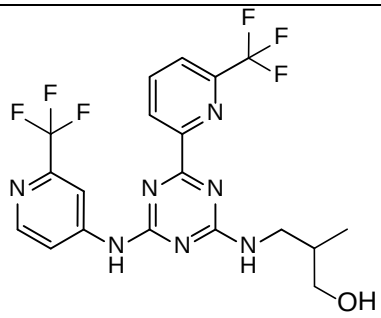
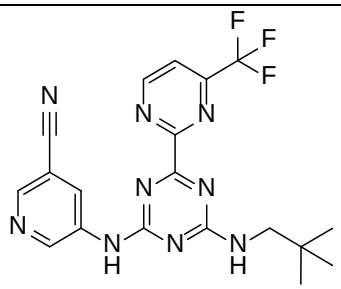
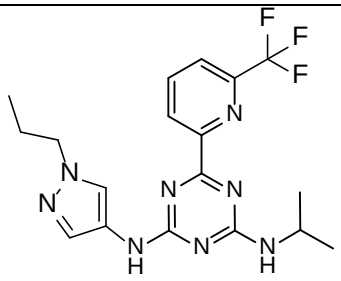
No de Comp	Estructura
523	
524	
526	
527	
528	

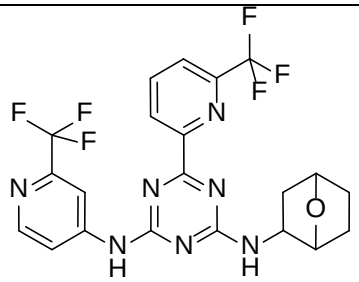
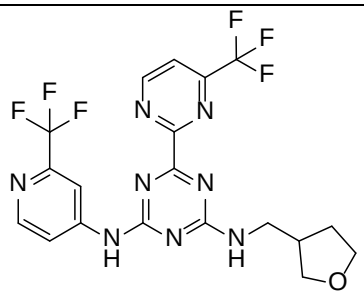
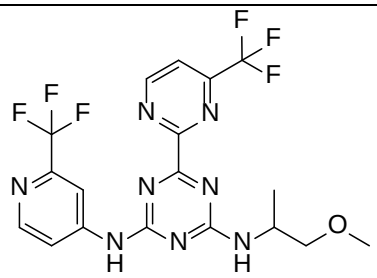
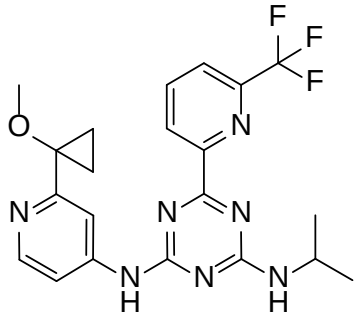
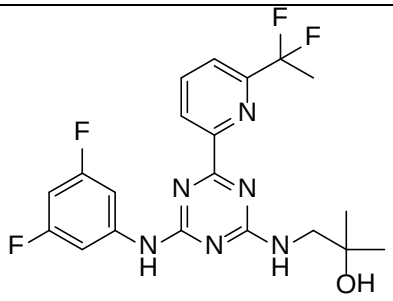
No de Comp	Estructura
529	
530	
531	
532	
533	

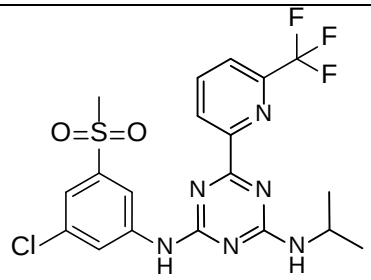
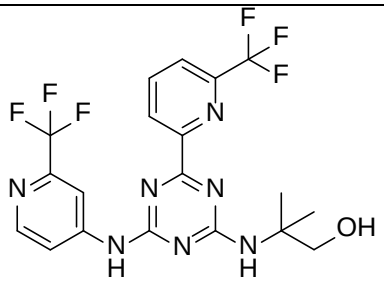
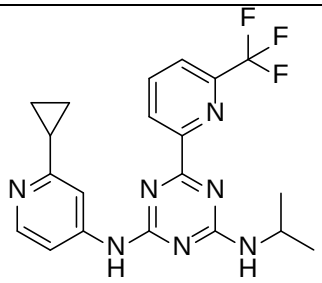
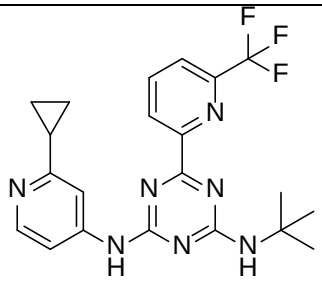
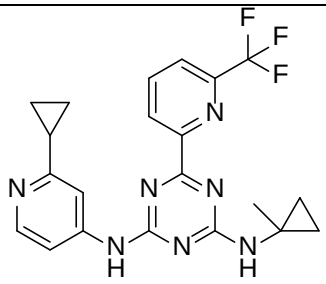
No de Comp	Estructura
534	
535	
536	
537	
538	

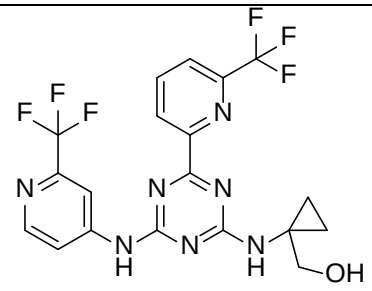
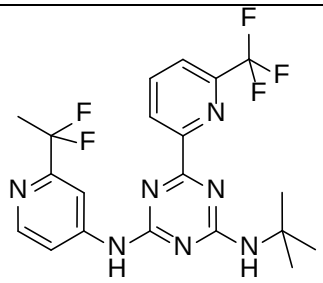
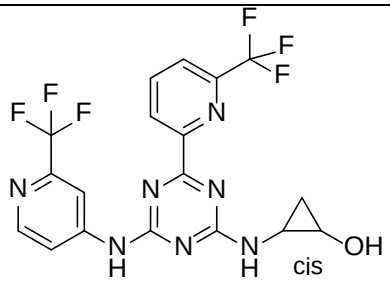
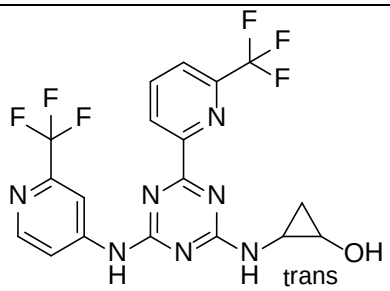
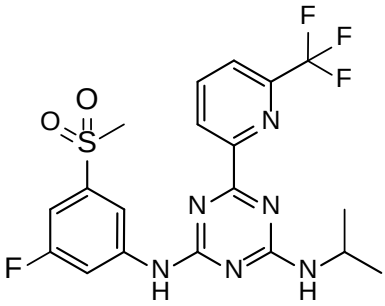
No de Comp	Estructura
540	
541	
542	
543	
544	

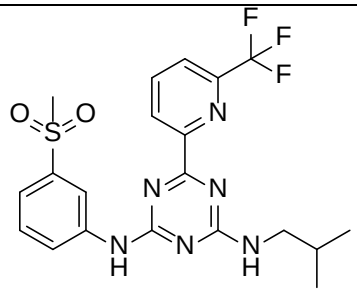
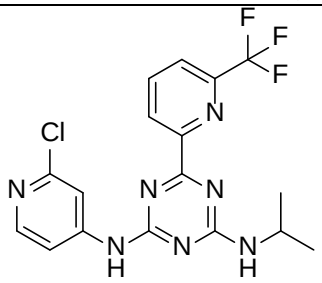
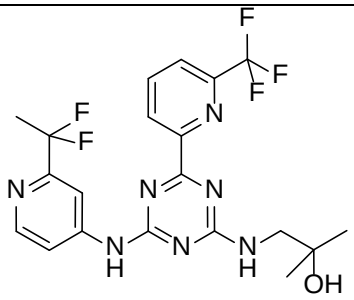
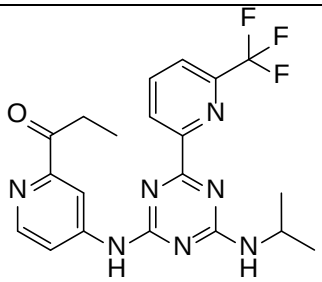
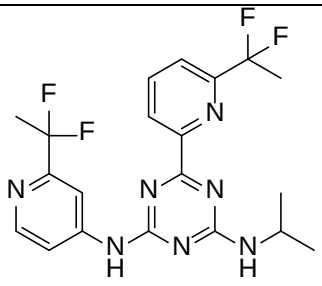
No de Comp	Estructura
545	
546	
547	
548	
549	

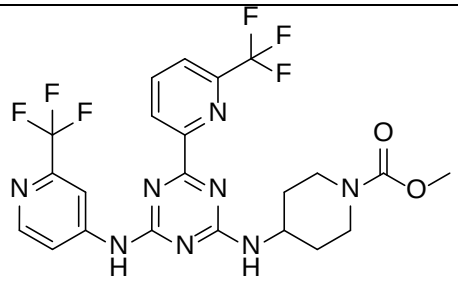
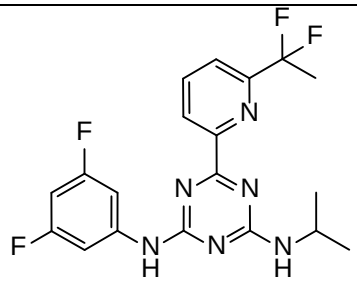
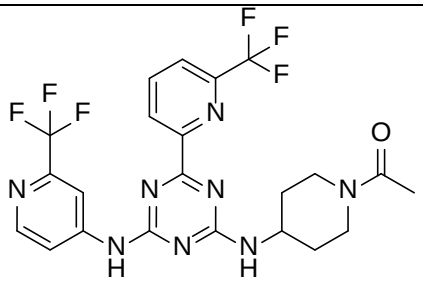
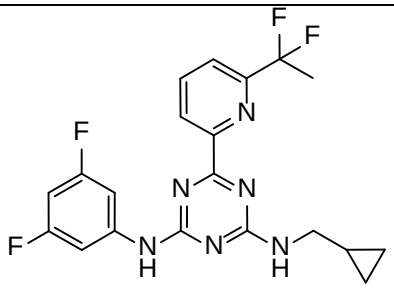
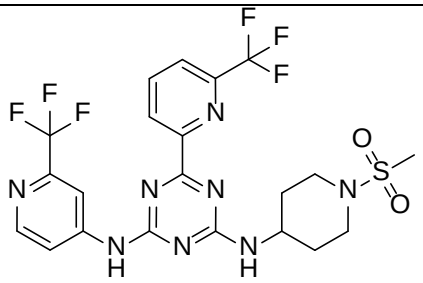
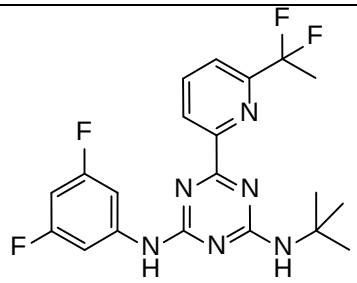
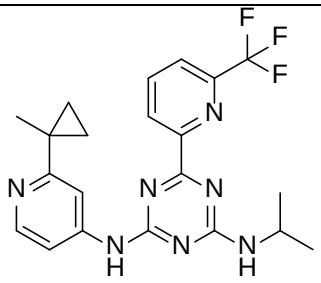
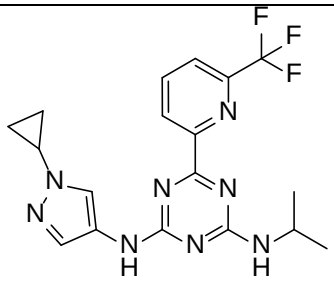
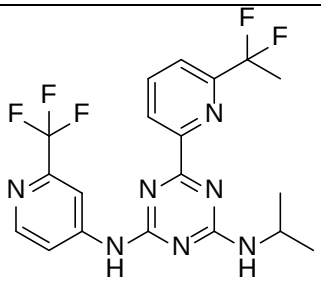
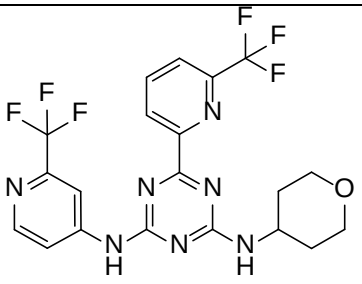
No de Comp	Estructura
550	
551	
552	
554	
555	

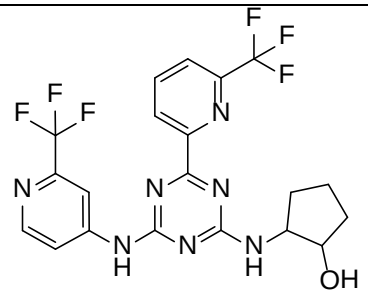
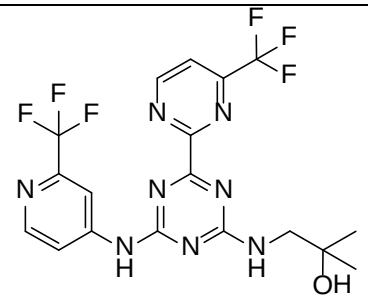
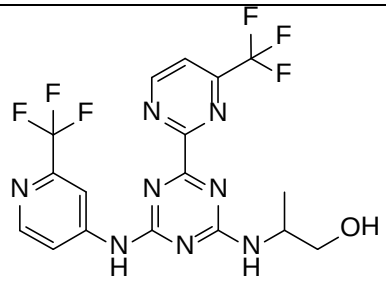
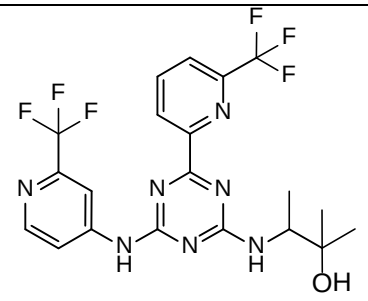
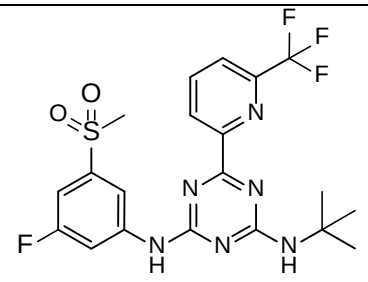
No de Comp	Estructura
556	
557	
558	
559	
560	

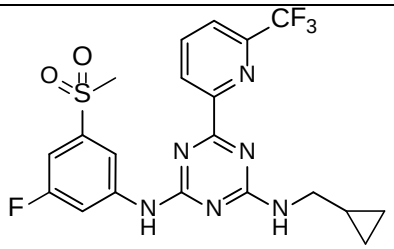
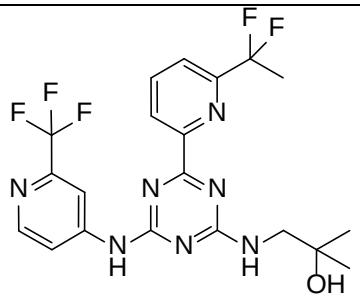
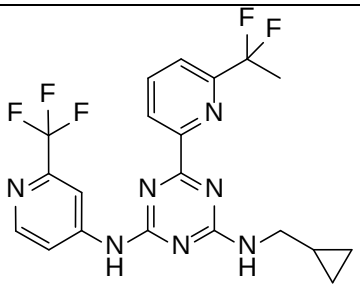
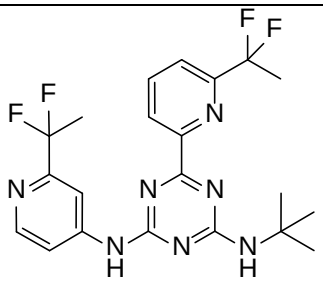
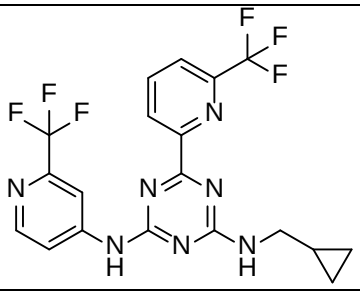
No de Comp	Estructura
561	
562	
563	
564	
565	

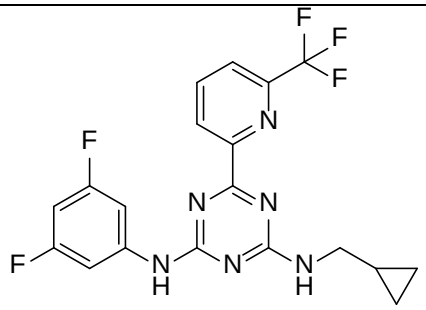
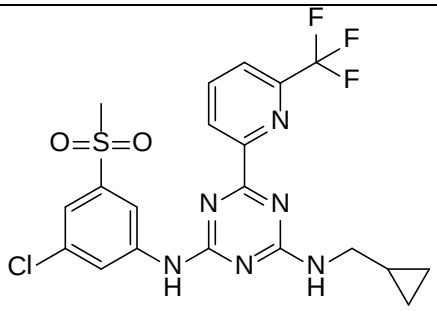
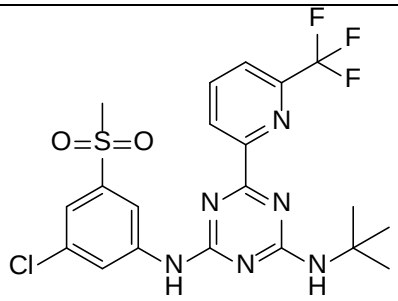
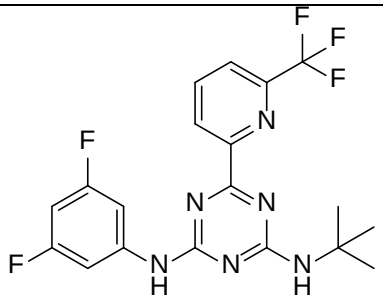
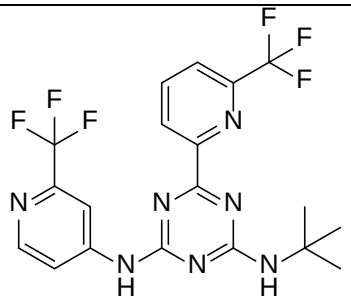
No de Comp	Estructura
566	
567	
568	
569	
570	

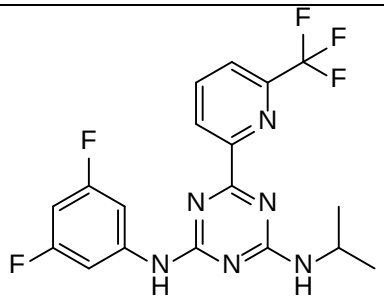
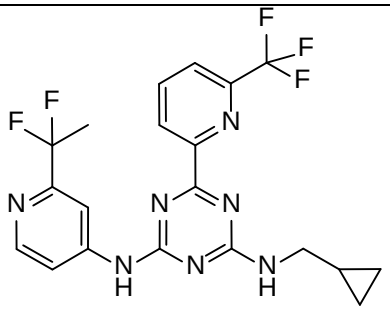
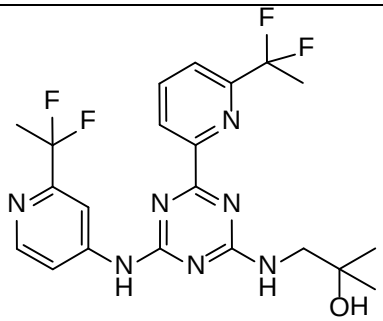
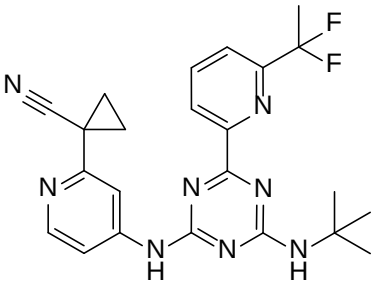
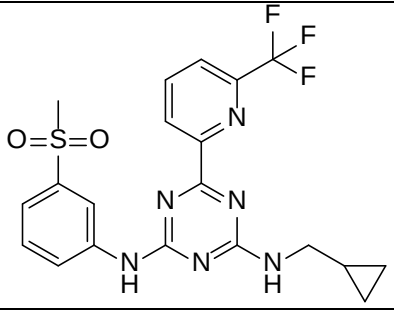
No de Comp	Estructura
571	
572	
573	
574	
576	

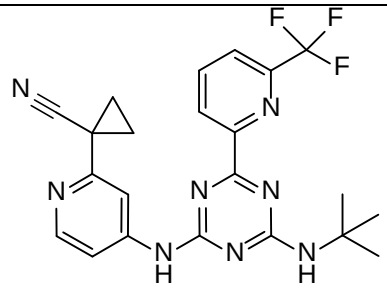
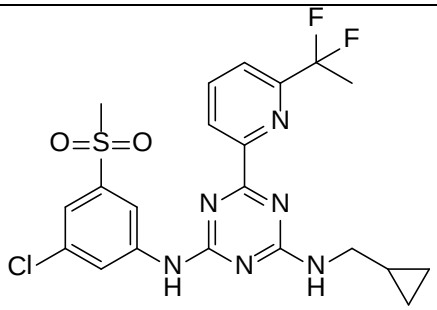
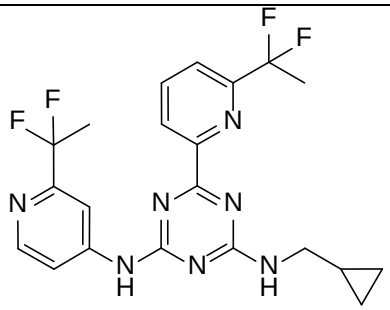
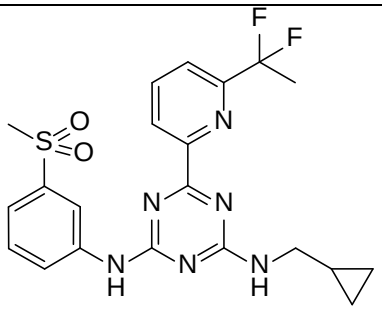
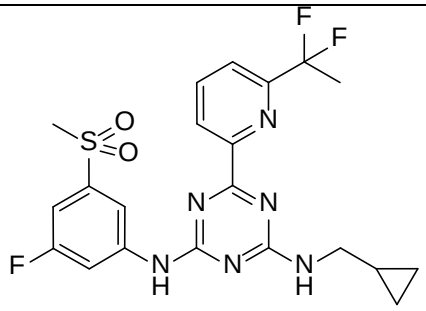
No de Comp	Estructura	No de Comp	Estructura
577		**583**	
578		**584**	
580		**585**	
581		**586**	
582		**587**	

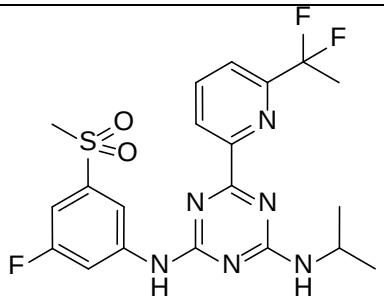
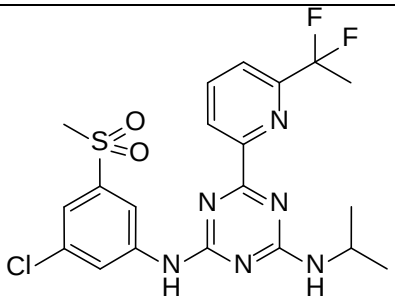
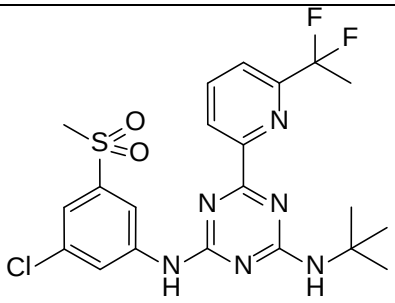
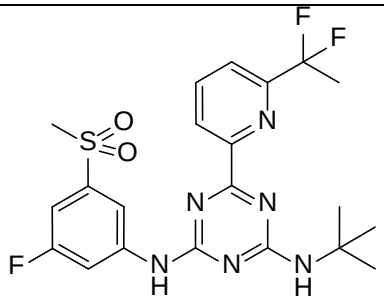
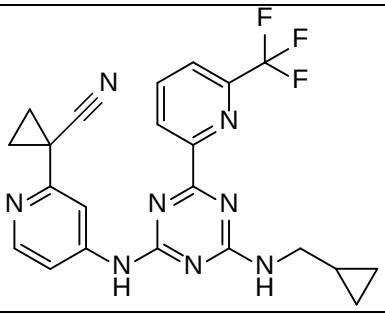
No de Comp	Estructura
588	
589	
590	
591	
592	

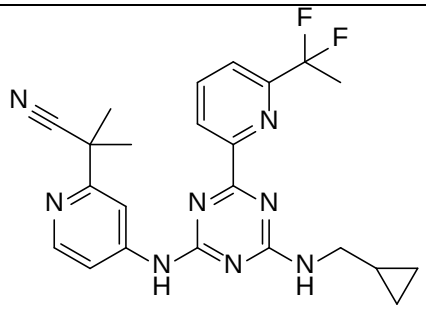
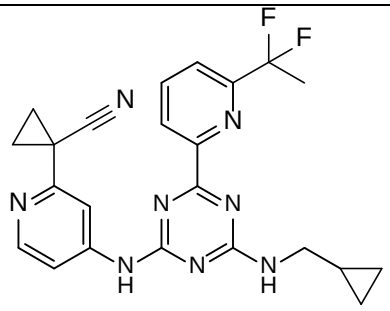
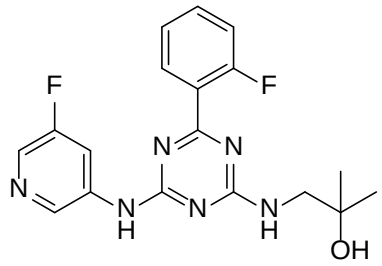
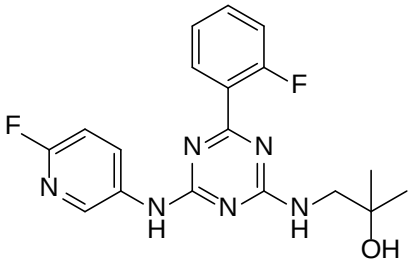
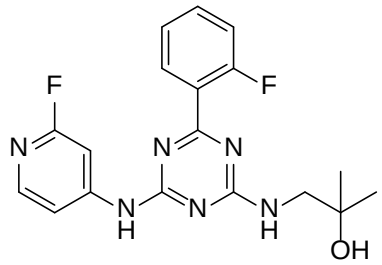
No de Comp	Estructura
593	
594	
595	
596	
597	

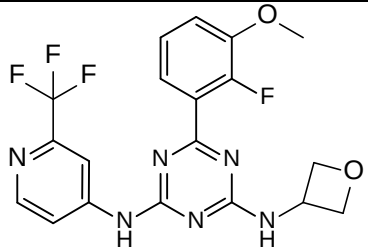
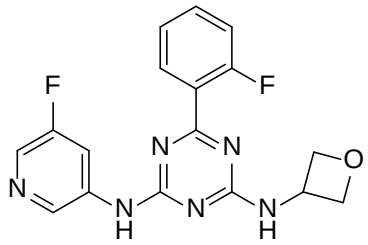
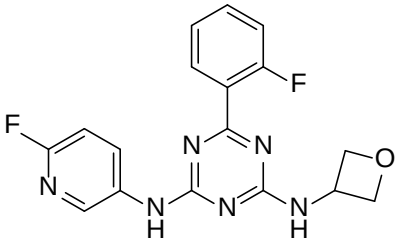
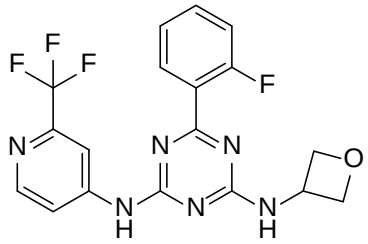
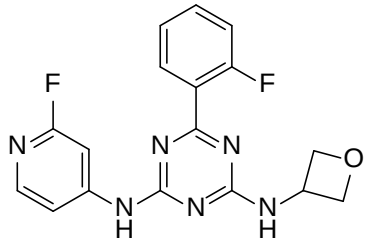
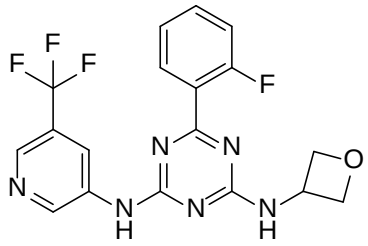
No de Comp	Estructura
598	
599	
600	
601	
602	

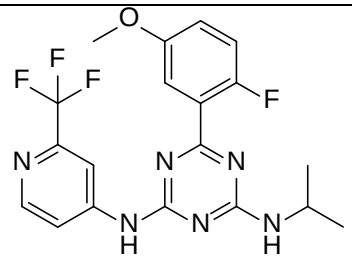
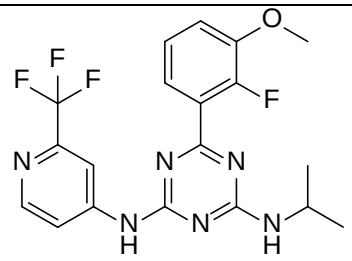
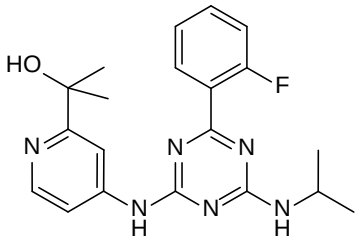
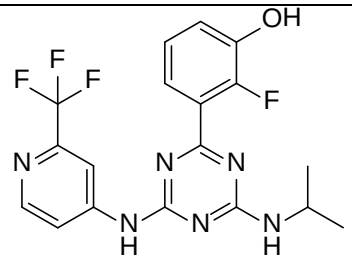
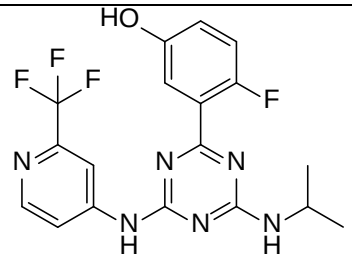
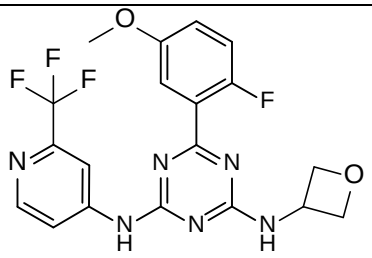
No de Comp	Estructura
603	
604	
605	
606	
607	

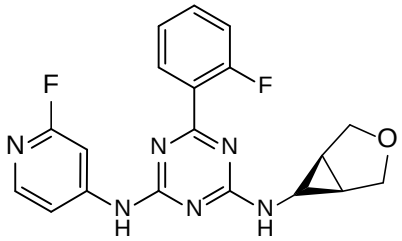
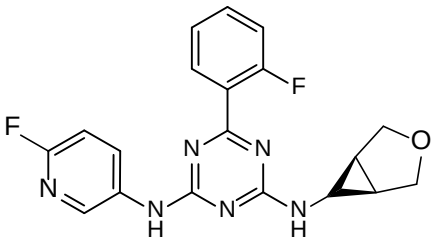
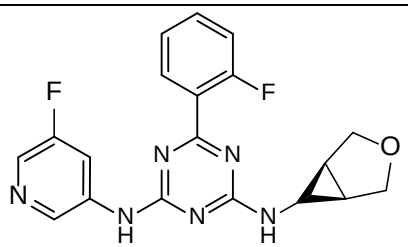
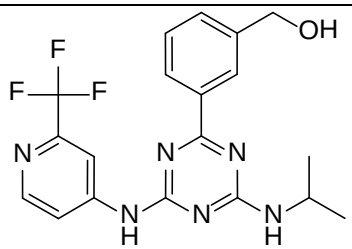
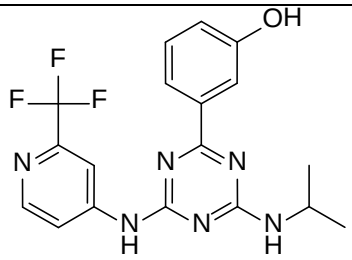
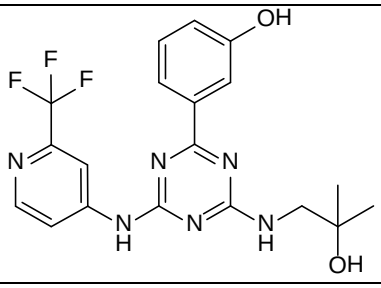
No de Comp	Estructura
608	
609	
610	
611	
612	

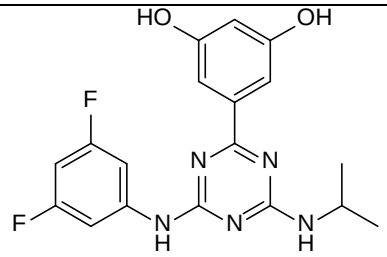
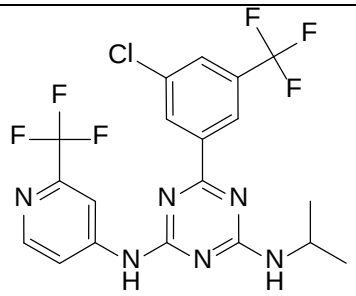
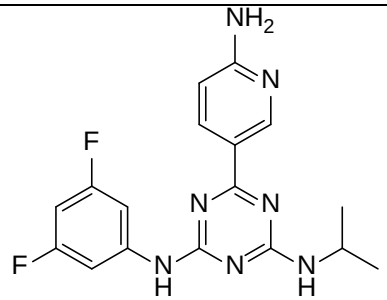
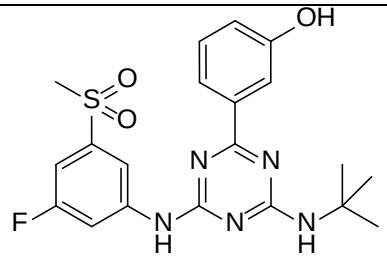
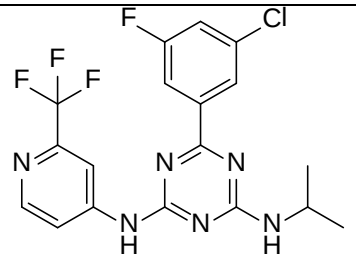
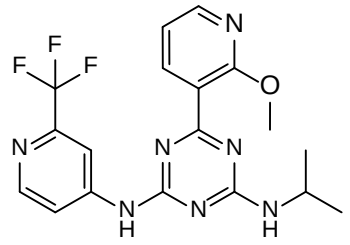
No de Comp	Estructura
613	
614	
615	
616	
617	

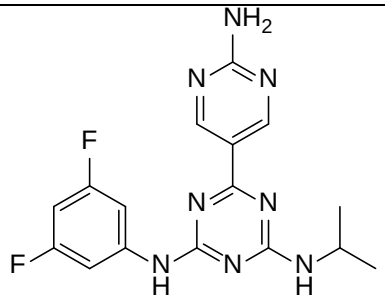
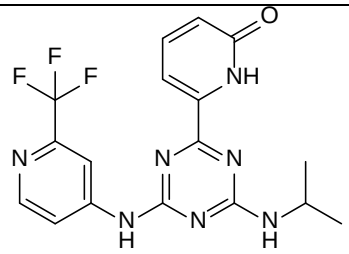
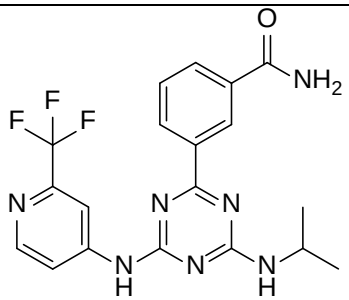
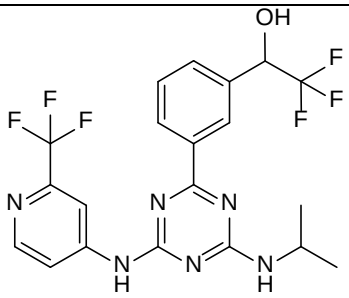
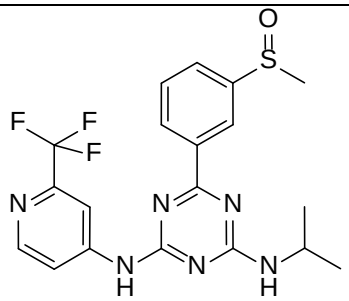
No de Comp	Estructura
618	
619	
621	
622	
623	

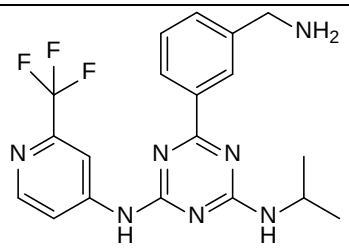
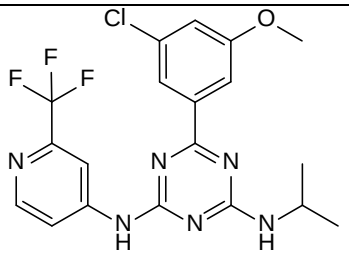
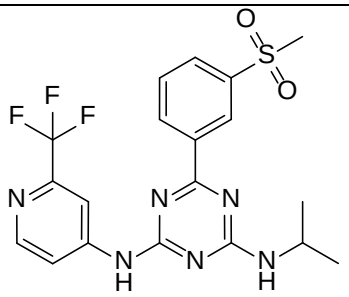
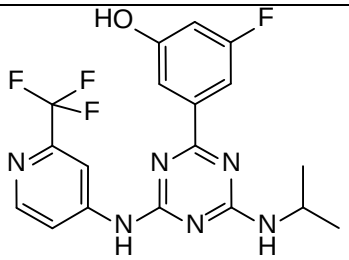
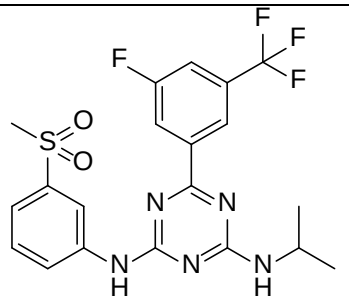
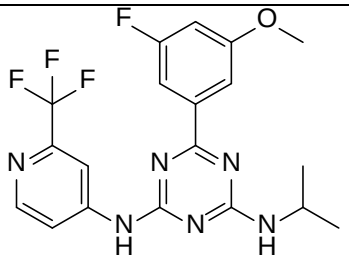
No de Comp	Estructura
624	
625	
626	
627	
628	
629	

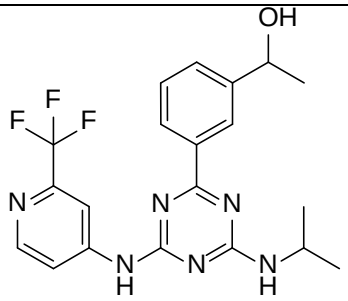
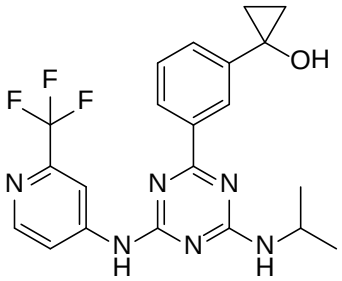
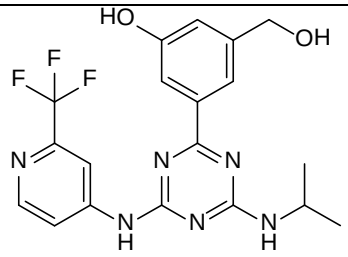
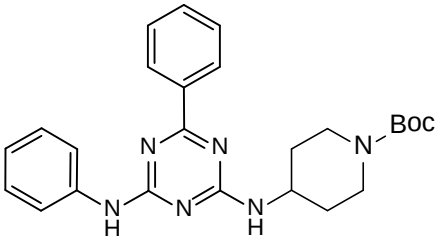
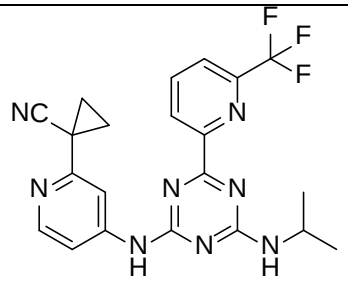
No de Comp	Estructura
630	
631	
632	
633	
634	
635	

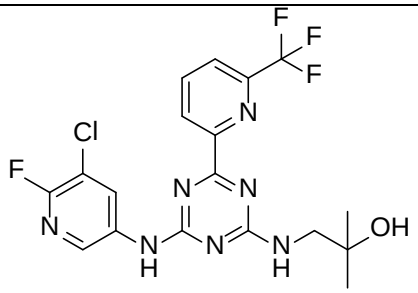
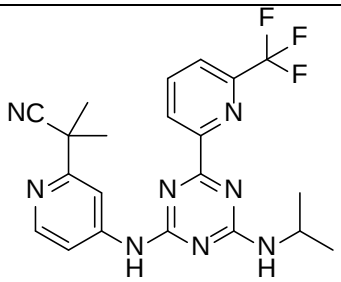
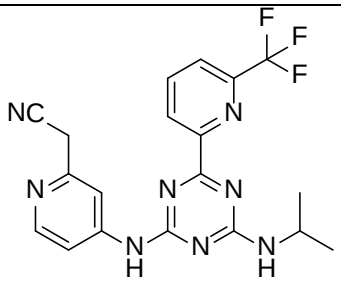
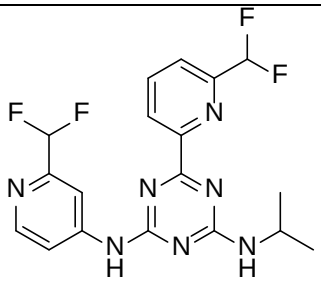
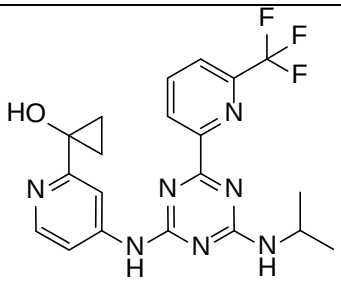
No de Comp	Estructura
636	
637	
638	
639	
640	
641	

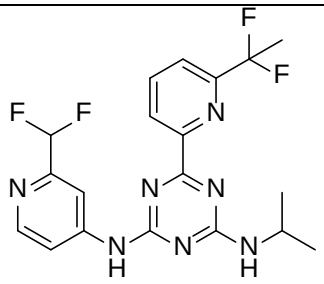
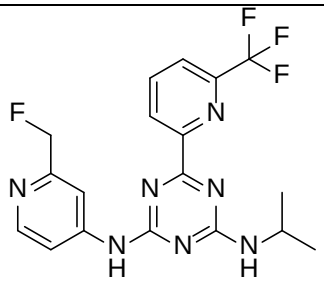
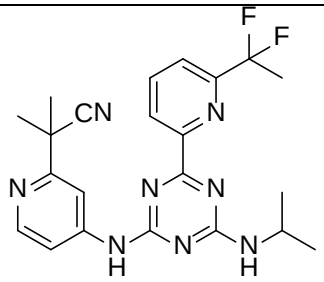
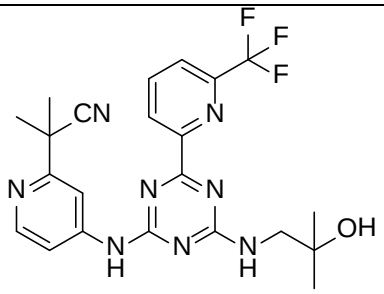
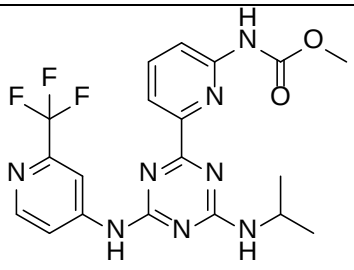
No de Comp	Estructura
642	
644	
645	
646	
647	
648	

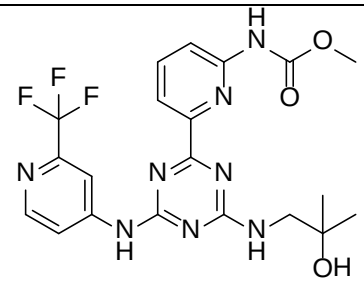
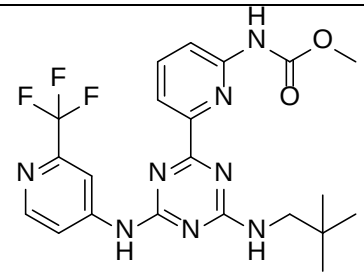
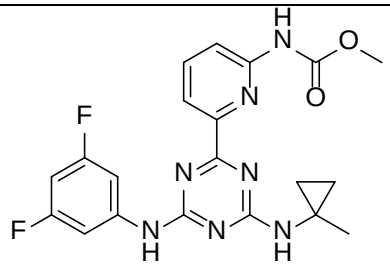
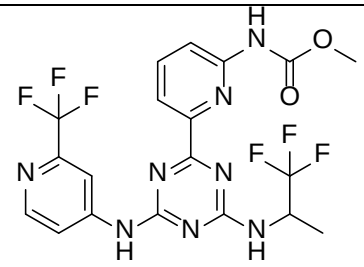
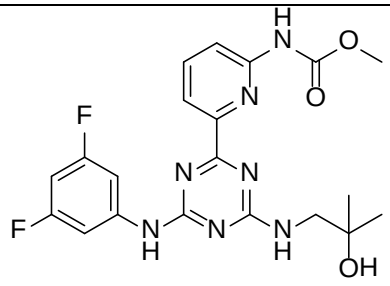
No de Comp	Estructura
649	
650	
651	
652	
653	

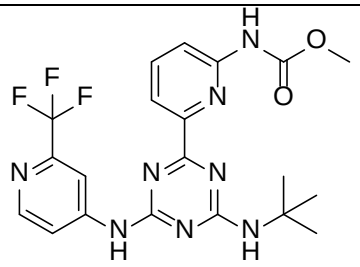
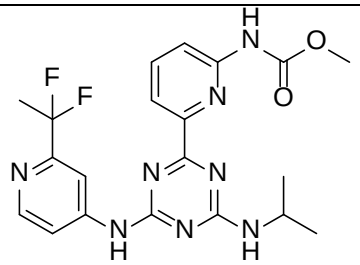
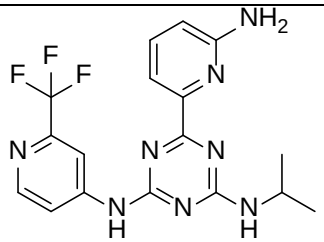
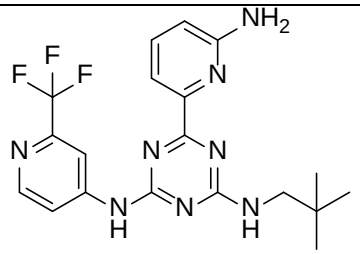
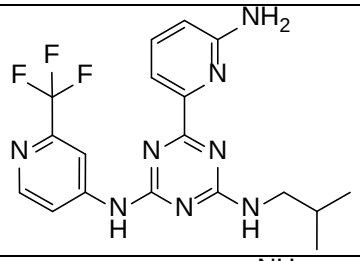
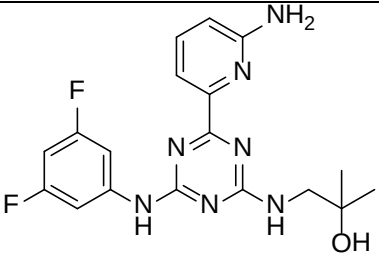
No de Comp	Estructura
654	
655	
657	
658	
660	
662	

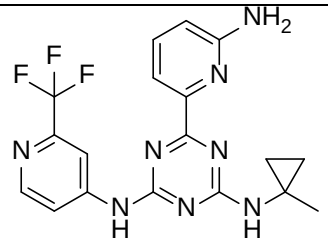
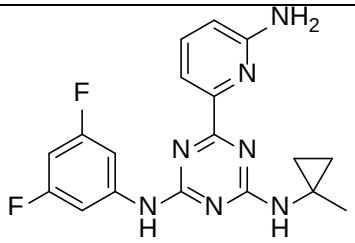
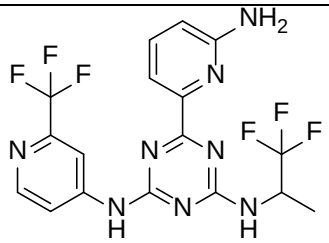
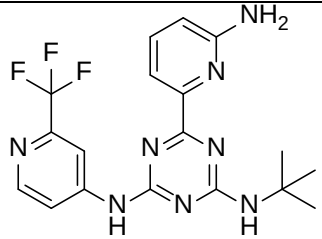
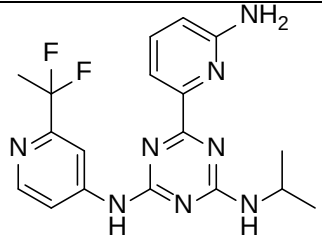
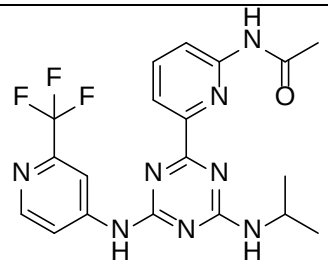
No de Comp	Estructura
663	
664	
665	
667	
669	

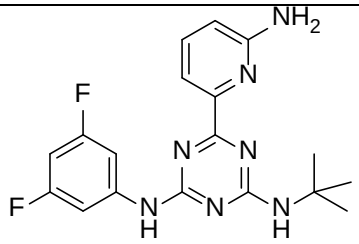
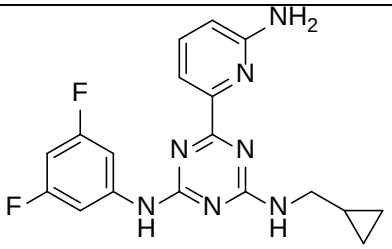
No de Comp	Estructura
670	
671	
672	
673	
674	

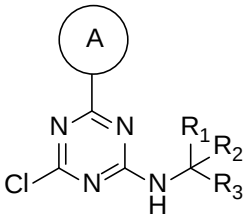
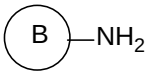
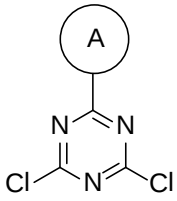
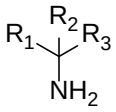
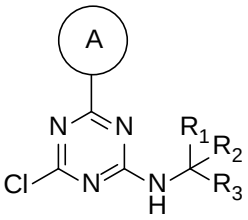
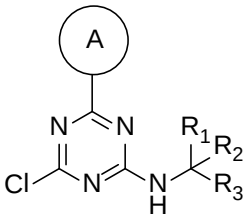
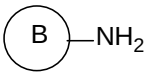
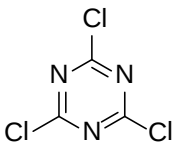
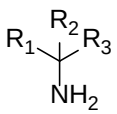
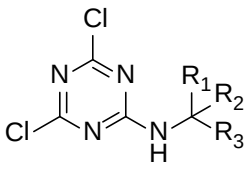
No de Comp	Estructura
675	
676	
677	
678	
679	

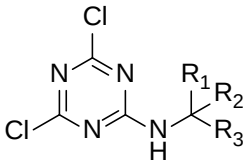
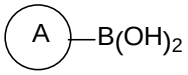
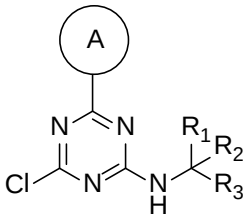
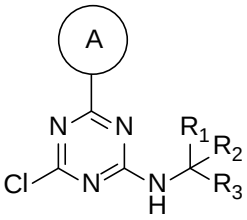
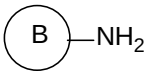
No de Comp	Estructura
680	
681	
682	
683	
684	

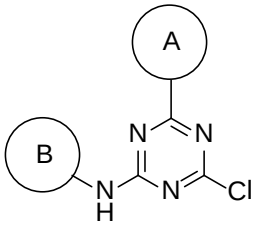
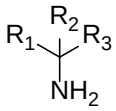
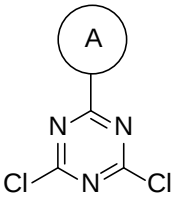
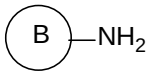
No de Comp	Estructura
685	
686	
687	
689	
690	
691	

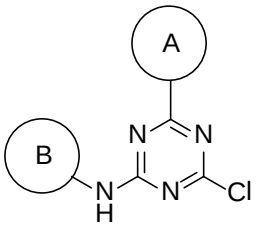
No de Comp	Estructura
692	
693	
694	
695	
696	
697	

No de Comp	Estructura
698	
699	

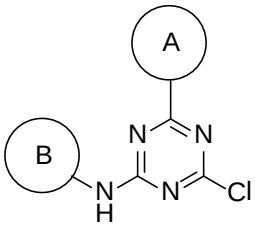
También se incluyen en la presente métodos para preparar los compuestos de la Fórmula I o un compuesto de cualqueira de las modalidades descritas en la presente que comprenden hacer reaccionar  con  . En algunas modalidades, los método que anteceden comprenden el paso (1) se hacer reaccionar  con  para proporcionar  ; y el paso (2) de hacer reaccionar  con  . En otras modalidades, los métodos que anteceden comprenden el paso (1) de hacer reaccionar  con  para proporcionar  ; el

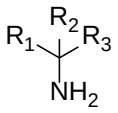
paso (2) de hacer reaccionar  con  para proporcionar  ; y el paso (3) de hacer reaccionar  con  .

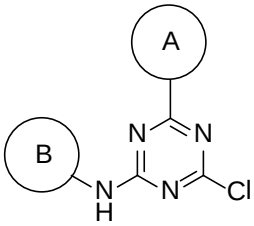
También se incluyen métodos para preparar los compuestos de la Fórmula I o un compuesto de cualquiera de las modalidades descritas en la presente que comprenden hacer reaccionar  con  . En algunas modalidades, los métodos que antecenden comprenden el paso (1) de hacer reaccionar  con  para proporcionar



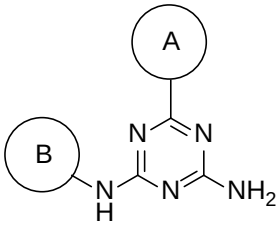
; y el paso (2) de hacer reaccionar



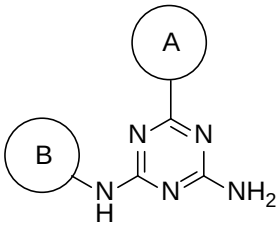
con 

. En otras modalidades, los métodos que anteceden donde R^1 y R^3 se toman juntos con el átomo de carbono para formar C(=O), comprenden el paso (1) de hacer reaccionar 

con NH_3 para proporcionar

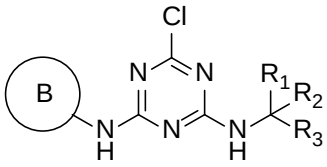
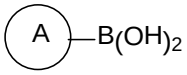
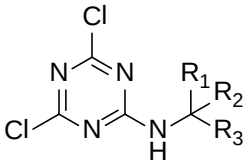
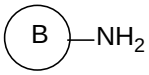
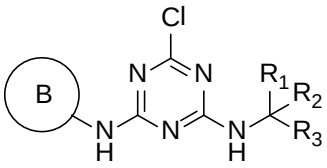
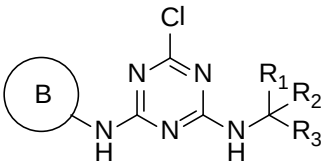
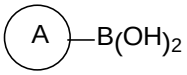


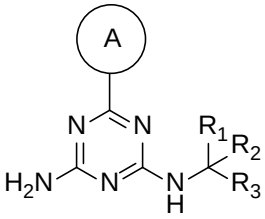
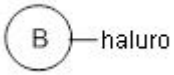
; y el paso (2) de hacer reaccionar

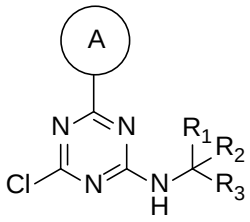
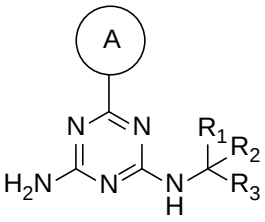
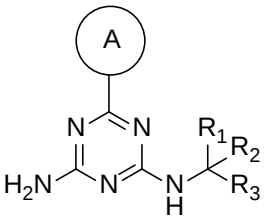
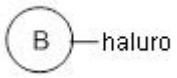


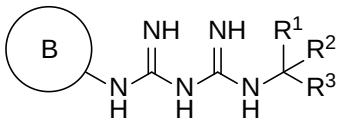
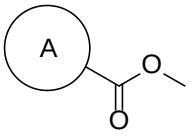
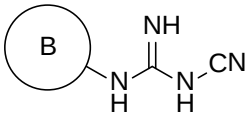
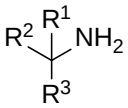
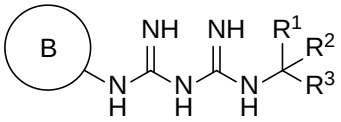
con $R^2C(O)Cl$ o $R^2C(O)OMe$.

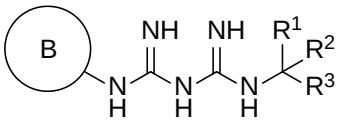
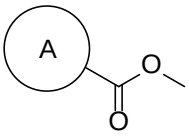
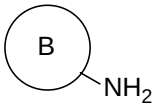
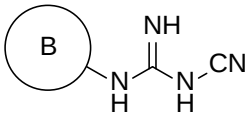
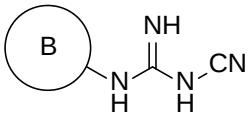
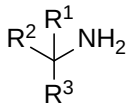
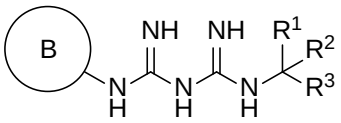
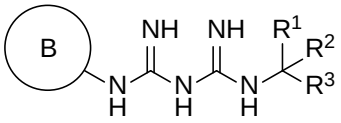
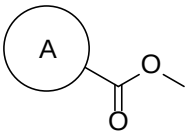
También se incluyen métodos para preparar los compuestos de la Fórmula I o un compuesto de cualquiera de las

modalidades descritas en la presente que comprenden hacer reaccionar  con  . En algunas modalidades, los métodos que anteceden comprenden el paso (1) de hacer reaccionar  con  para proporcionar  ; y el paso (2) de hacer reaccionar  con  .

También se incluyen métodos para preparar los compuestos de la Fórmula I o un compuesto de cualquiera de las modalidades descritas en la presente que comprenden hacer reaccionar  con  . En algunas modalidades, los métodos que anteceden comprenden el paso (1)

hacer reaccionar  con NH_3 para proporcionar  ; y el paso (2) de hacer reaccionar  con  .

También se incluyen métodos para preparar los compuestos de la Fórmula I o un compuesto de cualquiera de las modalidades descritas en la presente que comprenden hacer reaccionar  con  . En algunas modalidades, los métodos que anteceden comprenden el paso (1) hacer reaccionar  con  para proporcionar  ; y el paso (2) de hacer reaccionar

 con  . En otras modalidades, los métodos que anteceden comprenden el paso (1) de convertir  en  ; el paso (2) de hacer reaccionar  con  para proporcionar  ; y el paso (3) de hacer reaccionar  con  .

Los compuestos de un aspecto de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, aparecer como racematos, mezclas racémicas, mezclas no racémicas y mezclas diastereoméricas, así como enantiómeros individuales o estereoisómeros individuales que están sustancialmente libres de otros enantiómeros y estereoisómeros posibles. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" tal como se usa en la presente significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más

estereocentros seleccionados por al menos alrededor de 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 seleccionados. Los métodos para obtener o sintetizar un enantiómero o estereoisómero individual para un compuesto dado son conocidos en la técnica y pueden aplicarse como viables para compuestos finales o para materiales de partida o intermedios.

En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula I o II está enriquecido 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 por al menos alrededor de 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99%.

Los compuestos de la Fórmula I o II pueden también comprender uno o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{1}H, ^{2}H (D o deuterio) y ^{3}H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O y similares. Por ejemplo, el compuesto se enriquece en una forma isotópica

específica de H, C y/u O en al menos alrededor de 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 nombra o representa por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, debe entenderse que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

Los compuestos de un aspecto de la presente invención pueden también estar representados en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, un aspecto de la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente, incluso aunque solo una forma tautomérica individual estuviera representada (por ejemplo, alquilación de un sistema de anillo puede dar como resultado la alquilación en múltiples sitios, un aspecto de la invención incluye expresamente todos los productos de reacción; y tautómeros cetoenólicos). Todas dichas formas isoméricas de dichos compuestos están incluidas expresamente en la presente.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de

sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge *et ál.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, página 1-19.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser $-COO^-$), entonces una sal se puede formar con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+, cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+}, y otros cationes tal como Al^{3+}. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, ión amonio (es decir, NH_4^+) y iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH_3R^+, NH_2R^{2+}, NHR^{3+}, NR^{4+}). Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituido adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como 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 se puede formar una sal con un anión adecuado. Los

ejemplos de aniones inorgánicos incluyen, de modo no taxativo, aquellos derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, aquellos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetiloxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etandisulfónico, etansulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalencarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los mesilatos de cada compuesto de la Tabla 1 se incluyen explícitamente en la presente. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, de modo no taxativo, aquellos derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetil celulosa.

Los compuestos provistos en la presente, por lo tanto, incluyen los compuestos en sí mismos, así como sus sales,

hidratos y sus profármacos, si corresponde. Los compuestos provistos en la presente pueden ser modificados y convertidos en profármacos mediante la adición de las funcionalidades apropiadas para mejorar propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, dirigirse a un tejido particular. Dichas modificaciones (es decir, profármacos) son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento 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 velocidad de excreción. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres (por ejemplo, fosfatos, aminoácidos (por ejemplo, valina), ésteres), carbamatos y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos. Los fosfatos de calcio y sodio de cada compuesto en la Tabla 1, si corresponden, se incluyen explícitamente en la presente. Los ésteres aminoácidos (por ejemplo, valina) de cada compuesto en la Tabla 1, si corresponden, 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 modalidad, dichas composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden además agentes terapéuticos adicionales en cantidades eficaces para lograr la modulación de una enfermedad o de los síntomas de una enfermedad, incluidos aquellos descritos en la presente.

El término "portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que se puede administrar a un sujeto junto con un compuesto de un aspecto de la presente invención y que no destruye la actividad farmacológica de este y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención, incluyen, de modo no taxativo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de

administración de fármaco autoemuslificante (SEDDS) tales como succinato de d-α-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de administración polimérica similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras 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, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como α-, β-, y γ-ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluidas 2- y 3-hidroxipropil-β-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden ser ventajosos al usarse 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 de forma oral,

parenteral, por inhalación por aspersión, de forma tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado, preferentemente por 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 convencional no tóxico. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o amortiguadores farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral tal como se usa en la presente incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa inyectable estéril u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con métodos conocidos en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por

ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. A tales efectos, se puede utilizar cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden también contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, como Tweens, Spans y/u otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad similares que se usan comúnmente en la fabricación de sólidos, líquidos u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse con fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosificación oral aceptable que incluye, de modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se agregan agentes lubricantes como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran oralmente, el principio activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa y se combina con los agentes emulsificantes y/o de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar algunos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de un aspecto de la presente invención con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derrita en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales

incluyen, de 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 accesibles fácilmente mediante aplicación tópica. Para aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica se debería formular con un ungüento adecuado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de un aspecto de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador con agentes emulsificantes adecuados. Los portadores adecuados incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cetil ésteres, cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención también se pueden aplicar tópicamente al tracto intestinal inferior mediante formulación de supositorio

rectal o en una formulación de enema adecuada. Los parches tópicamente transdérmicos también se incluyen en un aspecto de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, utilizando alcohol bencílico u otros conservantes o promotores de absorción adecuados para potenciar 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 profilácticos o terapéuticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberían estar presentes en niveles de dosificación de entre alrededor de 1 a 100%, y más preferentemente entre alrededor de 5 a 95% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de un régimen de dosis múltiples, de los compuestos de

un aspecto de la presente invención. De manera alternativa, dichos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclados con los compuestos de un aspecto de la presente invención en una composición única.

Los compuestos descritos en la presente se pueden, por ejemplo, administrar por inyección, de forma intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; u oralmente, bucalmente, nasalmente, transmucosalmente, tópicamente, en una preparación oftálmica o por inhalación, con una dosis que varía de entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal, de forma alternativa, dosis de entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas o de acuerdo con los requerimientos del fármaco particular. Los métodos de la presente contemplan la administración de una cantidad efectiva de un compuesto o una composición de un compuesto para lograr el efecto deseado o establecido. Comúnmente, las composiciones farmacéuticas de un aspecto de la presente invención se administrarán entre alrededor de 1 a alrededor de 6 veces por día o de manera alternativa, como una infusión continua. Dicha administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del

hospedador tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá desde alrededor de 5% a alrededor de 95% del compuesto activo (p/p). De forma alternativa, tales preparaciones contienen entre alrededor de 20% a alrededor de 80% del compuesto activo.

Se pueden necesitar dosis inferiores o mayores que las mencionadas anteriormente. Los regímenes de tratamiento y dosificación específicos para cualquier sujeto particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, momento de la administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, gravedad y desarrollo de la enfermedad, afección o síntomas, la propensión del sujeto a la enfermedad, afección o síntomas y la opinión del médico tratante.

Luego de la mejora de la condición del sujeto, se puede administrar, si fuera necesario, una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de un aspecto de la presente invención. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración o ambos, se pueden reducir, en función de los síntomas, a un nivel en el que se mantiene la condición mejorada cuando los síntomas han sido aliviados a un nivel deseado. Sin embargo, los sujetos pueden requerir un

tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de síntomas de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente que comprenden un compuesto de la Fórmula Estructural I o II o un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades de la presente, puede comprender adicionalmente otro agente terapéutico útil para tratar cáncer.

Métodos de uso

Las actividades inhibitorias de los compuestos provistos en la presente contra los mutantes de IDH2 (por ejemplo, IDH2R140Q e IDH2R172K) pueden someterse a prueba mediante los métodos descritos en el Ejemplo 12 o métodos análogos.

Se proporciona un método para inhibir la actividad de una IDH2 mutante que comprende poner en contacto a un sujeto que lo necesita con un compuesto de la Fórmula Estructural I o II, un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades de la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En una modalidad, el cáncer a ser tratado está caracterizado por un alelo mutante de IDH2 donde la mutación de IDH2 da como resultado una capacidad nueva de la enzima de

catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un sujeto. En un aspecto de esta modalidad, la IDH2 mutante tiene una mutación R140X. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R140X es una mutación R140Q. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R140X es una mutación R140W. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de esta modalidad, la IDH2 mutante tiene una mutación R172X. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R172X es una mutación R172K. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R172X es una mutación R172G.

También se proporcionan métodos para tratar un cáncer caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que comprende el paso de administrar a un sujeto que lo necesita (a) un compuesto de la Fórmula Estructural I o II, un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades de la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, el cáncer a ser tratado está caracterizado por un alelo mutante de IDH2 donde la mutación de IDH2 da como resultado una capacidad nueva de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato

a *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente. En un aspecto de esta modalidad, la IDH2 mutante tiene una mutación R140X. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R140X es una mutación R140Q. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R140X es una mutación R140W. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de esta modalidad, la IDH2 mutante tiene una mutación R172X. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R172X es una mutación R172K. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R172X es una mutación R172G. Un cáncer se puede analizar mediante el secuenciamiento de muestras de células para determinar la presencia y naturaleza específica de (por ejemplo, el cambio de aminoácido presente en) una mutación en el aminoácido 140 y/o 172 de IDH2.

Sin limitarse a la teoría, los solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH2 donde la mutación de IDH2 da como resultado una capacidad nueva de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato y en particular las mutaciones R140Q y/o R172K de IDH2, caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cánceres, sin importar su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. Por lo tanto, los compuestos y métodos de un aspecto de la presente invención son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que está caracterizado

por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que imparte dicha actividad y en particular una mutación de R140Q y/o R172K de IDH2.

En un aspecto de esta modalidad, la eficacia del tratamiento de cáncer se monitorea mediante la medición de los niveles de 2HG en un sujeto. Comúnmente los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, donde un nivel elevado es indicado para el uso del compuesto de la Fórmula I o II o un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades descritas en la presente para tratar el cáncer. Una vez que se establecen los niveles elevados, se determina el nivel de 2HG durante el curso de y/o después de la finalización del tratamiento para establecer la eficacia. En determinadas modalidades, el nivel de 2HG se determina únicamente durante el curso y/o después de la finalización del tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el curso del tratamiento y después del tratamiento es indicativa de la eficacia. De manera similar, una determinación de que los niveles de 2HG no se elevaron durante el curso o después de la finalización del tratamiento es también indicativa de la eficacia. Comúnmente, todas estas mediciones de 2HG serán utilizadas junto con otras determinaciones de la eficacia del tratamiento del cáncer bien conocidas, tal como la reducción en el número y tamaño de los tumores y/u otras lesiones

asociadas al cáncer, mejora del estado de salud general del sujeto y alteraciones en otros biomarcadores que están asociados a la eficacia del tratamiento del cáncer.

Puede detectarse 2HG en muestras por medio de LC/MS. La muestra se mezcla con etanol 80:20 y se centrifuga a 3,000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El sobrenadante resultante se puede recoger y almacenar a -80 grados Celsius antes de LC-MS/MS para evaluar los niveles de 2-hidroxiglutarato. Se pueden usar una variedad de métodos de separación por cromatografía líquida (LC). Cada método se puede acoplar mediante ionización por electropulverización negativa (ESI, -3.0 kV) a espectrómetros de masa cuadrúpolo triple operando en modo de monitoreo de reacciones múltiples (MRM), con parámetros de MS optimizados en soluciones estándar de metabolitos infundidos. Los metabolitos se pueden separar mediante cromatografía de fase inversa usando tributilamina 10 mM como un agente de par iónico en la fase móvil, de acuerdo con una variante de un método previamente informado (Luo *et ál. J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007). Un método permite la resolución de metabolitos 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, realizando un gradiente lineal rápido de 50% -95% B (amortiguadores tal como se

definió anteriormente) durante 5 minutos. Se puede usar un Synergi Hydro-RP, 100 mm × 2 mm, 2.1 µm de tamaño de partícula (Phenomonex) como columna, tal como se describió anteriormente. Los metabolitos se pueden cuantificar mediante comparación de las áreas de pico con estándares de metabolitos puros en concentraciones conocidas. Los estudios de flujo de metabolito de ^{13}C-glutamina se pueden realizar tal como se describe, por ejemplo, en Munger *et ál*. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

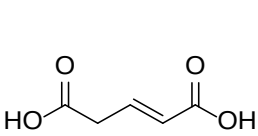
En una modalidad 2HG se evalúa directamente.

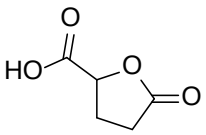
En otra modalidad se evalúa un derivado de 2HG formado en el proceso de llevar a cabo el método analítico. A modo de ejemplo tal derivado puede ser un derivado formado en un análisis por MS. Los derivados pueden incluir un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, una variante de hidratación o una variante de hidratación que también es un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, por ejemplo, tal como se forma en el análisis por MS.

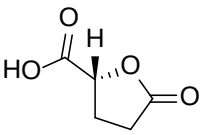
En otra modalidad se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Los ejemplos incluyen especies que se acumulan o se elevan, o reducen, como resultado de la presencia de 2HG,

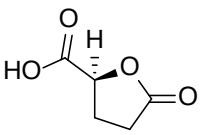
tales como glutarato o glutamato que se correlaciona con 2HG, por ejemplo, R-2HG.

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



,


,


, y


.

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

En otra modalidad, un aspecto de la invención proporciona un método para tratar un cáncer que se selecciona de glioblastoma (glioma), síndrome mielodisplásico (SMD), neoplasia mieloproliferativa (NMP), leucemia mielógena aguda (LMA), sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, condrosarcoma, colangiocarcinomas o linfoma angioinmunoblástico en un paciente mediante la administración al paciente de un compuesto de la Fórmula I o II en una

cantidad eficaz para tratar el cáncer. En una modalidad más específica el cáncer a ser tratado es glioma, síndrome mielodisplásico (SMD), neoplasia mieloproliferativa (NMP), leucemia mielógena aguda (LMA), melanoma, condrosarcoma o linfoma no-Hodgkin (LNH) angiounmunoblástico.

Se sabe que la 2HG se acumula en el trastorno metabólico heredado 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 ál. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)). Los pacientes con deficiencias de 2-hidroxiglutarato deshidrogenasa acumulan 2HG en el cerebro tal como se evalúa mediante análisis MRI y CSF, desarrollan leucoencefalopatía y corren 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)). Además, los niveles elevados de 2HG en el cerebro dan como resultado un aumento en los niveles de ROS (Kolker, S. et ál. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. et ál. Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)), lo cual contribuye potencialmente al aumento del riesgo de cáncer. La capacidad de 2HG de actuar como un agonista del receptor de NMDA puede

contribuir con este efecto (Kolker, S. et ál. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)). La 2HG también puede ser tóxica para las células al inhibir competitivamente las enzimas que utilizan αKG y/o glutamato. Esto incluye transaminasas que permiten la utilización de nitrógeno de glutamato para la biosíntesis de ácido nucleico y aminoácido, y prolil hidroxilasas dependientes de αKG tales como aquellas que regulan los niveles de Hif1-alfa.

Por lo tanto, de acuerdo con otra modalidad, un aspecto de la invención proporciona un método para tratar la aciduria 2-hidroxiglutárica, particularmente la aciduria D-2-hidroxiglutárica, en un paciente mediante la administración al paciente de un compuesto de la Fórmula Estructural I o II o un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades descritas en la presente.

Los métodos de tratamiento descritos en la presente pueden comprender adicionalmente varios pasos de evaluación previos a y/o después del tratamiento con un compuesto de la Fórmula Estructural I o II o un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades descritas en la presente.

En una modalidad, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de la Fórmula Estructural I o II o un compuesto

descrito en cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el método comprende adicionalmente el paso de evaluar el crecimiento, tamaño, peso, invasividad, etapa y/u otros fenotipos del cáncer.

En una modalidad, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o II o un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el método comprende adicionalmente el paso de evaluar el genotipo de IDH2 del cáncer. Esto se puede lograr mediante métodos comunes en la técnica, tal como secuenciamiento de ADN, análisis inmunológico y/o evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2HG.

En una modalidad, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o II o un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el método comprende adicionalmente el paso de determinar el nivel de 2HG en un sujeto. Esto puede lograrse mediante análisis espectroscópico, por ejemplo, análisis de resonancia magnética, por ejemplo, medición por MRI o MRS, análisis de muestras de fluidos corporales, 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 modalidades, los métodos que se describen en la presente comprenden el paso adicional de coadministrar a un sujeto que lo necesita, una segunda terapia, por ej., un agente terapéutico adicional para el cáncer o un tratamiento adicional para el cáncer. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales para el cáncer incluyen, por ejemplo, quimioterapia, terapia dirigida, terapias con anticuerpos, inmunoterapias y terapia hormonal. Los tratamientos adicionales para el cáncer incluyen, por ejemplo: cirugía y radioterapia. Los ejemplos de cada uno de estos tratamientos se proporcionan a continuación.

El término "coadministrar", tal como se usa en la presente con respecto a un agente terapéutico adicional para el cáncer significa que el agente terapéutico adicional para el cáncer se puede administrar junto con un compuesto de un aspecto de esta invención como parte de una única forma de dosificación (tal como una composición de un aspecto de esta invención que comprende un compuesto de un aspecto de la invención y un segundo agente terapéutico tal como se describe anteriormente) o como formas de dosificación múltiples, separadas. De manera alternativa, el agente terapéutico adicional para el cáncer se puede administrar

antes de, junto con o luego de la administración de un compuesto de un aspecto de esta invención. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de un aspecto de esta invención como el segundo agente terapéutico se administran por métodos convencionales. La administración de una composición de un aspecto de esta invención que comprende tanto un compuesto de un aspecto de la invención y un segundo agente terapéutico a un sujeto no impide la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de un aspecto de esta invención a dicho sujeto en otro momento durante una tanda de tratamiento. El término "coadministrar", tal como se usa en la presente con respecto a un tratamiento adicional para el cáncer significa que el tratamiento adicional para el cáncer puede ocurrir antes de, a la misma vez que, junto con o luego de la administración de un compuesto de un aspecto de esta invención.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional para el cáncer es un agente quimioterapéutico. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos usados en la terapia para el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ej., derivados de ácido fólico, purina y pirimidina), agentes alquilantes (por ej., mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, alquilsulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas,

antimitóticos, agentes citotóxicos, inhibidores de toposimerasa y otros) y agentes hipometilantes (por ej., decitabina (5-aza-desoxicitidina), zebularina, isotiocianatos, azacitidina (5-azacitidina), 5-fluoro-2'-desoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina y otros). Los ejemplos de agentes incluyen Aclarubicina, Actinomicina, Alitretinoína, Altretamina, Aminopterina, ácido Aminolevulínico, Amrubicina, Amsacrina, Anagrelida, trióxido Arsénico, Asparaginasa, Atrasentan, Belotecano, Bexaroteno, bendamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfán, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatino, Carbocuona, Carmofur, Carmustina, Celecoxib, Clorambucil, Clormetina, Cisplatino, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucina, Enocitabina, Epirubicina, Estramustina, Etoglucida, Etopósida, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracilo (5FU), Fotemustina, Gemcitabina, implantes de Gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Idarubicina, Ifosfamida, Irinotecán, Irofulven, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorina, doxorubicina Liposomal, daunorubicina Liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Manosulfano, Masoprocol, Melfalán, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, aminolevulinato de metilo, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotano, Mitomicina, Mitoxantrona, Nedaplatino, Nimustina,

Oblimersen, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatino, Paclitaxel, Pegaspargasa, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarubicina, Pixantrona, Plicamicina, sodio Porfimero, Prednimustina, Procarbazina, Raltitrexed, Ranimustina, Rubitecán, Sapacitabina, Semustina, Sitimagen ceradenovec, estrataplatino, estreptozocina, Talaporfina, Tegafur-uracilo, Temoporfin, Temozolomida, Teniposida, Tesetaxel, Testolactona, Tetranitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecano, Trabectedina, Triaziquona, Trietilenmelamina, Triplatino, Tretinoina, Treosulfan, Trofosfamida, Uramustina, Valrubicina, Verteporfin, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos que se describen en la presente.

Dado que algunos fármacos funcionan mejor juntos que solos, frecuentemente se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. Normalmente, dos o más agentes quimioterapéuticos se usan como quimioterapia de combinación.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional para el cáncer es un agente de diferenciación. Tales agentes de diferenciación incluyen retinoides (tales como ácido all-trans-retinoico (ATRA), ácido 9-cis retinoico, ácido 13-*cis*-retinoico (13-cRA) y 4-hidroxi-fenretinamida (4-HPR));

trióxido arsénico; inhibidores de la histona deacetilasa HDAC (tales como azacitidina (Vidaza) y butiratos (por ej., fenilbutirato de sodio)); compuestos polares híbridos (tales como hexametileno bisacetamida ((HMBA)); vitamina D y citocinas (tales como factores estimulantes de colonias incluyendo G-CSF y GM-CSF e interferones).

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional para el cáncer 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 moléculas pequeñas son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o de otra forma críticas dentro de la célula cancerosa. Los ejemplos destacados son los inhibidores de la tirosina cinasa tal como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, desatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib y Vandetanib, y también inhibidores de cinasa dependiente de ciclina tales como Alvocidib y Seliciclib. La terapia de anticuerpo monoclonal es otra estrategia donde el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) típicamente usados en cáncer de mama y el

anticuerpo anti-CD20 rituximab y Tositumomab típicamente usados en una variedad de neoplasias de células B. Otros ejemplos de anticuerpos incluyen Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab y Gemtuzumab. Los ejemplos de proteínas de fusión incluyen Aflibercept y Denileucina diftitox. En algunas modalidades, la terapia dirigida se puede usar en combinación con un compuesto que se describe en la presente, por ej., una biguanida tal como metformina o fenformina, preferentemente fenformina.

La terapia dirigida también puede implicar pequeños péptidos como "dispositivos de alojamiento" que se pueden unir a receptores de superficie celular o la matriz extracelular afectada que rodea el tumor. Los radionucleidos que están unidos a estos péptidos (por ej., los RGD) eventualmente matan la célula cancerosa si se deteriora el nucleido en la cercanía de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional para el cáncer es un agente de inmunoterapia. La inmunoterapia para el cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir el sistema inmune propio del sujeto para atacar el tumor. Los métodos

contemporáneos para generar una respuesta inmune contra tumores incluyen inmunoterapia BCG intravesicular para el cáncer de vejiga superficial y el uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmune en sujetos con carcinoma celular renal y melanoma.

El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas se puede considerar una forma de inmunoterapia debido a que las células inmunes del donante normalmente atacarán el tumor en un efecto tumor contra injerto. En algunas modalidades, los agentes de inmunoterapia se pueden usar en combinación con un compuesto o una composición que se describen en la presente.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional para el cáncer es un agente de terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres se puede inhibir proporcionando o bloqueando determinadas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen determinados tipos de cáncer de mama y próstata. Quitar o bloquear estrógenos o testosterona es normalmente un tratamiento adicional importante. En determinados cánceres, la administración de agonistas hormonales tales como progestógenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas modalidades, los agentes de terapia hormonal se

pueden usar en combinación con un compuesto o una composición que se describe en la presente.

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

EJEMPLOS

Abreviaturas

anhi.- anhidro

ac. - acuoso

min - minuto/s

mL - mililitro

mmol - milimol/es

mol - mol/es

MS - espectrometría de masas

NMR - resonancia magnética nuclear

TLC - cromatografía de capa fina

HPLC - cromatografía líquida de alto rendimiento

Hz - Hertz

δ - cambio químico

J - constante de acoplamiento

s - singulete

d - doblete

t - triplete

q - cuarteto

m - multiplete

br - amplio

qd - cuarteto de dobletes

dquin - doblete de quintetos

dd - doblete de dobletes

dt - doblete de tripletes

$CHCl_3$ - cloroformo

DCM - diclorometano

DMF - dimetilformamida

Et_2O dietiléter

EtOH - alcohol etílico

EtOAc acetato de etilo

MeOH alcohol metílico

MeCN - acetonitrilo

PE - éter de petróleo

THF - tetrahidrofurano

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 carbonate de potasio

Na_2CO_3 carbonato de sodio

TFA ácido trifluoroacético

Na_2SO_4 sulfato de sodio

$NaBH_4$ - borohidruro de sodio

$NaHCO_3$ - bicarbonato de sodio

LiHMDS - hexametildisililamida de litio

NaHMDS-hexametildisililamida de sodio

LAH - hidruro de litio y aluminio

$NaBH_4$ - borohidruro de sodio

LDA - diisopropilamida de litio

Et_3N - trietilamina

DMAP - 4-(dimetilamino)piridina

DIPEA - *N,N*-diisopropil etilamina

NH_4OH - hidróxido de amonio

EDCI - 1-etil-3-(3-dimetil aminopropil)carbodiimida

HOBt - 1-hidroxibenzotriazol

HATU - *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio

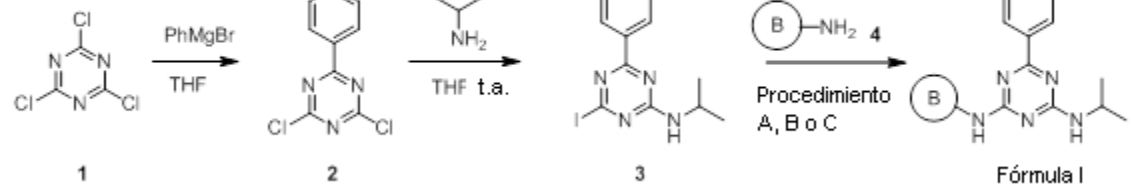
BINAP - 2,2’-bis (difenilfosfanil)-1,1’-binaftilo

En los ejemplos que siguen, los reactivos se compraron de fuentes comerciales (incluyendo Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI y Shanghai Chemical Reagent Company), y se usaron sin purificación adicional. Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se obtuvieron en un Brucker AMX-400 NMR (Brucker, Suiza). Los cambios químicos se informaron en partes por millón (ppm, δ) campo abajo de tetrametilsilano. Los espectros de masas se ejecutaron con ionización por electroaspersión (ESI) a partir de un espectrómetro de masas Waters LCT TOF (Waters, EUA).

Para los ejemplos de compuestos descritos en esta sección, la especificación de un estereoisómero (por ej., un estereoisómero (R) o (S)) indica una preparación de ese compuesto de forma tal que el compuesto se enriquezca en el estereocentro especificado por al menos alrededor de 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. El nombre químico de cada uno de los ejemplos de compuestos que se describen a continuación es generado por el software ChemDraw.

Ejemplo Error! No bookmark name given. **Preparación de compuestos de Fórmula I donde el anillo A es fenilo y -C(R^1)(R^2)(R^3) es isopropilo.** Los compuestos de este Ejemplo se prepararon mediante el Esquema 1 general, que se establece a continuación.

Esquema 1



Ejemplo 1, Paso 1: Preparación de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina (2). A una solución de 2,4,6-tricloro-[1,3,5]triazina (**1**, 120 g, 0.652 mol) en THF anhidro (1200 mL) se le agregó bromuro de fenilmagnesio (217 mL, 0.651 mol, 3 M en éter) gota a gota a -10 a -0 ^{o}C bajo protección de N_2. Luego de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 hrs. La reacción se enfrió hasta 0 ^{o}C y se inactivó mediante la adición de NH_4Cl saturado (200 mL), luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, concentró y purificó mediante cromatografía en columna (eluida con éter de petróleo) para proporcionar 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina como un sólido blanco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51-7.55 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.49-8.63 (m, 2H).

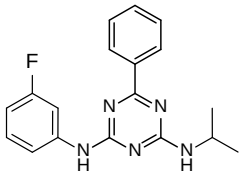
Ejemplo 1, Paso 2: Preparación de 4-cloro-N-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (3). A una solución de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina (**2**; 20 g,

0.089 mol) en THF anhidro (150 mL) se le agregó gota a gota una solución de isopropilamina (5.25 g, 0.089 mol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente mediante jeringa bajo N_2. Luego de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 hrs. La reacción se inactivó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, concentró y purificó mediante cromatografía de SiO_2 para proporcionar 4-cloro-N-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (**3**) como un sólido blanco.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.17-1.24 (m, 6H), 4.16-4.35 (m, 1H), 5.46-5.54 (m, 1H), 7.18-7.50 (m, 3H0, 8.31 (dd, J_1 =8.4 Hz, J_2 = 34.4 Hz, 2H).

Ejemplo 1, Paso 3 (Procedimiento A). Preparación del Compuesto *178* ***- N-(3-fluoro-fenil)-N'-isopropil-6-fenil-[1,3,5] triazin-2,4-diamina***. Una mezcla de (4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-isopropil-amina (**3**; 200 mg, 0.806 mmol) y 3-fluoro-fenilamina (135 mg, 1.215 mmol) en THF anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y purificó mediante un método estándar para dar

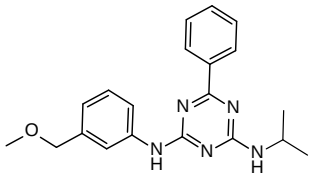
N-(3-fluoro-fenil)-N'-isopropil-6-fenil- [1,3,5]triazin-2,4-diamina.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.37-8.33 (m, 2H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 5H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 323.9 $(M+H)^+$.

Otros compuestos producidos por el *Paso 3, Procedimiento A* de este ejemplo usando el reactivo apropiado **4** se establecen a continuación.

Compuesto 195 – N^2-isopropil-N^4-(3-(metoximetil)fenil)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

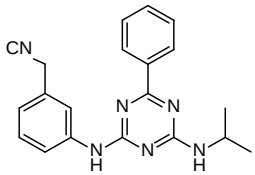


^{1}H NMR (METANOL-d_4) 8.40-8.34 (m, 2H) 7.99-7.83 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 1H),

7.00-6.99 (m, 1H), 4.48 (s,2H) 4.29-4.27 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.16 (d, **J** = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 350.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 198 –

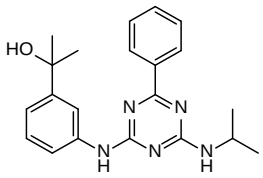
2-(3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)fenil)acetonitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) 8.42-8.38 (m, 2H) 8.18-8.11 (m, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 345.2 $[M+H]^+$.

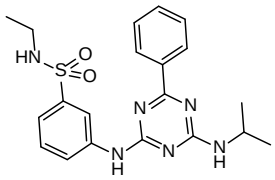
Compuesto 201 –

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



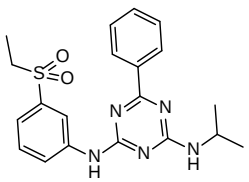
^{1}H NMR (METANOL-d_4) 8.36-8.35 (m, 2H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 364.1 $[M+H]^+$.

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



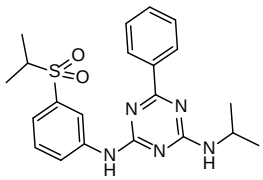
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.86-8.64 (m, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 7.82-7.72 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 5H), 4.37-4.35 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 2H), 1.299-1.282 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.09-1.05 (t, 3H). LC-MS: m/z 413.1 $[M+H]^+$.

Compuesto 205 – N^2-(3-(etilsulfonil)fenil)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



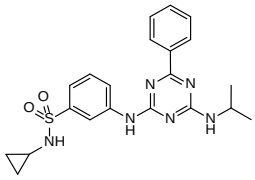
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.81-8.79 (m, 1H), 8.28-8.26 (m, 2H), 7.82-7.63 (m, 6H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 1.386-1.369 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.27-1.24(t, 3H). LCMS: m/z 398.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 206 – N^2-isopropil-N^4-(3-(isopropilsulfonil)fenil)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



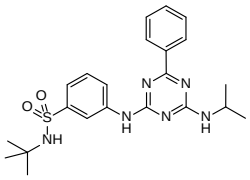
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.00-8.97 (m, 1H) 8.45-8.39 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 5H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.32-3.31 (m, 1H), 1.31-1.29 (m, 6H). LCMS: m/z 412.0 $[M+H]^+$.

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



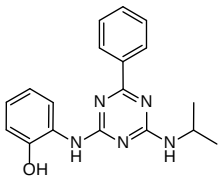
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.77-8.72 (m, 1H), 8.24-8.22(m, 2H), 7.67-7.62 (m, 6H), 4.48-4.45 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.378-1.362 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.53-0.51(m, 4H). LCMS: m/z 425.3 $[M+H]^+$.

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



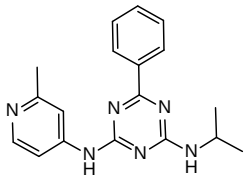
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.88-8.69 (m, 1H), 8.45-8.49 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 5H), 4.40-4.37(m, 1H), 1.304-1.288 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.21(s, 9H). LCMS: m/z 441.3 $[M+H]^+$.

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



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.40-8.32 (m, 2H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 6.97-6.87 (m, 3H), 4.45-4.21 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 321.9 (M+H).

Ejemplo 1, Paso 3 (Procedimiento B). Preparación del Compuesto 288 - N^2-isopropil-N^4-(2-metilpiridin-4il)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina. A una solución de (4-cloro-6-fenil-[1,3,5] triazin-2il)-isopropil-amina (**3**; 150 mg, 0.6 mmol) en DMSO (2 mL) se le agregó 2-metilpiridin-4-amina (78.4 mg, 0.73 mmol), CsF (310 mg, 1.21 mmol) y DIPEA (230 mg, 1.81 mmol). La mezcla se agitó a 80ºC durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta t.a. y se filtró para retirar el sólido. El filtrado se purificó mediante un método estándar para proporcionar N^2-isopropil-N^4-(2-metilpiridin-4il)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (110 mg, 57.9%).

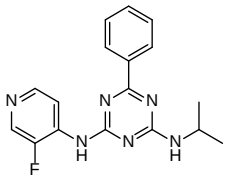


^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.19-8.40 (m, 5H), 7.53-7.58 (m, 3H), 4.30-4.43 (m,1H), 2.66-2.77 (m, 3H), 1.33 (d, J = 4.4 Hz, 6H). LCMS: m/z 321.1 $[M+H]^+$.

Los compuestos adicionales de la Fórmula I se realizaron utilizando el reactivo **4** adecuado y siguiendo el *Paso 3, Procedimiento B.*

Compuesto 292 –

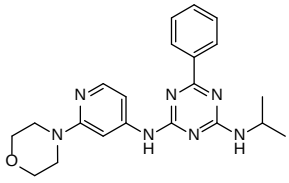
N^2-(3-fluoropiridin-4-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 1.34-1.39 (m, 6H), 4.43-4.51 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.53-7.65 (m, 3H), 8.53-8.58 (m, 2H), 9.40-9.45 (m, 1H), 9.56-9.60 (m, 1H). LCMS: m/z 325.0 $[M+H]^+$.

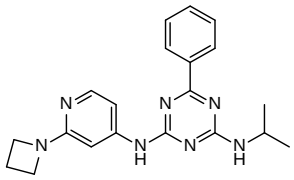
Compuesto 298 –

N^2-isopropil-N^4-(2-morfolinopiridin-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



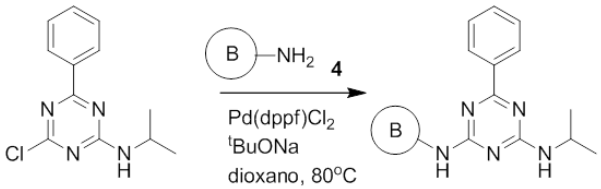
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.35-8.37 (m, 2H), 7.76-7.90 (m, 2H), 7.51-7.52 (m,3H), 7.45-7.47 (m,1H), 4.23-4.49 (m,1H),3.82-3085 (m, 4H), 3.50-3.51 (m,4H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS: m/z 392.1 $[M+H]^+$.

Compuesto 299 – N^2-(2-(azetidin-1-il)piridin-4-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



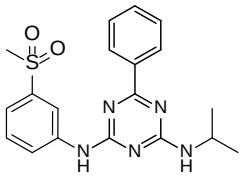
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.38-8.43 (m, 2H), 7.46-7.74 (m, 5H), 6.88-6.90 (m,1H), 4.21-4.25(m,4H), 2.53-2.56 (m,2H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 362.0 $[M+H]^+$.

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



3 Fórmula I

Una mezcla de (4-cloro-6-fenil-[1,3,5] triazin-2-il)-isopropil-amina (**3**; 400 mg, 1.61 mmol), 6-fluoro-piridin-3-ilamina (272 mg, 2.43 mmol) $Pd(dppf)Cl_2$ (120 mg, 0.164 mmol) y t-BuONa (310 mg, 3.23 mmol) se agitó a 80 °C bajo N_2 durante 2 hrs. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua, entonces se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y purificó mediante un método estándar para proporcionar N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina.

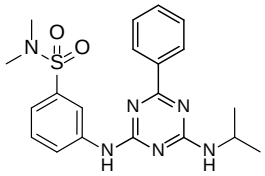


1H NMR (METANOL-d4) δ 8.41-8.39 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 5H), 7.62-7.45 (m, 3H), 5.55-5.20 (m, 1H), 4.44-4.20 (m., 1H), 3.05 (s., 1H), 1.31 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 384.2 (M+H)+.

Los compuestos adicionales de la Fórmula 1 en el ejemplo preparados de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso 3, Procedimiento C, usando el reactivo **4** adecuado se establecen a continuación.

Compuesto 177 –

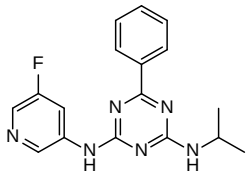
3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.99-8.78 (m, 1H), 8.39-8.37 (m, 2H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.91-7.65 (m, 1H), 7.54-7.38 (m. 5H), 4.41-4.38 (m, 1H), 2.71 (s, 6H), 1.293-1.277 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 413.1 $[M+H]^+$.

Compuesto 193 –

N^2-(5-fluoropiridin-3-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

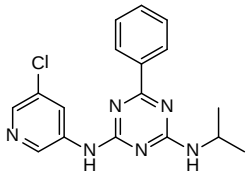


1H NMR (METANOL-d4) δ 8.47-8.15 (m, 5H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 1H), 5.37-5.16 (m, 1H), 4.44-4.19 (m., 1H),

3.05 (s., 1H), 1.16 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 325.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 194 –

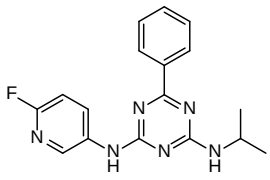
N^2-(5-cloropiridin-3-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



1H NMR (METANOL-d4) δ 8.59-8.25 (m, 5H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.39-7.26 (m, 1H), 5.44-5.23 (m, 1H), 4.45-4.20 (m., 1H), 3.05 (s., 1H), 1.31 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 340.9 $(M+H)^{+\cdot}$

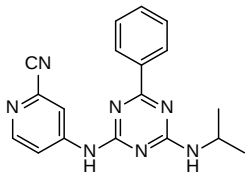
Compuesto 196 –

N^2-(6-fluoropiridin-3-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



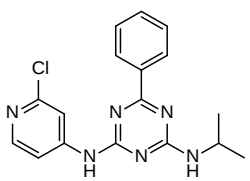
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.63-8.57 (m, 1H), 8.38-8.35 (m, 3H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.05-7.01 (m. 1H), 4.40-4.23 (m, 1H), 1.286-1.273 (d, J = 5.2 Hz, 6H). LC-MS: m/z 325.2 $[M+H]^+$.

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



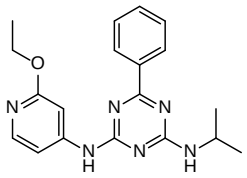
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.56-8.32 (m, 4H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.67-7.57 (m. 3H), 4.42-4.33 (m, 1H), 1.36-1.28 (br, 6H). LC-MS: m/z 332.1 $[M+H]^+$.

Compuesto 199 – N^2-(2-cloropiridin-4-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



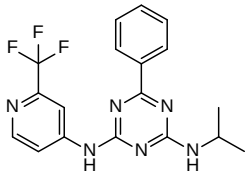
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.43-8.37 (m, 2H), 8.23-8.10 (m, 2H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.55-7.45 (m. 3H), 4.27-4.24 (m, 1H), 1.327-1.311 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 341.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 200 – N^2-(2-etoxipiridin-4-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



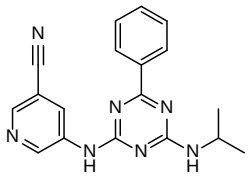
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.41-8.36 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.52-7.45 (m. 4H), 7.30-7.29 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 1.42-1.38 (t, 3H), 1.308-1.292 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS: m/z 351.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 202 – N^2-isopropil-6-fenil-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



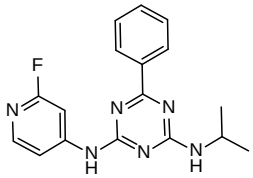
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 10.45-10.27 (m, 1H), 8.68-8.28 (m, 4H), 7.99-7.51 (m, 5H), 4.17-4.16 (m., 1H), 3.25 (s, 6H), 1.24 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 375.1 $[M+H]^+$.

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



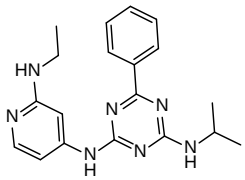
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.75-9.25 (m, 2H), 8.34-8.48 (m, 3H), 7.76-7.51 (m, 3H), 4.0-4.58 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 331.9 $[M+H]^+$.

Compuesto 223 – N^2-(2-fluoropiridin-4-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



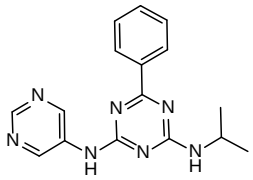
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.43-8.37 (m, 2H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.65-7.45 (m. 4H), 4.28-4.22 (m, 1H), 1.315-1.299 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS: m/z 325.1 $[M+H]^+$.

Compuesto 224 – N^2-(2-(etilamino)piridin-4-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



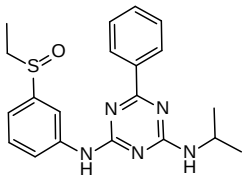
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.53-8.49 (m, 1H), 8.42-8.36 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.03-.6.99 (m. 1H), 4.42-4.24 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H), 1.34-1.16 (m, 9H). LC-MS: m/z 350.0 $[M+H]^+$.

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



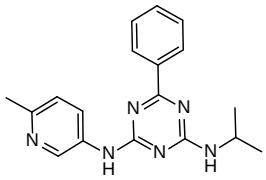
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.25 - 9.30 (m, 2H), 8.78 - 8.79 (m, 1H), 8.36 - 8.43 (m,2H), 7.45 - 7.53 (m, 3H), 4.25 - 4.62 (m,1H),1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 308.2 $[M+H]^+$.

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



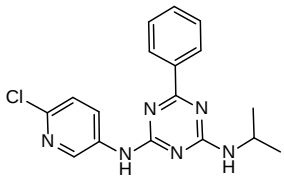
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.51-8.32 (m, 3H), 7.76-7.52 (m, 4H), 7.35-7.27 (m, 1H), 4.50-4.32 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 1.33 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 382.1 $(M+H)^+$.

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



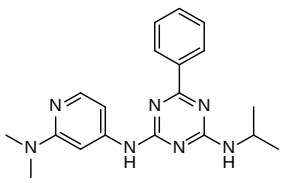
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.99-8.83 (m, 1H), 8.40-8.35 (m, 2H),8.32-8.13 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 1H),4.46-4.22 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.30 (d, *J*=6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 321.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 289 – N^2-(6-cloropiridin-3-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



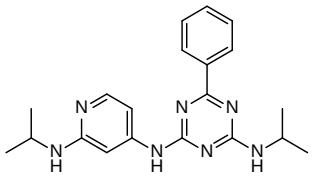
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.79-8.86 (m, 1H), 8.25-8.40 (m, 3H), 7.37-7.53 (m,4H), 4.40-4.61 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 340.9 $(M+H)^+$.

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



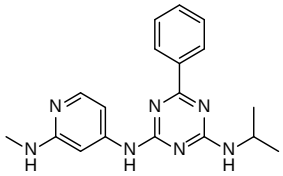
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.44-8.38 (m, 2H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.30 (m., 1H), 3.25 (s, 6H), 1.30 (dd, J = 8, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 350.1 $(M+H)^+$.

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



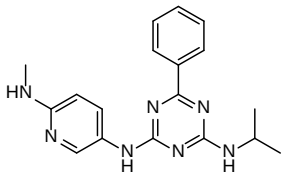
H NMR (DMSO-d_4) δ 1.03-1.09 (m, 12H), 3.57-3.74 (m 1H), 3.99-4.18 (m, 1H), 7.00 (br, 1H), 7.34-8.35 (m, 9H), 10.7 (d, 1H). LC-MS: m/z 364 $(M+H)^+$.

Compuesto 302 – N^2-isopropil-N^4-(2-(metilamino)piridin-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



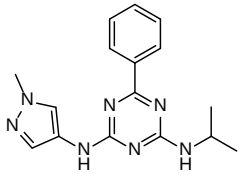
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.42-8.35 (m, 2H), 7.79-7.54 (m, 5H), 7.12-7.10 (m, 1H), 4.35 (m., 1H), 3.03 (s, 3H), 1.30 (dd, J = 16, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 336.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 303 – N^2-isopropil-N^4-(6-(metilamino)piridin-3-il)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



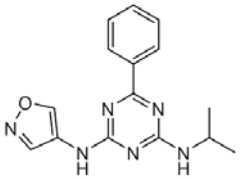
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.50 (m, 1H), 8.25-8.24 (m, 2H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.35 (m., 1H), 3.07 (s, 3H), 1.35 (dd, J = 8, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 336.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 308 – N^2-isopropil-N^4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



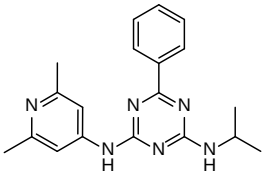
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.49-8.20 (m, 2H), 8.21-8.15 (m, 1H),7.70-7.50 (m, 4H), 4.49-4.25 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.33 (d, *J*=6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 310.2 (M+H).

Compuesto 309 – N^2-isopropil-N^4-(isoxazol-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazin-2, 4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.30-9.12 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 3H), 4.41-4.25 (m, 1H), 1.31 (d, J = 5.2 Hz, 6H). LC-MS: m/z 297.2 (M+H).

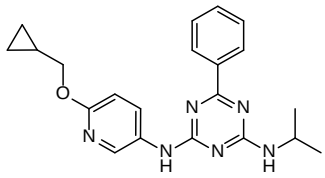
Compuesto 310 – N^2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.46-8.40 (m, 2H), 8.08-8.06 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 3H),4.47-4.20 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 335.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 311 –

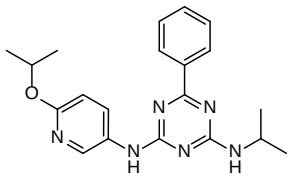
N^2-(6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.56-8.34 (m, 3H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 6.84-6.81 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 1H), 4.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.21-1.20(m, 1H), 0.65-0.61(m, 2H), 0.39-0.36(m, 2H). LC-MS: m/z 377.3 $(M+H)^+$.

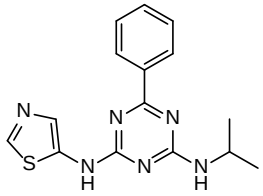
Compuesto 312 –

N^2-(6-isopropoxipiridin-3-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



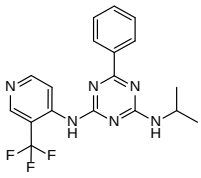
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.59-8.42 (m, 3H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 6.77-6.75 (m, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.43-4.21 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.29(d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 365.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 313 – N^2-isopropil-6-fenil-N^4-(tiazol-5-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



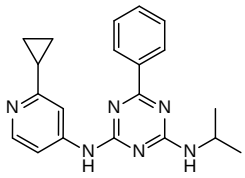
^{1}H NMR (METHANOL-d_4) δ 8.59-8.38 (m, 3H), 7.69-7.48 (m, 4H), 4.45-4.23 (m, 1H), 1.22(d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 313.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 314 – N^2-isopropil-6-fenil-N^4-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



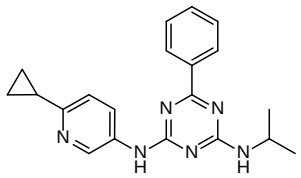
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.58 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.45-8.40 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 375.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 315 – N^2-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3, 5-triazin-2,4-diamina



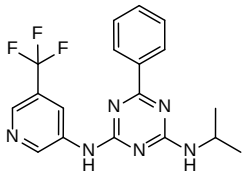
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.43-8.34 (m, 2H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.93-7.16 (m, 2H), 7.54-7.45 (m. 3H), 4.29-4.26 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.319-1.303 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.19-1.18 (m, 2H) 1.03-1.02 (m, 2H). LC-MS: m/z 347.3 $[M+H]^+$.

Compuesto 316 – N^2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3, 5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.01-8.98 (m, 1H), 8.40-8.34 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.27-7.25 (m. 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 1.299-1.282 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.11-1.06 (m, 2H) 0.97-0.96 (m, 2H). LC-MS: m/z 347.3 $[M+H]^+$.

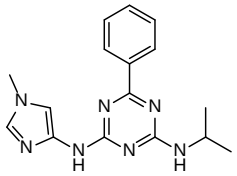
Compuesto 329 – N^2-isopropil-6-fenil-N^4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.99-9.03 (m, 2H), 8.36-8.47 (m, 3H), 7.45-7.52 (m,3H), 4.18-4.57 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS: m/z 375.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 332 –

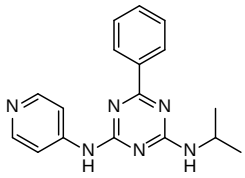
N^2-isopropil-N^4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.51-8.22 (m, 3H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 4.38-4.12 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 309.9 (M+H).

Compuesto 129 –

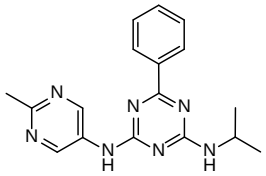
N^2-isopropil-6-fenil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) d 14.92 (br. s., 1H), 112.-11.13 (m, 1H), 8.68-8.63 (m, 2H), 8.41-8.36 (m, 4H), 8.24-8.10 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 4.34-4.17 (m., 1H), 1.17 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 307.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 343 –

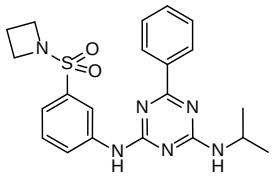
N^2-isopropil-N^4-(2-metilpirimidin-5-il)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) 9.17-9.11 (m, 2H), 8.42-8.35 (m, 2H), 7.55-7.44 (m. 3H), 4.26-4.23 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.308-1.292 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 322.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 376 –

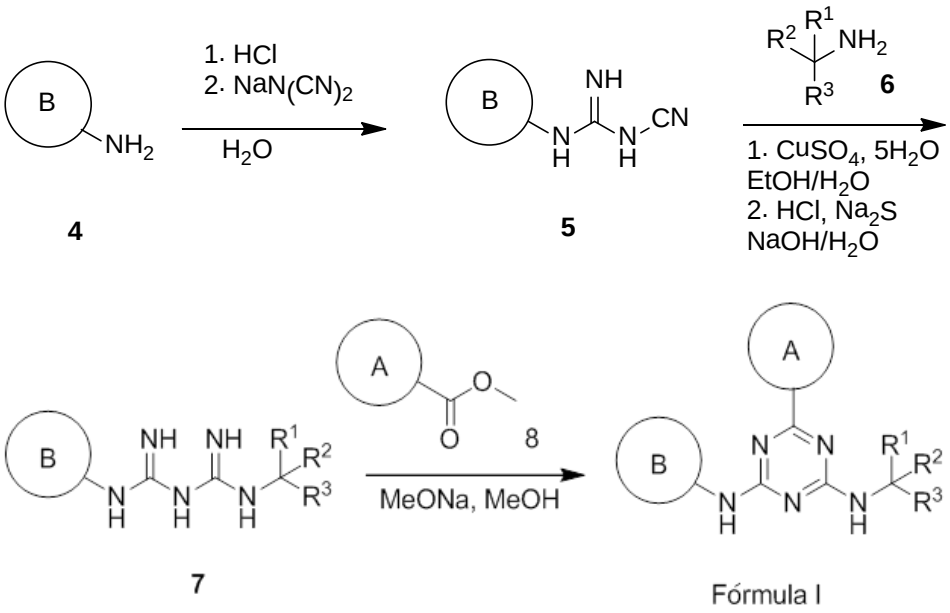
N^2-(3-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil)-N^4-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) 8.99-8.86 (m, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.60-7.44 (m. 5H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.300-1.284 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 425.2 $[M+H]^+$.

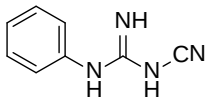
Ejemplo Error! No bookmark name given. **Preparación de los Compuestos de Fórmula I donde el anillo A es Piridin-2-ilo o Pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido.** Los compuestos de este Ejemplo se prepararon mediante el Esquema 2 general, que se establece a continuación.

Esquema 2.



Ejemplo 2, Paso 1: Preparación de 1-fenil-2-cianoguanidina (5). A una solución de $NaN(CN)_2$ (50 g, 0.5618 mol) en agua (430 mL) a 80 °C se agregó una solución de anilina (26.2 g, 0.28 mol) en agua y HCl concentrado (132 mL/23.5 mL). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de bicarbonato de

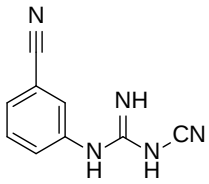
sodio saturado (317 mL). La mezcla se filtró y la torta del filtro se secó al vacío para proporcionar 1-fenil-2-cianoguanidina como un sólido blanco.



^{1}H NMR (DMSO-d4) δ 6.95 (s, 2H), 7.02-7.06 (m, 1 H), 7.26-7.32 (m, 4 H), 9.00 (s, 1 H).

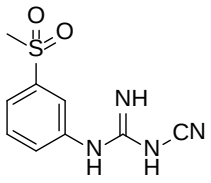
El procedimiento establecido en el ***Ejemplo 2, paso 1*** se usó para producir los siguientes intermedios (5) usando el material de partida adecuado **4**.

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



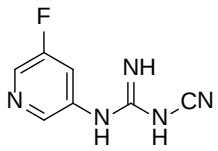
. LC-MS: m/z 185.9 $(M+H)^+$.

1-metanosulfonil-bencenil-2-cianoguanidina como un sólido gris pálido.



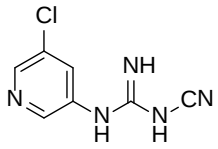
. LC-MS: m/z 238.8 $(M+H)^+$.

1-3-fluoro-piridin-2-cianoguanidina como un sólido pálido.



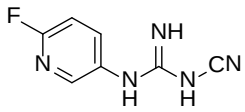
^{1}H NMR (DMSO-d4) δ 7.42 (s, 2H), 7.85-8.01 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H).

1-3-cloro-piridin-2-cianoguanidina como un sólido gris pálido.



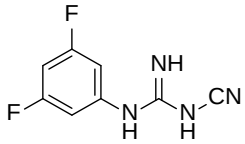
^{1}H NMR (DMSO-d4) δ 8.06 (s, 1H), 8.29 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H).

1-2-fluoro-piridin-2-cianoguanidina como un sólido marrón.



^{1}H NMR (DMSO-d4) δ 7.10-7.20 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1 H), 8.15 (s, 1 H).

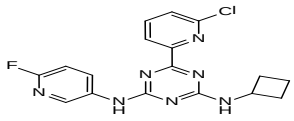
1-3,5-difluorofenil-2-ciano-guanidina como un sólido blanco, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.



. LC-MS: m/z 196.8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2, Paso 2: Preparación de 1-fenil-2-isopropilamino-diguanidina (7). A una mezcla de 1-fenil-2-cianoguanidina (5.0 g, 0.031 mol) en etanol/agua (46 mL/18.4 mL) se le agregó $CuSO_4.5H_2O$ (3.91 g, 0.01563 mol), seguido de isopropil amina (5.53 g, .03975 mol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 16 horas. A la mezcla se le agregó agua (137 mL) y HCl ac. (15.5 mL en 93 mL de agua) a 25-30 ^oC. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min. Entonces se agregó Na_2S (12.4 g en 62 mL de agua) y se agitó por otros 30 min. El CuS insoluble se

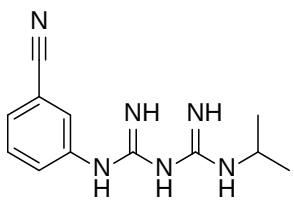
filtró. El filtrado se enfrió hasta 10 ºC y se agregó NaOH acuoso (7 g de NaOH en 50 mL de agua) por goteo. La mezcla se extrajo con diclorometano (100 mL×3). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 1-fenil-2-isopropilaminodiguanidina como un sólido marrón.



^{1}H NMR (DMSO-d4) δ 1.25 (d, J = 4.8 Hz, 6 H), 4.91-4.97 (m, 1H), 7.17-7.39 (m, 5H).

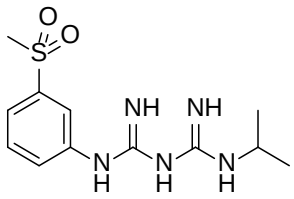
El procedimiento establecido en el Ejemplo 2, paso 2 se usó para producir los siguientes intermedios (7) usando el intermedio adecuado **5** y la amina apropiada **6**.

1-3-cianofenil-2-isopropilamin-diguanidina como un sólido marrón.



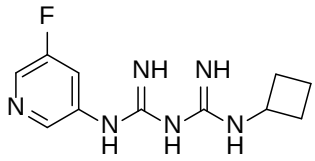
. LC-MS: m/z 245 $(M+H)^+$.

1-metanosulfonil-2-isopropil-diguanidina como un sólido pálido.



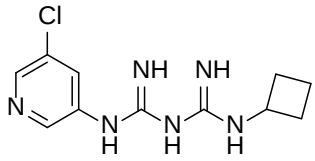
. LC-MS: m/z 298 $(M+H)^+$.

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



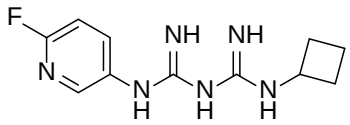
. LC-MS: m/z 251 $(M+H)^+$.

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



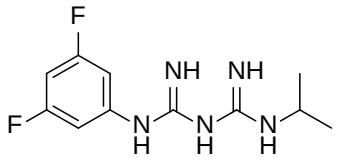
. LC-MS: m/z 267 $(M+H)^+$.

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



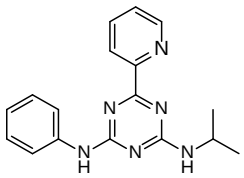
. LC-MS: m/z 250.8 $(M+H)^+$.

1-3,5-difluorofenil-2-isopropil-diguanidina como un sólido marrón, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.



. LC-MS: m/z 256 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2, Paso 3: Preparación del compuesto 214 - ***N-isopropil-N'-fenil-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazin-2,4-diamina***. A una mezcla de N-isopropil-N'-fenil-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (0.5 g, 2.28 mmol) y éster metílico del ácido piridin-2-carboxílico (0.312 g, 2.28 mmol) en metanol (7 mL) se agregó NaOMe (0.25 g, 4.56 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante un método estándar para proporcionar N-isopropil-N'-fenil-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazin-2,4-diamina.

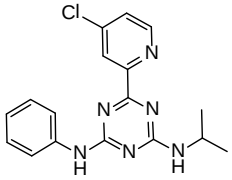


^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.72-8.73 (d, 1H), 8.47-8.49 (d, 1H), 7.97-8.01 (t, 1H), 7.77-7.79 (d, 2H),7.56-7.59 (t, 1H), 7.31-7.35 (t, 2H), 7.04-7.07 (t, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 1.30-1.31 (d, 6H). LC-MS: m/z 307.0 $[M+H]^+$.

Los compuestos adicionales de la Fórmula I establecidos a continuación se produjeron de manera similar siguiendo el Esquema 2 utilizando los intermedios y reactivos adecuados.

Compuesto 228 –

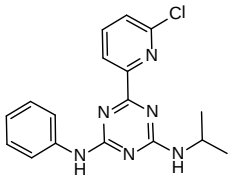
6-(4-cloropiridin-2-il)-N^2-isopropil-N^4-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.63-8.64 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.73-7.75 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.29-7.31 (t, 2H), 7.05-7.10 (t, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 1.27-1.29 (d, 6H). LCMS: m/z 341.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 229 –

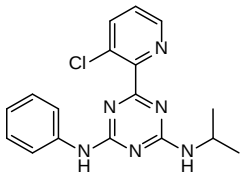
6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2-isopropil-N^4-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.37-8.39 (d, 1H), 7.91-7.95 (t, 1H), 7.72-7.74 (d, 2H), 7.56-7.58 (d, 1H), 7.29-7.32 (t, 2H), 7.02-7.04 (t, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 1.27-1.28 (d, 6H). LCMS: m/z 341.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 230 –

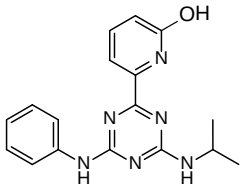
6-(3-cloropiridin-2-il)-N^2-isopropil-N^4-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.54-8.55 (d, 1H), 8.01-8.03 (d, 1H), 7.70-7.72 (d, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.27-7.31 (t, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 1.21-1.30 (m, 6H). LCMS: m/z 340.9 $[M+H]^+$.

Compuesto 231 –

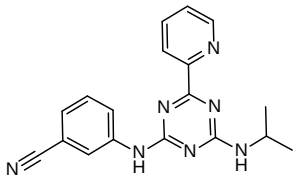
6-(4-(isopropilamino)-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ol



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 7.70-7.75 (m, 3H), 7.43-7.47 (d, 1H), 7.28-7.33 (t, 2H), 7.02-7.07 (t, 1H), 6.68-6.72 (m, 1H), 4.28-4.39 (m, 1H), 1.33-1.35 (d, 6H). LCMS: m/z 323.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 246 –

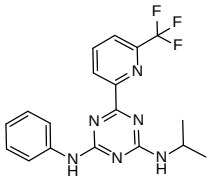
3-(4-(isopropilamino)-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)benzonitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.71-8.72 (d, 1H), 8.41-8.51 (m, 2H), 7.90-8.00 (m, 2H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.33-7.37 (t, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 1.27-1.33 (m, 6H). LCMS: m/z 332.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 247 –

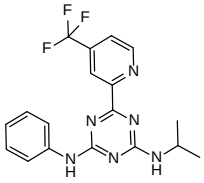
N^2-isopropil-N^4-fenil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.64-8.66 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.24-4.49 (m, 1H), 1.30 (d, 6H). LCMS: m/z 375.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 270 –

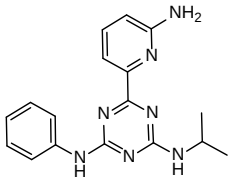
N^2-isopropil-N^4-fenil-6-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.99 (d, 1H), 8.76 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.21-4.52 (m, 1H), 1.29-1.33 (m, 6H). LC-MS: m/z 375 $[M+H]^+$.

Compuesto 290 –

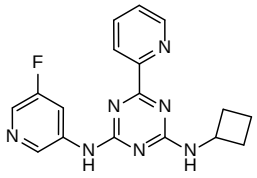
6-(6-aminopiridin-2-il)-N^2-isopropil-N^4-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 7.92-8.03 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.14 (m., 1H), 7.06 (m, 1H), 4.15-4.51 (m, 1H), 1.25 (d, 6H). LCMS: m/z 322.1 $[M+H]^+$.

Compuesto 322 –

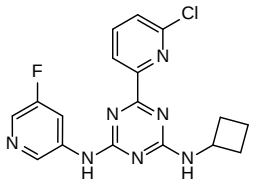
N^2-ciclobutil-N^4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.3 (s, 1H), 8.69-8.85 (m, 2H), 8.34-8.59 (m, 2H), 8.17-8.29 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 4.35-4.70 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). LC-MS: m/z 337.9 $[M+H]^+$.

Compuesto 323 –

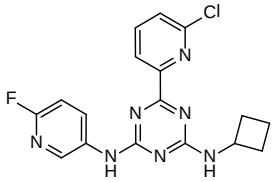
6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2-ciclobutil-N^4-(5-fluoropiridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.4 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52-8.62 (m, 1H), 8.27-8.42 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 4.35-4.69 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). LC-MS: m/z 372.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 325 –

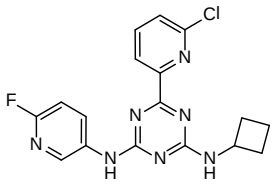
6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2-ciclobutil-N^4-(6-fluoropiridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.59-8.69 (d, 1H), 8.12-8.51 (m, 3H), 8.07 (m, 1H), 7.69 (m., 1H), 7.11-7.24 (m, 1H), 4.32-4.66 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). LCMS: m/z 371.9 $[M+H]^+$.

Compuesto 330 –

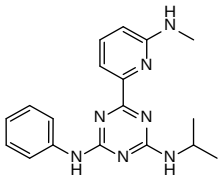
N^2-(5-cloropiridin-3-il)-N^4-ciclobutil-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.83-9.98 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.55-8.69 (m, 1H), 8.31-8.52 (m., 1H), 8.18-8.29 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 4.35-4.69 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). LC-MS: m/z 354.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 331 –

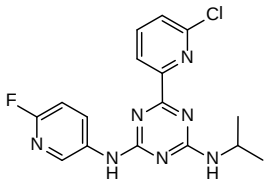
N^2-isopropil-6-(6-(metilamino)piridin-2-il)-N^4-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 7.76 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.04 (m, 1H),6.64 (m, 1H), 4.19-4.48 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.27 (m, 6H). LC-MS: m/z 336.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 344 –

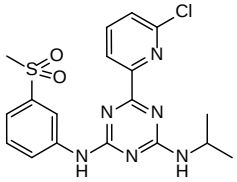
6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2-(6-fluoropiridin-3-il)-N^4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ 10.21-10.81 (d, 1H), 8.61-8.79 (d, 1H), 8.04-8.51 (m, 4H), 7.69-7.81 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 1H), 4.05-4.32 (m, 1H), 1.22 (d, 6H). LC-MS: m/z 359.9 $[M+H]^+$. 381.9 $(M+Na)^+$.

Compuesto 326 –

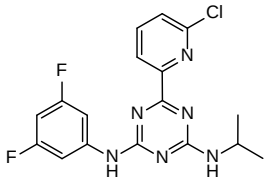
6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2-isopropil-N^4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d$_4$) δ 8.99 (s, 1H), 8.46-8.47 (d, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H),

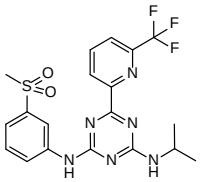
4.32-4.50 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.28-1.32 (d, 6H). LC-MS: m/z 418.9 $[M+H]^+$.

Compuesto 340 – 6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2-(3,5-difluorofenil)-N^4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



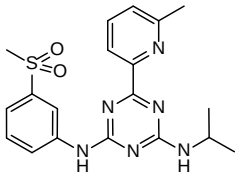
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.41-8.45 (t, 1H), 8.00-8.04 (t, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 6.64-6.69 (t, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 1.29-1.35 (d, 6H). LC-MS: m/z 377.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 358 – N^2-isopropil-N^4-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



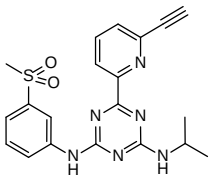
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.60-8.72 (m, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.81 (d, 1H),7.77-7.78 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 4.35 -4.47 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 3H), 1.33 (d, 6H). LC-MS: m/z 453.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 359 – N^2-isopropil-6-(6-metilpiridin-2-il)-N^4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



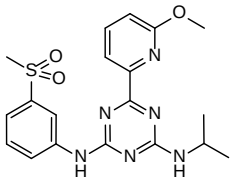
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.60-9.03 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.70-8.05 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.34 (d, 6H). LC-MS: m/z 399.2 $[M+H]^+$.

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



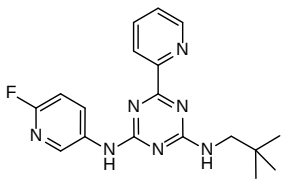
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.71-7.95 (m, 4H), 4.45 (br., 1H), 4.03 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.39 (d, 6H). LC-MS: m/z 409.2 $[M+H]^+$.

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



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.55-8.99 (m, 1H), 7.82-8.13 (m, 3H), 7.57-7.64 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.37-4.41 (m., 1H), 4.07 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.34 (d, 6H). LC-MS: m/z 414.9 $(M+H)^+$., 436.9 $(M+Na)^+$.

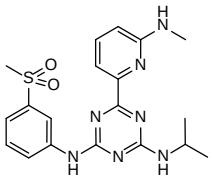
Compuesto 363 – N^2-(6-fluoropiridin-3-il)-N^4-neopentil-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.82 (d, 1H), 8.47-8.54 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 7.83-7.88 (m., 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 5.40-5.77 (m, 1H), 3.31-3.49 (m, 2H), 1.00 (s, 9H). LC-MS: m/z 354.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 364 –

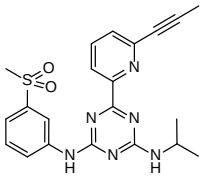
N^2-isopropil-6-(6-(metilamino)piridin-2-il)-N^4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (CDCl3) δ 10.00-10.31 (br., 1H), 8.61-8.82 (m, 1H), 7.53-8.82 (m, 5H), 6.95-7.02 (m, 1H), 4.34 (m., 1H), 3.07 (d, 6H), 1.31-1.37 (m, 6H). LC-MS: m/z 414.2 $[M+H]^+$.

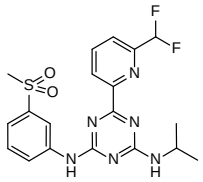
Compuesto 365 –

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



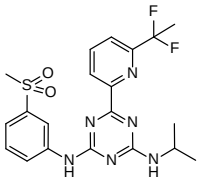
^{1}H NMR (Metanol-d4) δ 8.89 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.80-7.86 (m, 3H), 7.71-7.75 (m., 1H), 4.45 (m, 1H), 3.19 (s, 3 H), 2.17 (d, 3H), 1.40 (d, 6 H). LC-MS: m/z 423.0 $[M+H]^+$.

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



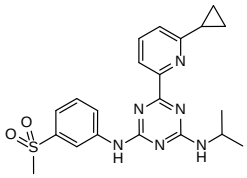
^{1}H NMR (Metanol-d4) δ 8.88 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.82 (t, 2H), 7.71 (t, 1H), 6.70-7.10 (m., 1H), 4.30-4.50 (m, 1H), 3.17 (s, 3 H), 1.39 (d, 6 H). LC-MS: m/z 434.9 $[M+H]^+$.

Compuesto 395 – 6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N^2-isopropil-N^4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (Metanol-d4) δ 8.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 4.36-4.39 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 3H), 2.11 (t, 3H), 1.32 (d, 6H). LC-MS: m/z 449,3 $[M+H]^+$. 471.3 $(M+Na)^+$.

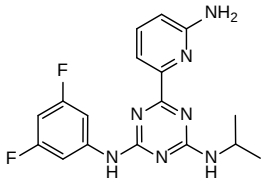
Compuesto 397 – 6-(6-ciclopropilpiridin-2-il)-N^2-isopropil-N^4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.97 (s, 1H), 8.21-8.2 (d, 1H), 7.76-7.80 (t, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.25-7.27 (d, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.23-2.28 (m, 1H), 1.31-1.32 (d, 6H), 1.02-1.12 (m, 4H). LC-MS: m/z 425.3 $[M+H]^+$.

Compuesto 398 –

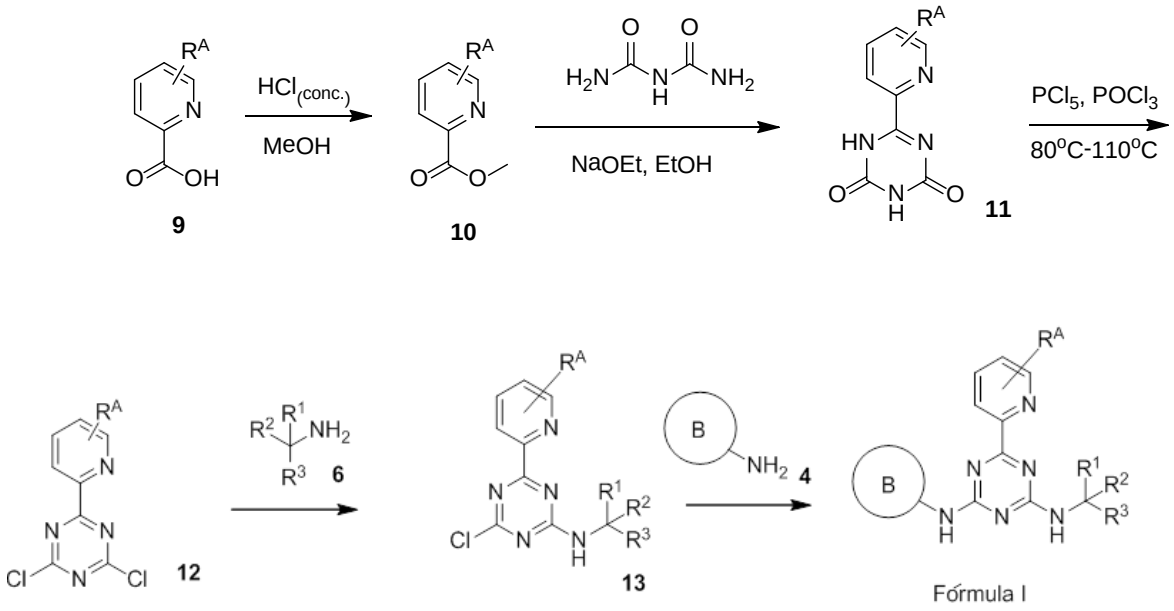
6-(6-aminopiridin-2-il)-N^2-(3,5-difluorofenil-3-il)-N^4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



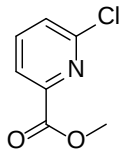
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 7.66-7.70 (t, 1H), 7.56-7.60 (t, 1H), 7.49-7.51 (d, 2H), 6.70-6.73 (d, 1H), 6.53-6.57 (t, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 1.18-1.31 (m, 6H). LC-MS: m/z 358.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3 Error! No bookmark name given. **Preparación compuestos adicionales de Fórmula I donde el Anillo A es Piridin-2-ilo sustituido.** Los compuestos de este Ejemplo se prepararon mediante el Esquema 3 general, que se establece a continuación.

Esquema 3.



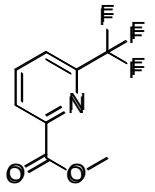
Ejemplo 3, Paso 1: Preparación de éster metílico del ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico (10). A una solución del ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico (48 g, 0.31 mol) en metanol (770 ml) se agregó HCl concentrado (6 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 48 horas, entonces se concentró para retirar los volátiles. El producto bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar éster metílico del ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico como un sólido blanco.



LC-MS: m/z 172.0 $(M+H)^+$.

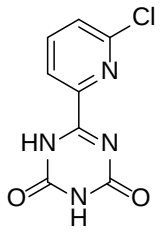
El procedimiento establecido en el ***Ejemplo 3, paso 1*** se usó para producir los siguientes intermedios (10) usando el material de partida adecuado **9**.

Éster metílico del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico.



LC-MS: m/z 206 $(M+H)^+$.

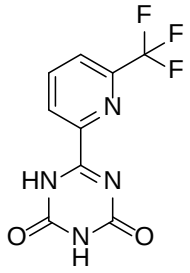
Ejemplo 3, Paso 2: Preparación de 6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diona. A una solución de Na (32 g, 0.16 mol) en etanol (500 mL) se agregó 6-cloropicolinato de metilo (32 g, 0.16 mol) y biuret (5.3 g, 0.052 mol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 hora. Entonces se concentró para proporcionar un residuo que se vertió en agua y se agregó una solución de $NaHCO_3$ saturado para ajustar el pH a 7, el precipitado sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar 6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diona como un sólido blanco.



. LC-MS: m/z 225 $(M+H)^+$.

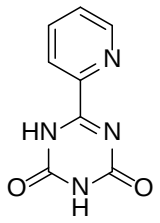
El procedimiento establecido en el ***Ejemplo 3, paso 2*** se usó para producir los siguientes intermedios (11) partiendo de los intermedios adecuados **10**.

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



. LC-MS: m/z 259 $[M+H]^+$.

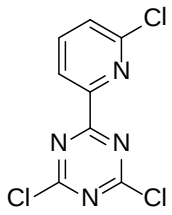
6-piridin-2-il-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona.



^{1}H NMR (DMSO-d4): δ 11.9-12.5 (s, 1H), 11.3-11.6 (s, 1H), 8.7-8.9 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 1H), 8.0-8.2 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 1H).

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

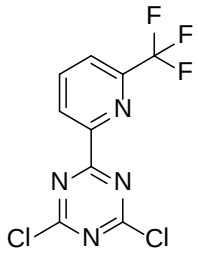
A una solución de 6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (3.0 g, 013 mol) en $POCl_3$ (48 mL) se agregó PCl_5 (23 g, 0.1 mol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 2 horas, entonces se concentró para retirar los volátiles. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar 2,4-dicloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina como un sólido pardo.



. LC-MS: m/z 260.9 $(M+H)^+$.

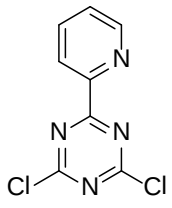
El procedimiento establecido en el ***Ejemplo 3, paso 3*** junto con los intermedios de partida apropiados **11** se usó para producir los siguientes intermedios (12).

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



. LC-MS: m/z 294.9 $(M+H)^+$.

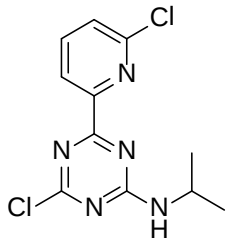
2,4-dicloro-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazina (1.0 g, 80%) como un sólido pardo.



. LC-MS: m/z 227.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3, Paso 4: Preparación de 4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-isopropil-1,3, 5-triazin-2-amina. A una solución de 2,4-dicloro-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina (2.0 g, 0.0077 mol) en THF anhidro (20 mL) se agregó isopropil amina (0.45 g, 0.0077 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y

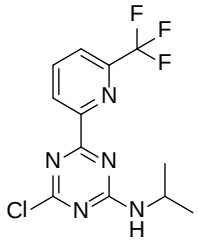
se concentró para proporcionar 4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina el cual se usó directamente en el siguiente paso.



. LC-MS: m/z 221.1 $(M+H)^+$.

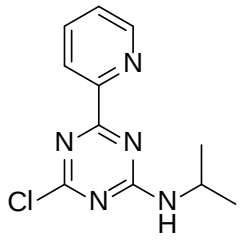
El procedimiento establecido en el Paso 4 usando el intermedio **12** y la amina **6** adecuados se usó para producir los siguientes intermedios (13).

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



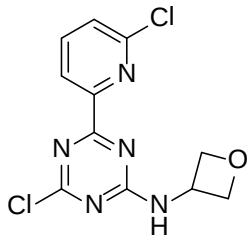
. LC-MS: m/z 318.1 $(M+H)^+$.

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



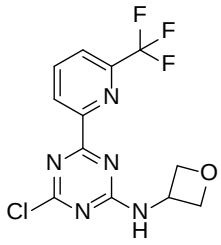
. LC-MS: m/z 249.9 $(M+H)^+$.

4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina, el cual se usó directamente en el siguiente paso.



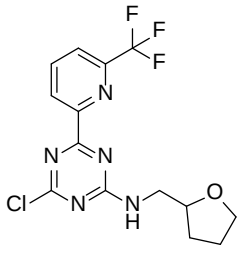
. *LC-MS*: m/z 298.2 $(M+H)^+$.

4-cloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,3,5triazin-2-i]-oxetan-3-il-amina, el cual se usó directamente en el siguiente paso.



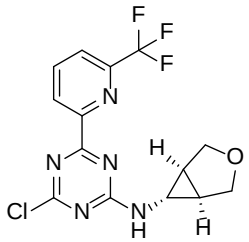
. LC-MS: m/z 332.1 $(M+H)^+$.

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



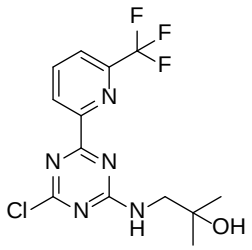
. LC-MS: 360.1 $(M+H)^+$.

[4-cloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-amina, el cual se usó directamente en el siguiente paso.



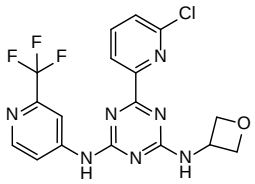
. LC-MS: m/z 358.1 $(M+H)^+$.

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



. LC-MS: 348.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3, Paso 5: Preparación de 6-(6-cloro-piridin-2-il)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina Compuesto 356. A una solución de 4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina (0.23 g, 0.78 mmol) en dioxano anhidro (3 mL) se agregó 2-trifluorometil-piridin-4-ilamina (0.13 g, 0.78 mmol), t-BuONa (0.15 g, 1.56 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0.057 g, 0.078 mmol). La mezcla se agitó a 80 ^oC najo N_2 durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificó mediante un método estándar para proporcionar 6-(6-cloro-piridin-2-il)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina.

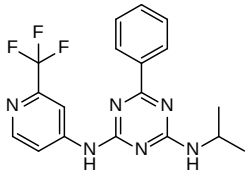


^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.5 (m, 2H), 8.4 (m, 1H), 8.3-8.1 (m, 0.5H), 7.96 (m, 1H), 7.85 (m, 0.6H), 7.6 (m, 1H), 5.1-5.5 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.7(m, 2H). LC-MS: m/z 424.2 $[M+H]^+$.

Los compuestos adicionales de la Fórmula I establecidos a continuación se produjeron de manera similar siguiendo el Esquema 3 utilizando los intermedios y reactivos adecuados.

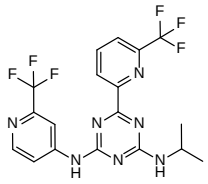
Compuesto 334 –

N^2-isopropil-6-fenil-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



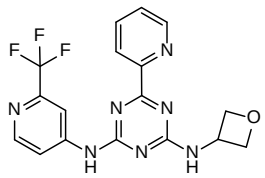
^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.65-8.75 (m, 2H), 8.5 (m, 2H), 8.15-8.3 (m, 0.5H), 8.0 (m, 1H), 7.82 (m, 0.6H), 4.2-4.6 (m, 1H), 1.3 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 375.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 335 - N^2-isopropil-6-(6-(trifluorometil) piridin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triaz in-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.6 (m, 2H), 8.5 (m, 1H), 8.1-8.2 (m, 1H), 7.78 (m, 0.7H), 4.24-4.27 (m, 1H), 1.3 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 444.3 $[M+H]^+$.

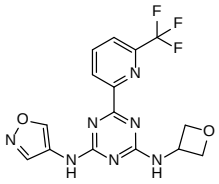
Compuesto 336 - N^2-(oxetan-3-il)-6-(piridin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil) piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.7 (m, 1H), 8.46-8.52 (m, 3H), 7.89-8.23 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 5.15-5.55 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.7 (m, 2H). LC-MS: m/z 390.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 337 –

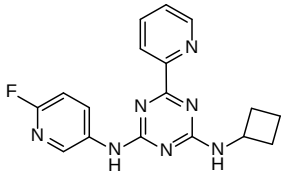
N^2-(isoxazol-4-il)-N^4-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 9.35-9.05 (m, 1H), 8.6-8.7 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 5.2-5.4 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.7-4.8 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 343.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 345 –

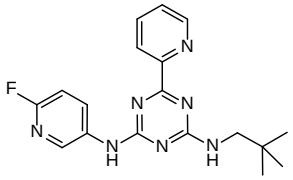
N^2-ciclobutil-N^4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.11 (br.s., 1H), 8.75-8.69 (m, 2H), 8.38-8.32 (m, 2H), 8.26-8.06 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 4.65-4.39 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.09-2.02(m, 2H), 1.70-1.67 (m, 2H). LC-MS: m/z 338.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 363 –

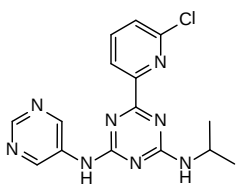
N^2-(6-fluoropiridin-3-il)-N^4-neopentil-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.82 (s., 1H), 8.53-8.41 (m, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.76-4.90 (m, 1H), 3.48-3.31(m, 2H), 1.01 (s, 9H). LC-MS: m/z 354.2 $[M+H]^+$.

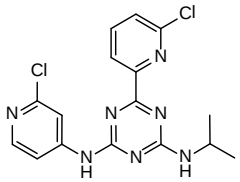
Compuesto 353 –

6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2-isopropil-N^4-(pirimidin-5-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



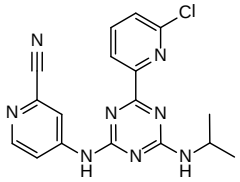
^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 9.37 (m, 1H), 8.8 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 4.2-4.5 (m, 2H), 1.3 (m, 2H). LC-MS: m/z 390.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 354 – 6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2-(2-cloropiridin-4-il)-N^4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



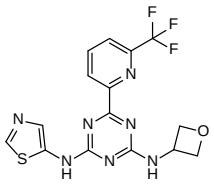
^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.41-8.44 (m, 1H), 8.17-8.22 (m, 2H), 7.96-8.0 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 4.2-4.6 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 376.2 $[M+H]^+$.

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



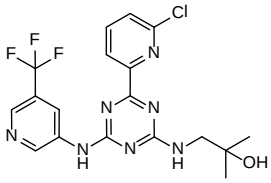
^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.55-8.7 (m, 3H), 8.0 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 4.6-4.25 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 367.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 357 – N^2-(oxetan-3-il)-N^4-(tiazol-5-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



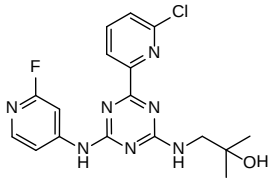
^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 9.19-8.79 (m, 2 H), 8.50-8.40 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 7.93-7.81 (m, 1H), 5.21-5.06 (m, 1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H). LC-MS: m/z 396.1 $[M+H]^+$.

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



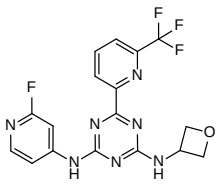
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.98-7.94 (s, 1H), 7.62-7.60 (m., 1H), 3.53 (s, 2H), 1.26 (s., 6H). LC-MS: m/z 440.2 (M+H).

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



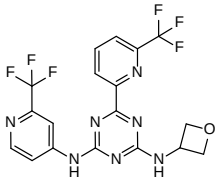
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.37-8.33 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.19 (s., 6H). LC-MS: m/z 390.2 (M+H).

Compuesto 377 – N^2-(2-fluoropiridin-4-il)-N^4-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



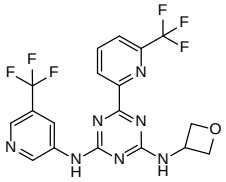
^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.67 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.8-8.05 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 5.15-5.4 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.75(m, 2H). LC-MS: m/z 408 $[M+H]^+$.

Compuesto 378 – N^2-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.7 (m, 1H), 8.6-8.35 (m, 2H), 8.1-8.3 (m, 1.4H), 7.85-8.0 (m, 1.7H), 5.4-5.15 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.75(m, 2H). LC-MS: m/z 458.2 $[M+H]^+$.

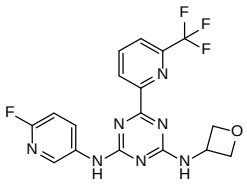
Compuesto 379 – N^2-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.2-10.8 (m, 1H), 9.0-9.4 (m, 2H), 8.5-8.9 (m, 3H), 8.3 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 5.0-5.2 (m, 1H), 4.7(m, 2H), 4.6(m, 2H). LC-MS: m/z 458.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 380 –

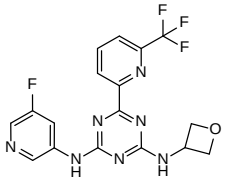
N^2-(6-fluoropiridin-3-il)-N^4-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.5-8.7 (m, 2H), 8.3-8.55 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.0-7.15 (m, 1H), 5.1-5.4 (m, 1H), 5.0(m, 2H), 4.7(m, 2H). LC-MS: m/z 407 $[M+H]^+$.

Compuesto 381 –

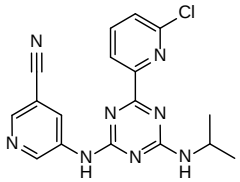
N^2-(5-fluoropiridin-3-il)-N^4-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.6-8.7 (m, 3H), 8.1-8.22 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 5.1-5.4 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.72 (m, 2H). LC-MS: m/z 407 $[M+H]^+$.

Compuesto 382 –

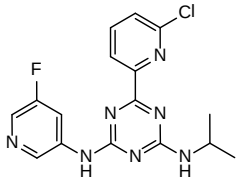
5-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)nicotinonitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.12 (s, 1H), 8.95-8.77 (m, 2H), 8.71-8.67 (m, 1H), 8.56-8.51 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 4.60-4.29 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H) LC-MS: m/z 367.2 $(M+H)^+$.

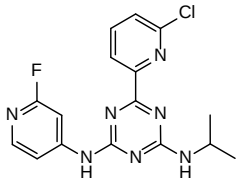
Compuesto 383 –

6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2-(5-fluoropiridin-3-il)-N^4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



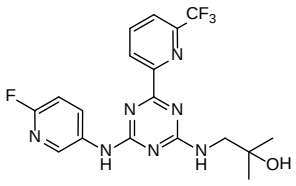
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.88 (s, 1H), 8.52 -8.49 (m, 2H), 8.32-8.30 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 360.1 $[M+H]^+$.

Compuesto 384 – 6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2-(2-fluoropiridin-4-il)-N^4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



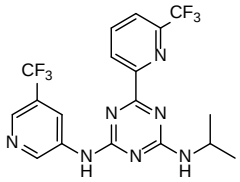
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.45-8.41 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 4.47-4.24 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS: m/z 360.1 $[M+H]^+$.

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



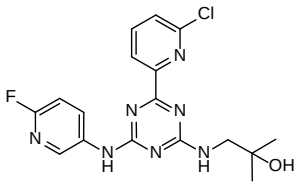
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.63-8.75 (m, 2 H), 8.42-8.56 (m, 1 H), 8.26-8.30 (q, J = 8, 1 H), 8.04-8.06 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.16-7.19 (m, 1 H), 3.60-3.68 (d, J = 32.4 Hz, 2 H), 1.35 (s., 6 H). LC-MS: m/z 424.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 386 – N^2-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N^4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



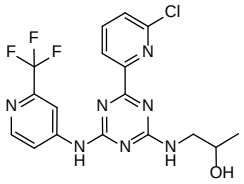
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.04-8.96 (m, 2 H), 8.68-8.64 (m, 1 H), 8.49-8.47 (m,1 H), 8.20-8.16 (m ,1 H), 7.96-7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1 H),4.60-4.20 (m, 1 H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 444.2 $[M+H]^+$.

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



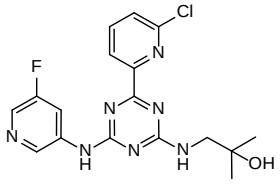
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.58 (s, 1H), 8.42-8.31 (m, 2H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 3.52 (s., 2H), 1.27 (s., 6H). LC-MS: m/z 390.2 (M+H)

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



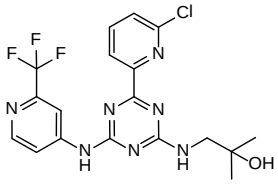
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.46-7.92 (m, 3H), 7.91-7.52 (m, 3H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.52-3.33 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 426.2 (M+H).

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



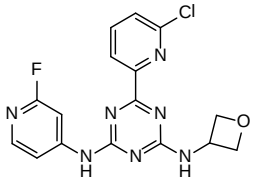
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.72 (s, 1H), 8.63-8.43 (m, 2H), 8.16-8.16 (m, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 1.30 (s, 6H). LC-MS: m/z 390.2 (M+H).

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



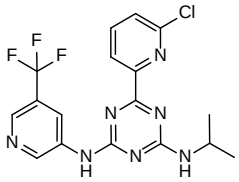
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.62-8.17 (m, 3H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.28 (s, 6H). LC-MS: m/z 440.3 (M+H).

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



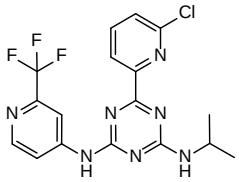
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.6-10.8 (m, 2H), 8.8-9.2 (m, 1H), 8.3-8.5 (m, 1H), 7.9-8.2 (m, 2.4H), 7.6-7.8 (m, 2.5H), 5.0-5.2 (m, 1H), 4.75(m, 2H), 4.6(m, 2H). LC-MS: m/z 373 $[M+H]^+$.

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



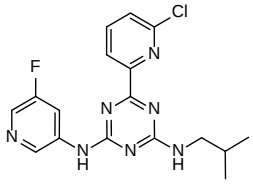
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.15-8.70 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 4.50-4.18 (m, 1H), 1.30 (d, J = 8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 410.2 $[M+H]^+$.

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



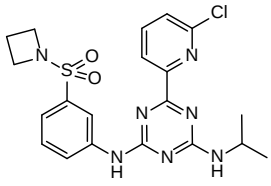
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.86-8.67 (br.s, 1H), 8.48-8.42 (m, 2H), 8.23-7.61 (m, 3H), 4.53-4.13 (m, 1H), 1.32 (s, 6H). LCMS: m/z 410.2 $[M+H]^+$.

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



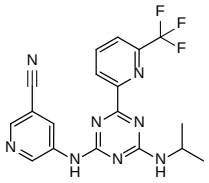
1H NMR (METANOL-d_4) δ 8.67-8.41 (m, 3H), 8.13-8.10 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.96-7.62 (m, 1H), 3.42-3.31 (m., 2H), 2.04-2.01 (m., 1H), 1.00 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 374.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 400 – N^2-(3-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil)-6-(6-cloropiridin-2-il)-N^4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



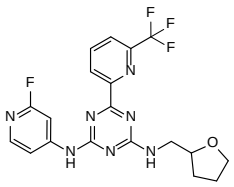
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.93 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.82-3.78 (m., 4H),2.1-2.06 (m., 2H), 1.32-1.30 (d, J = 8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 459.9 $[M+H]^+$.

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



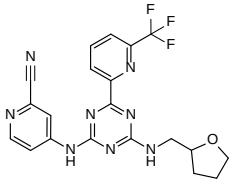
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.96-8.84 (m, 2 H), 8.59-8.54 (m, 1 H), 8.42-8.397 (m,1 H), 8.11-8.07(m ,1 H), 7.87-7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H),4.47-4.12 (m, 1 H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 401.2 $[M+H]^+$.

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



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.69 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.22 (t, J = 8.0 Hz,, 1 H), 8.04-7.98 (m,2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.53 (dd, J = 10.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1 H), 3.99-3.96 (m, 1 H), 3.83-3.78 (m, 1 H), 3.70-3.63 (m, 2 H), 2.12-2.08 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 1H). LC-MS: m/z 436.2 $[M+H]^+$.

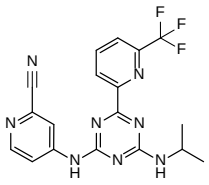
Compuesto 403 – 4-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)-6-(6-(trifluoro metil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ : 8.68 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 16.8 Hz,, 1 H), 8.46 (dd, J = 14.0 Hz, 5.8 Hz, 2 H), 8.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 1 H), 3.99-3.93 (m, 1 H), 3.84-3.78 (m, 1 H), 3.69-3.62 (m, 2 H), 2.13-2.09 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 1H). LC-MS: m/z 443.3 $[M+H]^+$.

Compuesto 404 –

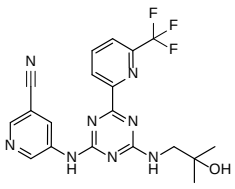
4-(4-(isopropilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.72-8.65 (m, 1H), 8.59 (s, 1 H), 8.48 (dd, J = 10.4 Hz, 6.0 Hz, 1 H), 8.22 (t , J = 7.8 Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H),4.49-4.25 (m, 1 H), 1.31 (d, J =7.6 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 401.2 $[M+H]^+$.

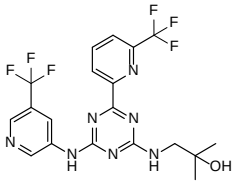
Compuesto 405 –

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



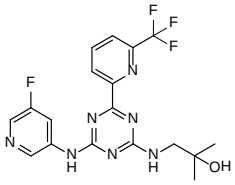
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.03-9.12 (m, 1 H), 8.70-8.78 (m, 3 H), 8.37-8.45 (m, 1 H), 8.18-8.25 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.62 (s, 2 H), 1.35 (s, 6 H). LC-MS: m/z 431.1 $[M+H]^+$.

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



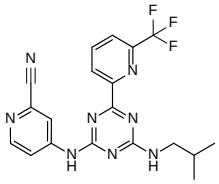
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.00-9.18 (m, 2 H), 8.69-8.71 (m, 1 H), 8.51-8.54 (m, 1 H), 8.20-8.22 (m, 1 H), 7.98-8.00 (m, 1 H), 3.57-3.65 (d, J = 30.8 Hz, 2 H), 1.30 (s, 6 H). LC-MS: m/z 474.2 $[M+H]^+$.

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



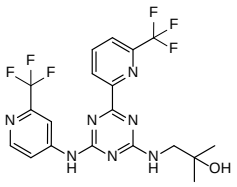
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.92 (s, 1 H), 8.81-8.83 (m, 1 H),8.53-8.58 (m, 3 H), 8.26-8.28 (m, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 1.35 (s, 6 H). LC-MS: m/z 424.2 $[M+H]^+$.

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



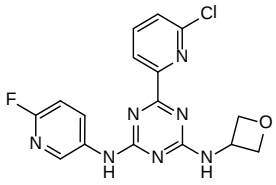
^{1}H NMR (DMSO-d_4) δ 10.7 (s, 1 H), 8.52-8.70 (m, 4 H), 8.30-8.34 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1 H), 7.93-8.05 (m, 1 H), 3.21-3.24 (q, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.95-2.00 (m, 1 H), 0.96-0.98 (q, J = 3.6 Hz, 6H). LCMS: m/z 415.3 $[M+H]^+$.

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



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.62-8.68 (m, 2 H), 847-8.50 (m, 1 H), 8.18-8.21 (m, 1 H), 7.96-7.98 (m, 1 H), 7.82-7.84 (m, 1 H), 3.56-3.63 (d, J = 28 Hz, 2 H), 1.30 (s, 6 H). LC-MS: m/z 474.3 $[M+H]^+$.

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

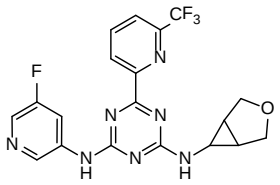


1H NMR (METANOL-d_4) δ 8.50-8.31 (m, 3H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.02-4.90 (m., 1H), 4.88-4.84 (m., 2H), 4.61-4.59 (m, 2H).

LC-MS: m/z 374.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 411 –

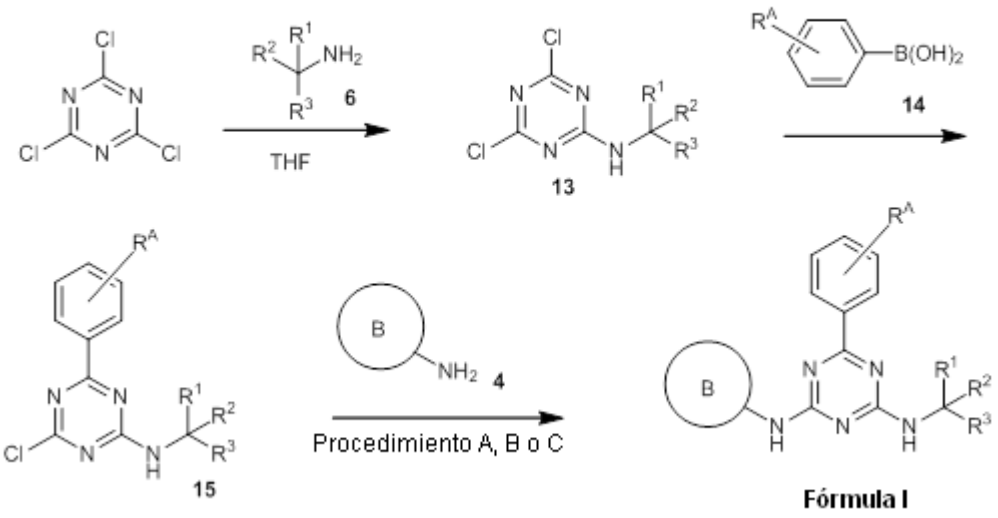
N^2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-N^4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



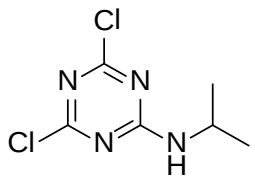
1H NMR (DMSO-d_6) δ 10.04-10.06 (m, 1H), 8.69-8.91 (m, 1H), 8.47-8.58 (m, 2H), 8.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19-8.24 (m., 1H), 8.10-8.12 (m, 1H), 3.98 (d., J = 8.0 Hz, 2H), 3.69 (d., J = 8.0 Hz, 2H), 2.57-2.61 (m, 1H), 1.97 (s, 2 H). LC-MS: m/z 434.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4 Error! No bookmark name given. **Preparación de compuestos de Fórmula I donde el anillo A es fenilo sustituido.** Los compuestos de este Ejemplo se prepararon mediante el Esquema 4 general, que se establece a continuación.

Esquema 4



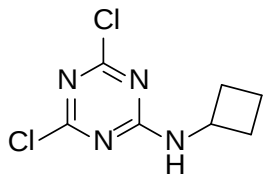
Ejemplo 4, Paso 1: Preparación de 4,6-dicloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina. A una solución de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (4.0 g, 0.0217 mol) en THF (25 mL) se le agregó isopropil amina (1.27 g, 0.0217 mmol) a 0 ^{o}C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se ajustó a pH 7 con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con acetato de etilo (100 mL*2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 concentrado y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4,6-dicloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina como un aceite incoloro.



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.24-1.27 (m, 6H), 4.21-4.26 (m, 1H), 5.68 (br s, 1H).

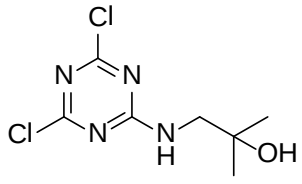
Los siguientes intermedios (13) se prepararon siguiendo el procedimiento del Paso 1 usando la amina adecuada **6**.

4,6-dicloro-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina, el cual se usó directamente en el siguiente paso.



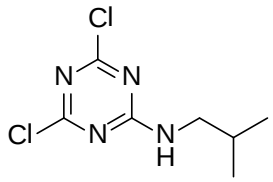
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.71-1.83 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.37-2.46 (m, 2H), 4.46-4.56 (m, 1H), 6.04 (br, 1H).

1-(4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-2-metil-propan-2-ol, el cual se usó directamente en el siguiente paso.



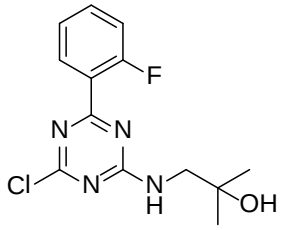
LCMS: m/z 237.0 $(M+H)^+$.

4,6-dicloro-N-isobutil-1,3,5-triazin-2-amina, el cual se usó directamente en el siguiente paso.



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.85 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 1.75-1.94 (m, 1 H), 3.30-3.33 (m, 2H), 6.29 (br, 1H).

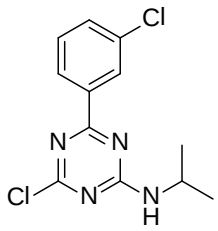
Ejemplo 4, Paso 2: Preparación de 1-[4-cloro-6-(2-fluoro-fenil)-[1,3,5] triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol. A una mezcla de 4,6-dicloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina (1.0 g, 4.83 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0.671 g, 0.00483 mol) y Cs_2CO_3 (3.15 g, 0.00966 mol) en dioxano/agua (12 mL/2.4 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.56 g, 483 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 ^oC durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de SiO_2 para proporcionar 1-[4-cloro-6-(2-fluorofenil)-[1,3,5] triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol como un sólido blanco.



LCMS: m/z 297.1 $(M+H)^+$.

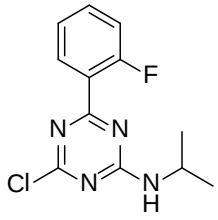
Los intermedios adicionales **15** se prepararon mediante el método del ***Ejemplo 4, paso 2*** usando el ácido borónico adecuado **14** y el intermedio de partida adecuado **13**.

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



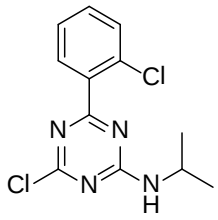
LCMS: m/z 282.9 $(M+H)^+$.

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



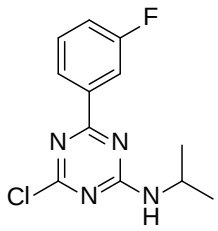
LCMS: m/z 266.8 $(M+H)^+$.

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



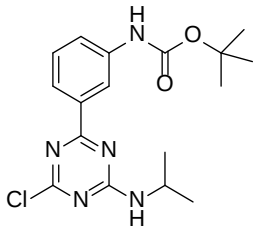
LCMS: m/z 282.8 $(M+H)^+$.

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



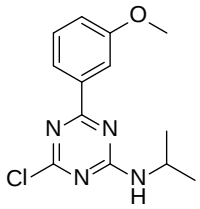
LCMS: m/z 266.9 $(M+H)^+$.

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



LCMS: m/z 364.2 $(M+H)^+$.

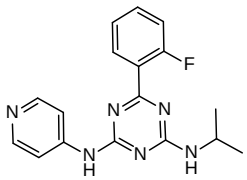
[4-cloro-6-(3-metoxi-fenil)-[1,3,5]triazin-2-il]-isopropil-amina



LCMS: m/z 279.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 4, Paso 3 (Procedimiento A): Preparación del Compuesto 227 - 6-(2-fluorofenil)-N^2-isopropil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina.

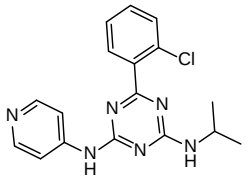
Una mezcla de 4-cloro-6-(2-fluorofenil)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina (290 mg, 1.1 mmol), piridin-4-amina (103 mg, 1.1 mmol), CsF (554 mg, 2.2 mmol) y DIPEA (0.425 g, 3.3 mmol) en DMSO (4 mL) se calentó hasta 80 ^oC durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante un método estándar para proporcionar 6-(2-fluorofenil)-N^2-isopropil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5- triazin-2,4-diamina.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.32 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 6H). LC-MS: m/z 325.0 $[M+H]^+$.

El siguiente compuesto también se preparó usando el procedimiento del Paso 3 y la amina adecuada **4**.

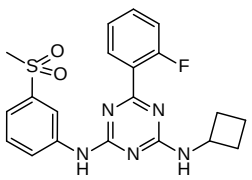
Compuesto 226 - 6-(2-clorofenil)-N^2-isopropil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.31 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 3H), 4.31-4.26 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 6H). LC-MS: m/z 341.0 $[M+H]^+$.

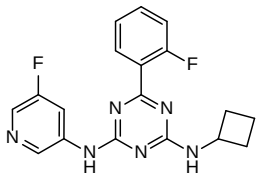
Ejemplo 4, Paso 3 (Procedimiento B): Compuesto 317 – N^2-ciclobutil-6-(2-fluorofenil)-N^4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Una mezcla de [4-cloro-6-(2-fluoro-fenil)-[1,3,5] triazin-2-il]-ciclobutil-amina (150 mg, 0.538 mmol) y 3-metanosulfonil-fenilamina (111 mg, 0.648 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agitó a 80 ^{o}C durante 8 horas. TLC (éter de petróleo / acetato de etilo 10/1) indicó que la reacción estaba completa y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar N-ciclobutil-6-(2-fluoro-fenil)-N'-(3-metano -sulfonilfenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina en bruto, el cual se purificó mediante un método estándar para proporcionar N-ciclobutil-6-(2-fluoro-fenil)-N'-(3-metanosulfonilfenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina pura.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 9.00-8.61 (m, 1H), 8.16-7.76 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.30-7.18 (m, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H). LC-MS: m/z 414.3 $[M+H]^+$.

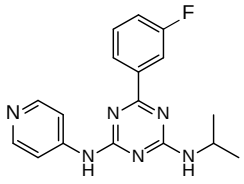
Ejemplo 4, Paso 3 (Procedimiento C). Síntesis del Compuesto 318 - N-ciclobutil-6-(2-fluoro-fenil)-N'-(5-fluoro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina. Una mezcla de [4-cloro-6-(2-fluoro-fenil)-[1,3,5]triazin-2-il]-ciclobutil-amina (300 mg, 1.08 mmol), 5-fluoro-piridin-3-ilamina (145 mg, 1.29 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (80 mg, 0.11 mmol) y t-BuONa (208 mg, 2.17 mmol) en dioxano (15 mL) se agitó a 80 ^oC bajo N_2 durante 2 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua. Se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante un método estándar para obtener N-ciclobutil-6-(2-fluoro-fenil)-N'-(5-fluoro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.73-8.44 (m, 2H), 8.08 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 7.53 (br.s., 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 4.58-4.51 (m, 1H), 2.42 (br.s., 2H), 2.09 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.80 (br.s., 2H). LC-MS: m/z 355.2 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Ejemplo 4, paso 3 (Procedimiento C) utilizando el intermedio adecuado **15** y la amina adecuada **4**.

Compuesto 184 – 6-(3-fluorofenil)-N^2-isopropil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

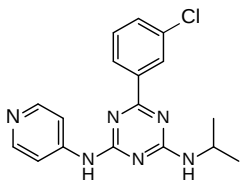


^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.35-8.31 (m, 2H), 8.26-8.20 (m, 1H), 8.10 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.55-7.47

(m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 4.43-4.24 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LC-MS: m/z 325.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 185 –

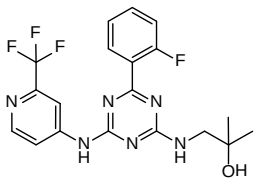
6-(3-clorofenil)-N^2-isopropil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.38-8.30 (m, 4H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 2H), 4.41-4.23 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 6H). LC-MS: m/z 340.9 $[M+H]^+$.

Compuesto 319 –

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

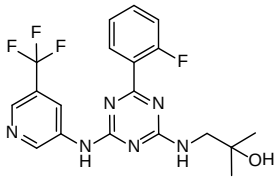


^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.65 (s, 1H), 8.49-8.38 (m, 1H), 8.19-7.85 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H),

3.58-3.56 (m, 2H), 1.29-1.27 (m, 6H). LC-MS: m/z 423.3 $[M+H]^+$.

Compuesto 392 –

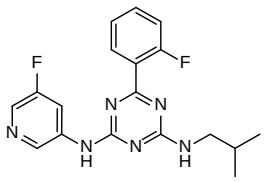
1-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.8-9.1 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 1.25(m, 6H). LC-MS: m/z 428.3 $[M+H]^+$.

Compuesto 320 –

6-(2-fluorofenil)-N^2-(5-fluoropiridin-3-il)-N^4-isobutil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

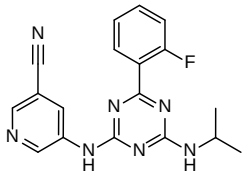


^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.64-8.48 (m, 2H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.6, 1H), 7.29 (t, J = 11.0,

1H), 3.32 (br.s., 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 6H) LC-MS: m/z 357.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 321 –

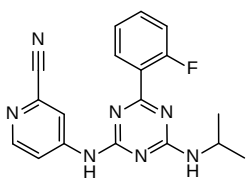
5-(4-(2-fluorofenil)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)nicotinonitrilo



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.25-10.14 (m, 1H), 9.14 (t, J = 2.40, 1H), 8.89-8.79 (m, 1H), 8.62-8.61 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 6H). LC-MS: m/z 350.2 $[M+H]^+$.

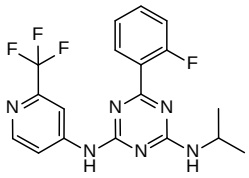
Compuesto 369 –

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



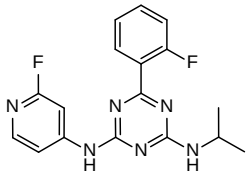
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.61-8.59 (m, 1H), 8.48-8.44 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.32-7.23 (m., 2H), 4.29-4.27 (m., 2H), 3.05 (s., 1H), 1.16 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 350.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 370 – 6-(2-fluorofenil)-N^2-isopropil-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



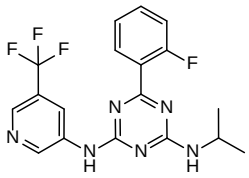
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.65-8.64 (m, 2H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.90-7.89 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.45-7.35 (m., 2H), 4.38-4.35 (m., 1H), 1.39 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 393.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 371 – 6-(2-fluorofenil)-N^2-(2-fluoropiridin-4-il)-N^4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



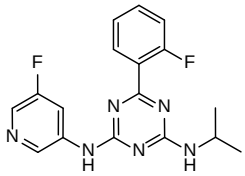
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.20-8.15 (m, 2H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 4.37-4.35 (m., 1H), 1.37 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 342.9 $[M+H]^+$.

Compuesto 372 – 6-(2-fluorofenil)-N^2-isopropil-N^4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



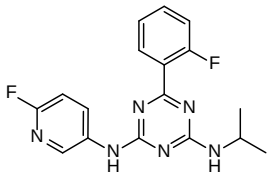
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.31-8.77 (m, 3H), 8.21 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.47-7.41 (m., 2H), 4.33-4.32 (m, 1H), 1.37 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 393.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 374 – 6-(2-fluorofenil)-N^2-(5-fluoropiridin-3-il)-N^4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



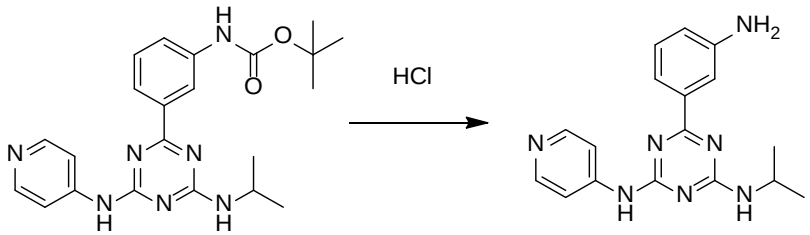
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.69-8.61 (m, 2H), 8.12-8.05 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.31-7.21 (m., 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 1.31 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 343.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 387 – 6-(2-fluorofenil)-N^2-(6-fluoropiridin-3-il)-N^4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



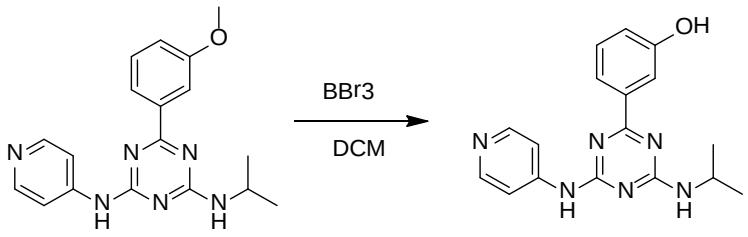
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.61-8.57 (m, 1H), 8.42-8.37 (m, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.55-7.51 (m., 1H), 7.30-7.05 (m, 3H), 4.26-4.23 (m, 1H), 1.29 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 342.9 $[M+H]^+$.

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



A una mezcla de 1-[4-(3-N-(BOC-amino) fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2- ilamino]-2-metil-propan-2-ol (100.2 mg, 0.24 mmol) en acetato de etilo (1 mL) se agregó HCl/acetato de etilo (4 mL) a 0 ^{o}C bajo N_2. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo que fue purificado mediante un método estándar para proporcionar 1-[4-(3-amino-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol. ^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.44-8.40 (m, 2H), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.83-7.72 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.45-4.26 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 322.2 $[M+H]^{+}$.

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

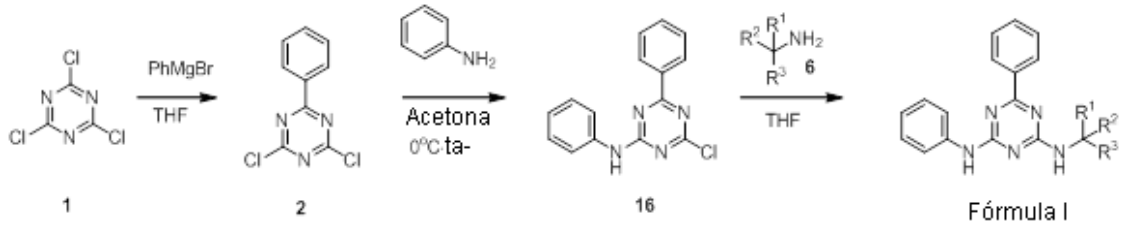


A una mezcla de N-isopropil-6-(3-metoxi-fenil)-N'-piridin-4-il-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (200 mg, 0.6 mmol) en DCM (10 mL) se agregó BBr_3 (60 mg, 0.6 mol) a -78 ^oC bajo N_2. La mezcla se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 90 min antes de verterla en agua (2 mL). Después de agitar durante 20 min. se agregó $NaHCO_3$ a la mezcla para ajustar el pH a 7 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta proporcionar un residuo, el cual se purificó mediante un método estándar para proporcionar 3-[4-isopropilamino-6-(piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenol.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 11.12-11.05 (m, 1H), 9.72 (br.s., 1H), 8.67-8.60 (m, 2H), 8.38-8.31 (m, 2H), 8.15-8.00 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.433-4.17 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 6H). LC-MS: m/z 323.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo Error! No bookmark name given. **Preparación de los Compuestos de Fórmula I donde el anillo A y el anillo B son fenilo.** Los compuestos de este Ejemplo se prepararon mediante el Esquema 5 general, que se establece a continuación.

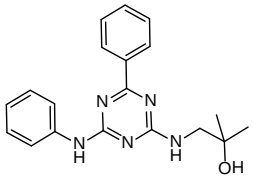
Esquema 5



Ejemplo 5, paso 2: Preparación de 4-cloro-N,6-difenil-1,3,5-triazin-2-amina. A una solución de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina (1 g, 4.4 mol) en acetona (10 mL) se agregó por goteo una solución de anilina (0.41 g, 4.4 mol) en acetona (2 mL) a 0 °C a través de una jeringa bajo N_2. Luego de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C bajo N_2 durante 4 hrs. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 7 con $NaHCO_3$ saturado. La torta se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar 4-cloro-N,6-difenil-1,3,5-triazin-2-amina como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CDCl3) δ: 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 3H), 5.57-5.49 (m, 1H), 4.42-4.24 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 6H).

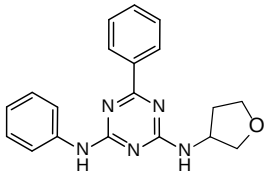
Ejemplo paso 3: Preparación de 2,6-difenil-N^4-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina tetrahidrofuran-3-amina. ***Compuesto 203 -*** A una solución de (4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-fenil-amina (150 mg, 0.532 mmol) en THF anhidro (5 mL) se le agregó una solución de 1-amino-2-metil-propan-2-ol (71 mg, 0.796 mmol) en THF (2 mL) a través de una jeringa a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y purificó mediante un método estándar para proporcionar 2-metil-1-(4-fenil-6-fenilamino-[1,3,5] triazin-2-il- amino)-propan-2-ol.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.35 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.31 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 2H), 1.26 (s, 6H). LC-MS: m/z 336.2 $[M+H]^+$.

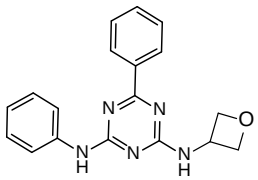
Otros compuestos se produjeron siguiendo el Ejemplo 5, paso 3 y usando la amina adecuada **6**.

Compuesto 174 - N^2,6-difenil-N^4-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.39 (br.s., 1H), 8.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (br.s., 2H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (br.s., 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H). LC-MS: m/z 333.9 $[M+H]^+$.

Compuesto 175 – N^2-(oxetan-3-il)-N^4,6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

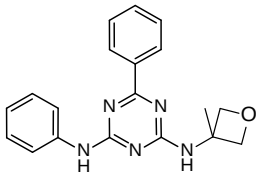


^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.71 (br.s., 2H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.30 (br.s., 2H), 7.02 (t, J = 7.2

Hz, 1H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.93 (br.s., 2H), 4.69 (br.s., 2H). LC-MS: m/z 320.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 176 –

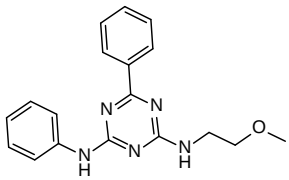
N^2-(3-metiloxetan-3-il)-N^4,6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.70 (br, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (br.s., 1H), 4.88 (br.s., 2H), 4.52 4.88 (br.s., 2H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: m/z 334.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 225 –

N^2-(2-metoxietil)-N^4,6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

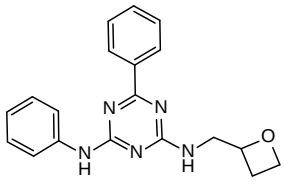


^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.42-8.34 (m, 2H), 7.75 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04

(t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.7-3.58 (m, 4H), 3.41 (s, 3H). LC-MS: m/z 322.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 237 –

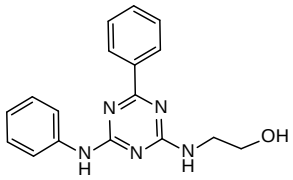
N^2-(oxetan-2-ilmetil)-N^4,6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.40-8.33 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.1-5.04 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 2H), 3.89-3.68 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H). LC-MS: m/z 333.9 $[M+H]^+$.

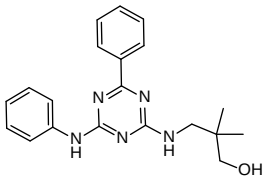
Compuesto 238 –

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



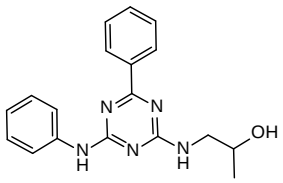
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.39-8.31 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.65-3.59 (m, 2H). LC-MS: m/z 308.0 $[M+H]^+$.

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



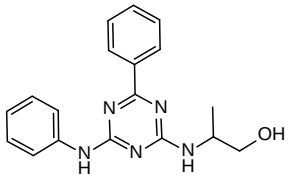
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.35-8.29 (m, 2H), 7.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.32 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06-7.01 (m, 1H), 3.39 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 0.94 (s, 6H). LC-MS: m/z 350.1 $[M+H]^+$.

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



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.39-8.32 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.56-3.33 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 321.9 $[M+H]^+$.

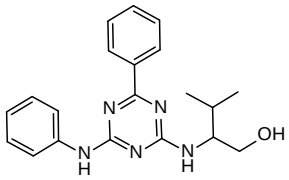
Compuesto 241 – 2-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-1-ol



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.39-8.32 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LC-MS: m/z 322.0 $[M+H]^+$.

Compuesto 242 –

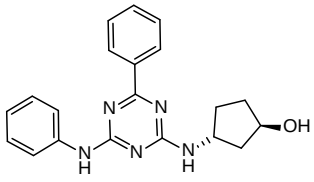
3-metil-2-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)butan-1-ol



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.41-8.33 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.25-4.05 (m, 1H), 3.73 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 3H). LC-MS: m/z 350.1 $[M+H]^+$.

Compuesto 267 –

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

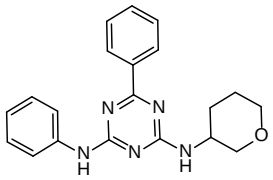


^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.42-8.32 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H),

2.10-2.03 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 2H). LC-MS: m/z 348.1 $[M+H]^+$.

Compuesto 268 –

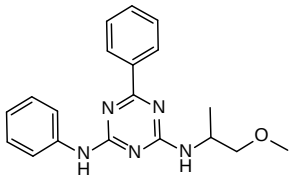
N^2,6-difenil-N^4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.43-8.36 (m, 2H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.26-4.05 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.87-1.66 (m, 3H). **LC**-MS: m/z 348.1 $(M+H)^+$.

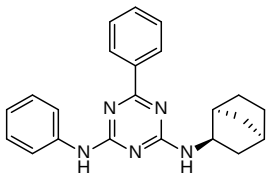
Compuesto 269 –

N^2-(1-metoxipropan-2-il)-N^4,6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.41-8.35 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54-4.37 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LC-MS: m/z 336.1 $[M+H]^+$.

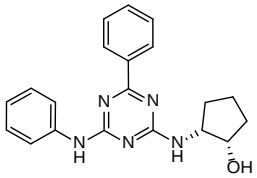
Compuesto 296 – N^2-((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-N^4,6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.60-9.47 (m, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.80-7.61 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.65-1.1 (m, 8H). LC-MS: m/z 358.1 $[M+H]^+$.

Compuesto 352 –

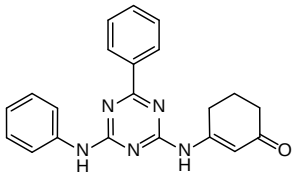
(1S,2R)-2-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclopentanol



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.42-8.32 (m, 2H), 7.77 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42-4.23 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 3H). LC-MS: m/z 348.2 $[M+H]^+$.

Compuesto 362 –

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

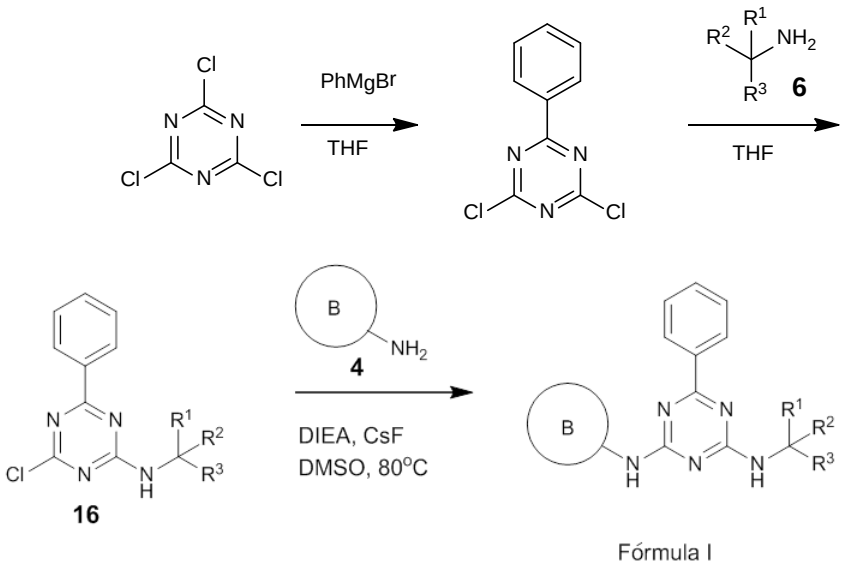


^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (br.s., 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.39 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (br.s., 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 6.2 Hz,

2H), 2.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H). LC-MS: m/z 358.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo Error! No bookmark name given. **Preparación compuestos adicionales de Fórmula I donde el anillo A es fenilo.** Los compuestos de este Ejemplo se prepararon mediante el Esquema 6 general, que se establece a continuación.

Esquema 6.



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

A una solución de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina (500 mg, 2.212 mmol) en THF anhidro (4 mL) se le agregó gota

a gota una solución de terc-butilamina (194.1 mg, 2.654 mol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente mediante jeringa bajo N_2. Luego de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 2 hrs. La reacción se inactivó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró para proporcionar terc-butil-(4-cloro-6-fenil-[1, 3, y 5] triazin-2-il)-amina como un sólido blanco, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

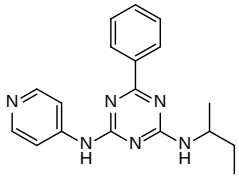
Otras aminas **6** también se emplearon usando el procedimiento estándar que se describe anteriormente para dar los intermedios deseados y también se usaron en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 6, paso 3: Preparación del Compuesto 227 - 6-(2-fluorofenil)-N^2-isopropil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina. Una mezcla de terc-butil-(4-cloro-6-fenil-[1, 3, y 5] triazin-2-il)-amina (186.1 mg, 0.71 mmol), piridin-4- amina (80 mg, 0.85 mmol), CsF (107.85 mg, 0.71 mmol) y DIEA (275.30 mg, 2.13 mmol) en DMSO (4 mL) se calentó hasta 80 ^oC durante 2 horas. La mezcla se filtró y purificó mediante un método estándar para dar 6-(2-fluorofenil)- N^2-isopropil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazi

n-2,4-diamina. Este compuesto también se produjo por el Paso 3, procedimiento A del Ejemplo 4.

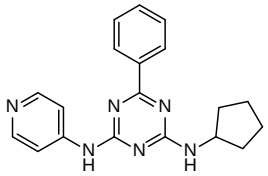
Los compuestos adicionales de un aspecto de la invención se producen de acuerdo con el Esquema 6 y los métodos que se establecen en este ejemplo usando la amina apropiada **6** y la amina apropiada **4**.

Compuesto 186 - N^2-sec-butil-6-fenil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



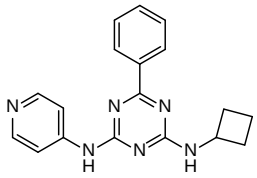
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.44-8.33 (m, 4H), 7.92 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.14 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.14 Hz, 2H), 4.30-4.09 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.56 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.29 Hz, 3H). LC-MS: m/z 321.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 287 - N^2-ciclopentil-6-fenil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



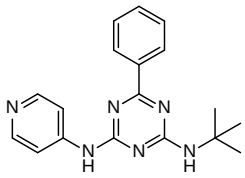
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.43-8.37 (m, 4H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 4.52-4.36 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 6H). LC-MS: m/z 333.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 188 - N^2-ciclobutil-6-fenil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



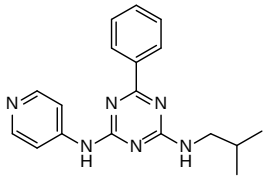
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.50-8.30 (m, 4H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 2H). LC-MS: m/z 319.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 189 - N^2-tercbutil-6-fenil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



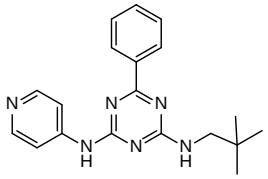
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.50-8.30 (m, 4H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 1.56 (m, 9H). LC-MS: m/z 321.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 190 - N^2-isobutil-6-fenil-N^4- (piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



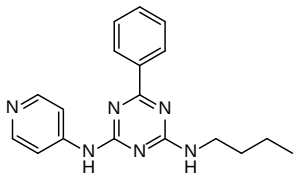
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.35-8.21 (m, 4H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 3H), 3.30 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 321.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 191 - N^2-neopentil-6-fenil-N^4- (piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



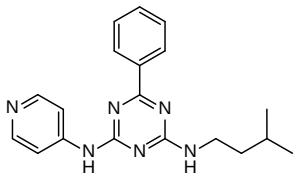
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.57-8.52 (m, 1H), 8.43-8.28 (m, 4H), 7.60-7.37 (m, 3H), 3.36 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 0.94 (d, J = 9.6 Hz, 9H). LC-MS: m/z 335.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 211 - N^2-butil-6-fenil-N^4- (piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



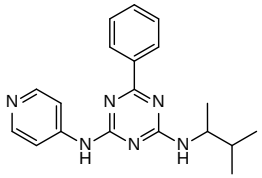
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.37-8.25 (m, 4H), 7.84 (d, J = 6.41 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.12 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.12 Hz, 2H), 3.50-3.41 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.23 Hz, 3H). LC-MS: m/z 321.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 212 - N^2-isopentil-6-fenil-N^4- (piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



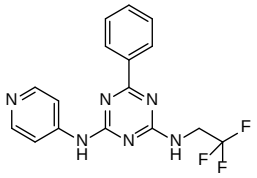
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.30-8.18 (m, 4H), 7.77 (d, J = 5.98 Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 3.45-3.36 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.52 Hz, 3H). LC-MS: m/z 335.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 213 - N^2-(3-metilbutan-2-il)-6-fenil-N^4- (piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



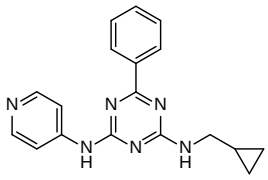
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.33-8.23 (m, 4H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.03 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.03 Hz, 2H), 4.14-3.97 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.69 Hz, 3H), 0.94-0.90 (m, 6H). LC-MS: m/z 335.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 215 - 6-fenil-N^2-(piridin-4-il)-N^4- (2,2,2-trifluoroetil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



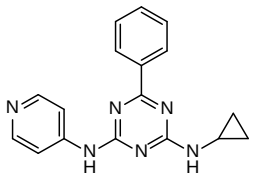
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.44 (m, 2H), 8.36 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 4.35-4.20 (m, 2H). LC-MS: m/z 346.9 $(M+H)^+$.

Compuesto 216 - N^2-(ciclopropilmetil)-6-fenil-N^4- (piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



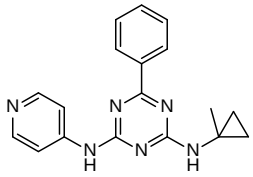
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.43-8.32 (m, 4H), 7.91 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.21 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.21 Hz, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.54 (m, 2H), 0.32 (m, 2H). LC-MS: m/z 319.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 217 - N^2-ciclopropil-6-fenil-N^4- (piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



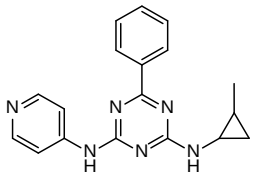
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.46-8.33 (m, 4H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 2.88-2.99 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.64 (m, 2H). LC-MS: m/z 305.0 $(M+H)^+$.

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



^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.51-8.33 (m, 4H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 0.91-0.77 (m, 4H). LC-MS: m/z 319.0 $(M+H)^+$.

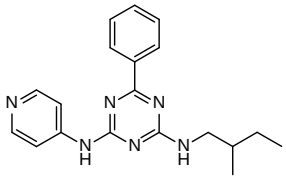
Compuesto 219 - N^2-(2-metilciclopropil)-6-fenil-N^4- (piridin-4-il)-1,3,5 -triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.57-8.40 (m, 4H), 7.98-8.09 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.23 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.23 Hz, 2H), 2.66

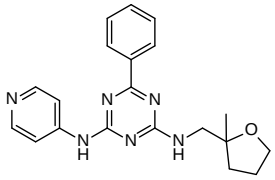
(m, 1H), 1.29 (d, J = 5.43 Hz, 3H), 1.05 (m, 1H), 0.91 (m, 1H), 0.70 (m, 1H). LC-MS: m/z 319.2 $(M+H)^+$.

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



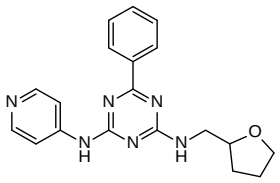
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.47 (m, 2H), 8.39 (d, J = 5.80 Hz, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.59 (t, J = 6.44 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 3.58-3.29 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.06-1.02 (m, 6H). LC-MS: m/z 335.2 $(M+H)^+$.

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



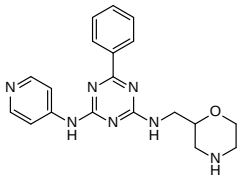
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.51-8.41 (m, 4H), 7.99 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.22 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.22 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 2H), 2.10 - 1.80 (m, 4H), 1.36 (s, 3H). LC-MS: m/z 363.1 $(M+H)^+$.

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



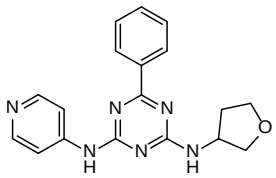
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.53-8.42 (m, 4H), 8.02 (m, 2H), 7.62 (t, J = 7.21 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.21 Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (q, J = 7.23 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.17-1.83 (m, 4H). LC-MS: m/z 349.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 234 - N^2-(morfolin-2-ilmetil)-6-fenil-N^4- (piridin-4-il)-1,3,5 -triazin-2,4-diamina



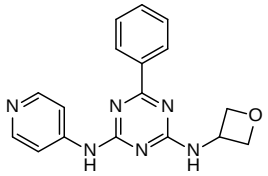
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39-8.32 (m, 3H), 7.89 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H). LC-MS: m/z 364.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 235 - 6-fenil-N^2-(piridin-4-il)-N^4- (tetrahidrofuran-3-il)-1,3 ,5-triazin-2,4-diamina



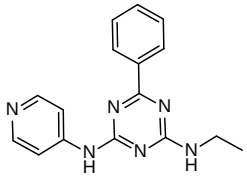
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.8-10.0 (m, 1H), 8.1-8.4 (m, 4H), 7.9-8.1 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 3H), 4.3-4.6 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.7-3.75 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 2.0-2.15 (m, 1H), δ1.75-1.85 (m, 1H). LC-MS: m/z 335.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 236 - N^2-(oxetan-3-il)-6-fenil-N^4- (piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



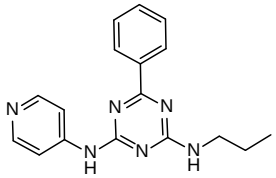
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.3-8.5 (m, 4H), 7.8-8.0 (m, 2H), 7.45-7.6 (m, 3H), 5.15-5.4 (m, 1H), 5.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H). LC-MS: m/z 320.9 $(M+H)^+$.

Compuesto 248 - N^2-etil-6-fenil-N^4-(piridin-4-il) -1,3,5-triazin-2,4-diamina



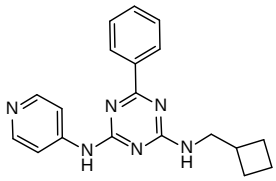
^{1}H NMR (CDCl3) δ: 8.50 (m, 2H), 8.43-8.32 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.20-7.08 (m, 1H), 5.45-5.29 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.25 Hz, 3H). LC-MS: m/z 292.9 $(M+H)^+$.

Compuesto 249 - 6-fenil-N^2-propil-N^4- (piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.46-8.35 (m, 4H), 7.96 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.25 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.25 Hz, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.35 Hz, 3H). LC-MS: m/z 307.0 $(M+H)^+$.

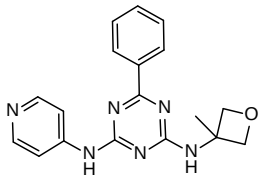
Compuesto 250 - N^2-(ciclobutilmetil)-6-fenil-N^4-(piridin-4-il) -1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.29-8.48 (m, 4H), 7.88-7.95 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 3H), 3.48-3.61 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 1H),

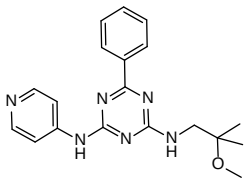
2.08-2.18 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 4H). LC-MS: m/z 332.4 $(M+H)^+$.

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



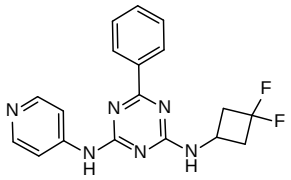
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.3-8.5 (m, 4H), 7.8-8.0 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 4.96 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H). LC-MS: m/z 334.9 $(M+H)^+$.

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



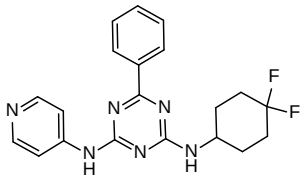
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.30-8.49 (m, 4H), 7.88-7.98 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). LC-MS: m/z 350.43 $(M+H)^+$.

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



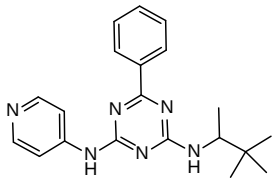
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.27-8.18 (m, 4H), 7.73 (m, 2H), 7.37 (t, J = 6.92 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 6.92 Hz, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.53 (m, 2H). LC-MS: m/z 354.9 $(M+H)^+$.

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



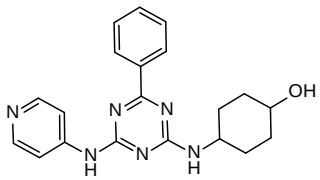
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.47-8.35 (m, 4H), 7.93 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.19 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.19 Hz, 2H), 4.28-4.12 (m, 1H), 1.76 - 2.18 (m, 8H). LC-MS: m/z 383.1 $(M+H)^+$.

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



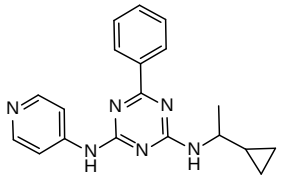
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.33-8.42 (m, 4H), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H). LC-MS: m/z 349.1 $(M+H)^+$.

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



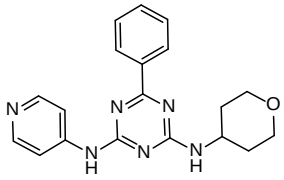
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.56-8.30 (m, 4H), 7.90 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.53-7.44 (m, 3H), 3.85-4.1 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.46-1.35 (m, 4H). LC-MS: m/z 363.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 257 - N^2-(1-ciclopropiletil)-6-fenil-N^4- (piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



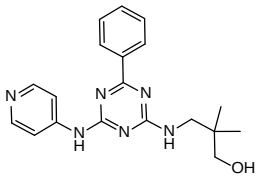
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.40-8.34 (m, 4H), 7.94-7.90 (d, J = 16 Hz, 3H), 7.53-7.45 (m, 3H), 4.59 (br.s., 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 1.36-1.35 (d, J = 4 Hz, 1H), 1.05 (br.s., 1H), 0.59-0.47 (m, 3H), 0.3 (br.s., 1H). LC-MS: m/z 333.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 258 - 6-fenil-N^2-(piridin-4-il)-N^4- (tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



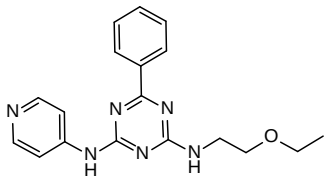
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 9.38 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.73 (m, 2H). LC-MS: m/z 349.2 $(M+H)^{+}$.

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



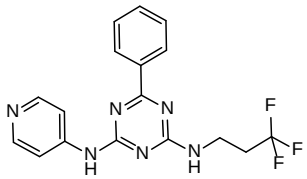
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 9.38 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.73 (m, 2H). LC-MS: m/z 349.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 262 - N^2-(2-etoxietil)-6-fenil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



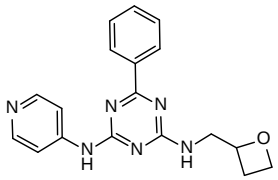
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.46-8.35 (m, 4H), 7.93-7.91 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.55-7.47(m, 3H), 4.93-4.63 (m, 3H), 4.63 (br.s., 1H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.62-3.57 (m, 2H), 1.23 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 336.9 $(M+H)^+$.

Compuesto 263 - 6-fenil-N^2-(piridin-4-il)-N^4- (3,3,3-trifluoropropil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



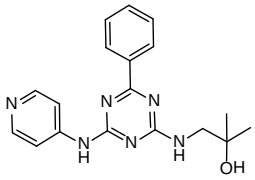
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.35-8.47 (m, 4H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 3.75-3.82 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H). LC-MS: m/z 361.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 264 - N^2-(oxetan-2-ilmetil)-6-fenil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



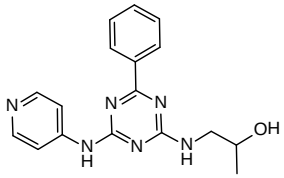
^{1}H NMR (CDCl3) δ: 8.47 (d, J = 5.41 Hz, 2H), 8.36 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (t, J = 6.84 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 6.84 Hz, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.25-5.92 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.87 - 3.67 (m, 2H), 2.62 (m, 2H). LC-MS: m/z 335.2 $(M+H)^+$.

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



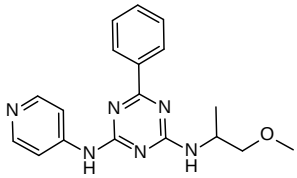
^{1}H NMR (CDCl3) δ: 8.51 (m, 2H), 8.36 (d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 4.74 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.70 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.70 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 1.33 (s, 6H). LC-MS: m/z 337.3 $(M+H)^+$.

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



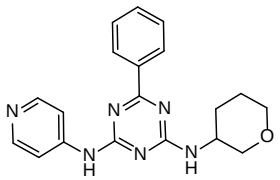
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 9.38-9.44 (m, 2H), 8.54-8.59 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.01-7.05 (m, 2H), 4.00-4.06 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 2H), 1.29-1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 323.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 272 - N^2-(1-metoxipropan-2-il)-6-fenil-N^4- (piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



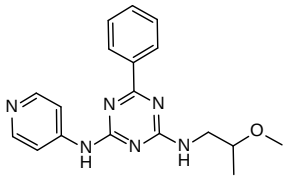
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.39-8.45 (m, 4H), 7.97-8.01 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 3H), 4.35-4.62 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.32-1.33 (d, J = 4.0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 337.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 273 - 6-fenil-N^2-(piridin-4-il)-N^4- (tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



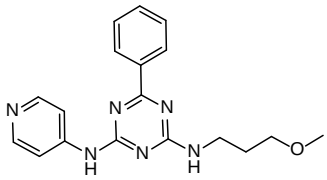
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 9.36-9.41 (m, 2H), 8.53-8.57 (m, 2H), 7.53-7.66 (m, 3H), 7.01-7.05 (m, 2H), 4.17-4.39 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 3H). LC-MS: m/z 349.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 274 - N^2-(2-metoxipropil)-6-fenil-N^4-(piridin-4-il) -1,3,5-triazin-2,4-diamina



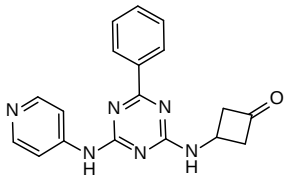
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 9.29-9.33 (m, 2H), 8.48-8.52 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 3H), 6.98-7.01 (m, 2H), 3.55-3.78 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.26-1.27 (d, J = 4.0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 337.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 275 - N^2-(3-metoxipropil)-6-fenil-N^4-(piridin-4-il) -1,3,5-triazin-2,4-diamina



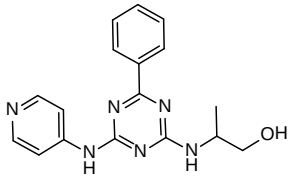
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.36-8.41 (m, 4H), 7.93-7.95 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 3H), 3.54-3.60 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 2H). LC-MS: m/z 337.1 $(M+H)^+$.

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



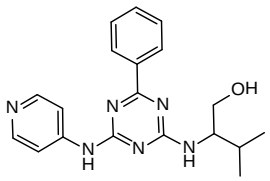
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.39-8.44 (m, 4H), 7.97 (s, 2H), 7.48-7.56 (m, 3H), 4.70-4.80 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H). LC-MS: m/z 333.0 $(M+H)^+$.

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



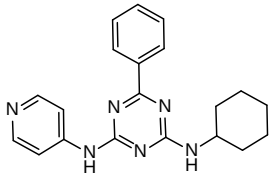
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 9.28-9.33 (m, 2H), 8.46-8.51 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 3H), 6.95-6.99 (m, 2H), 4.30-4.55 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 2H), 1.34 (t, J = 6.8Hz, 1 H). LC-MS: m/z 323.0 $(M+H)^+$.

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



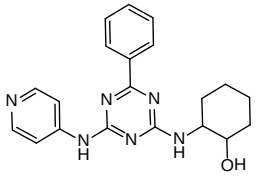
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 9.23-9.26 (m, 2H), 8.4 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41-7.5 (m, 3H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.1-4.3 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 1H), 0.9-1.1 (m.6H). LC-MS: m/z 351.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 280 - N^2-ciclohexil-6-fenil-N^4-(piridin-4-il) -1,3,5-triazin-2,4-diamina



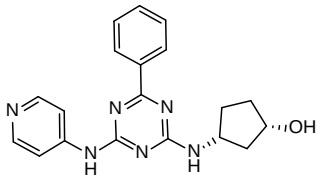
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 9.34 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 8.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50-7.63 (m, 3H), 6.98-7.03 (m, 2H), 4.0-4.2 (m, 1H), 2.08 (t, J = 12 Hz, 2H), 1.85-1.87 (m, 2H), 1.52-1.53 (m, 1H), 1.28-1.51 (m, 5H). LC-MS: m/z 347.1 $(M+H)^+$.

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



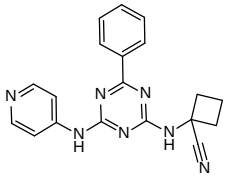
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 9.18 (m 2H), 8.32 (m, 3H), 7.46-7.32 (m, 3H), 6.82 (m, 2H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 1.71-1.30 (m, 8H). LC-MS: m/z 363.0 $(M+H)^+$.

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



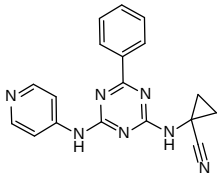
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.37-9.22 (m, 2H), 9.18 (m, 2H), 8.88-8.69 (m, 1H), 8.54-8.44 (m, 2H), 7.71-7.57 (m, 3H), 7.04 (d, J = 7.85 Hz, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.33-1.54 (m, 6H). LC-MS: m/z 49.1 $(M+H)^+$.

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



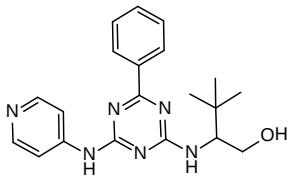
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.47 (m, 2H), 8.38 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.57 (t, J = 6.74 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 6.74 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.22 (m, 2H). LC-MS: m/z 344.0 $(M+H)^+$.

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



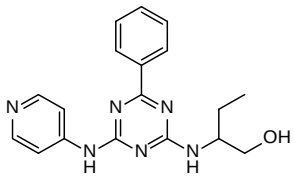
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 9.46-9.35 (m, 2H), 8.71-8.55 (m, 2H), 7.70-7.54 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (m, 2H). LC-MS: m/z 330.0 $(M+H)^+$.

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



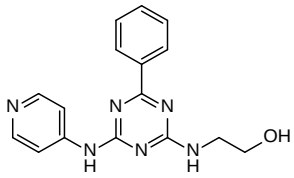
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 9.43 (m, 2H), 8.59 (m, 2H), 7.67-7.55 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 4.53-4.30 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.09 (s, 9H). LC-MS: m/z 365.1 $(M+H)^+$.

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



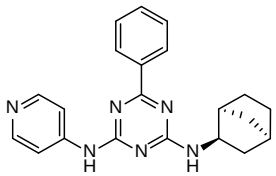
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 9.38 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 3H), 7.01 (m, 2H), 4.37-4.22 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.04 (m, 3H). LC-MS: m/z 337.1 $(M+H)^+$.

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



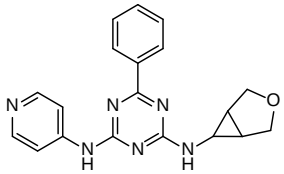
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 9.40 (m, 2H), 8.56 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 4H). LC-MS: m/z 309.0 $(M+H)^+$.

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



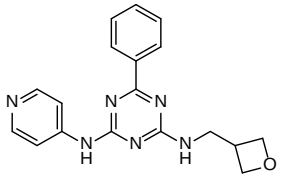
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.03 (br.s., 1H), 8.41-8.31 (m, 4H), 8.03-7.85 (m, 3H), 7.59-7.52 (m, 3H), 4.30-4.10 (m, 1H), 2.33-2.09 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.66-1.19 (m, 8H). LC-MS: m/z 359.2 $(M+H)^+$.

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



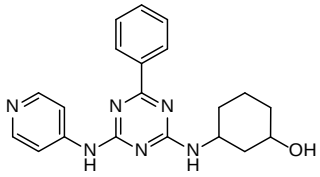
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.10 (br.s., 1H), 8.41-8.38 (m, 4H), 8.32-8.00 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 3H), 3.97 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.70-2.55(m, 1H), 1.96 (m, 2H). LC-MS: m/z 347.0 $(M+H)^+$.

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



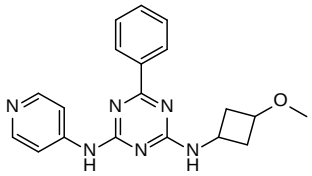
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ: 8.38-8.30 (m, 4H), 7.89 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 3H), 4.83 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.35(m, 1H). LC-MS: m/z 335.0 $(M+H)^+$.

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



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.33-8.44 (m, 4H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 3H), 3.9-4.2 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 1H), 2.35-2.38 (m, 1H), 1.87-2.06 (m, 3H), 1.26-1.36 (m, 4H). LC-MS: m/z 363.2 $(M+H)^+$.

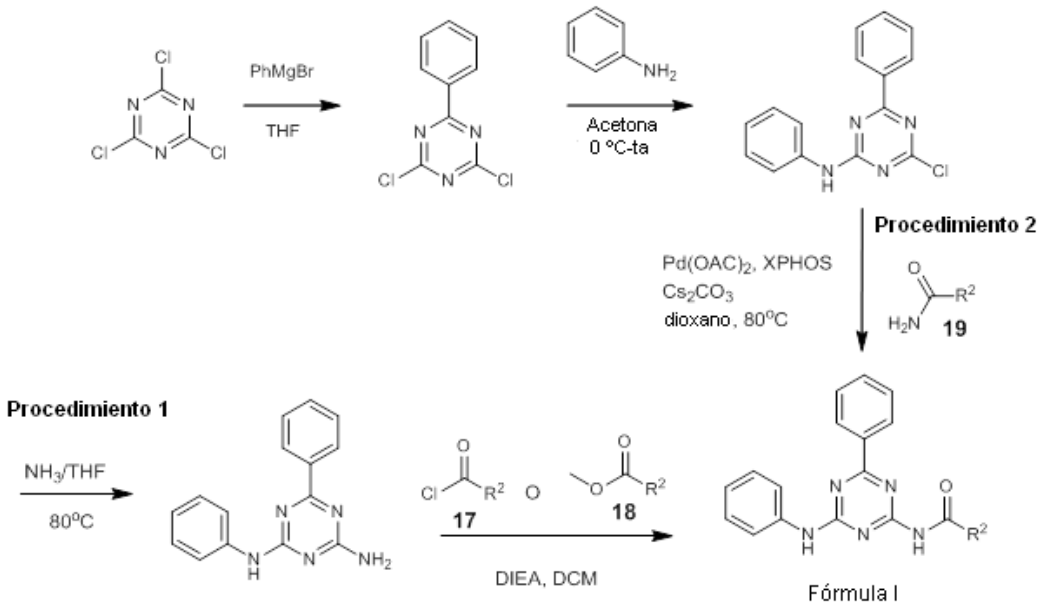
Compuesto 305 - N^2-(3-metoxiciclobutil)-6-fenil-N^4-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 9.32-9.38 (m, 2H), 8.49-8.54 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 3H), 6.98-7.01 (m, 2H), 4.2-4.6 (m, 1H), 3.7-4.1 (m, 1H), 3.3 (br. s., 1H), 2.83-2.84 (m, 1H), 2.47-2.50 (m, 1H), 2.36-2.38 (m, 1H), 2.0-2.04 (m, 1H). LC-MS: m/z 349.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7. Preparación de Compuestos de Fórmula I donde R^1 y R^3 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos C(=O). Los compuestos de este Ejemplo se preparan mediante el Esquema general 7, Procedimiento 1 o 2, como se establece a continuación.

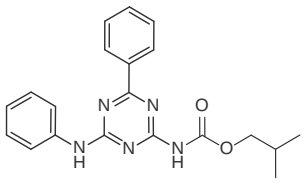
Esquema 7.



Ejemplo 7, paso 3 (Procedimiento 1): Preparación de N²,6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina. Una mezcla de ***4-cloro-N,6-difenil-1,3,5-triazin-2-amina*** (4.0 g, 0.14 mol) y $NH_3.H_2O$ (40 mL) en THF (12 mL) se agregó en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar N^2,6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto 179 - 4-fenil-6-(fenil-amino) -1,3,5-triazin-2-ilcarbamato de isobutilo

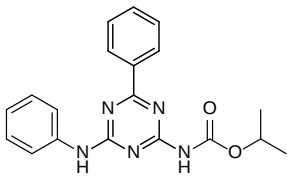
(Procedimiento 1, Paso 4, reactivo 17). Se agregó piridina (60 mg, 0.76 mmol) gota a gota a una solución de N^2,6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (100 mg, 0.38 mmol) en DCM (4 mL) con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se agitó luego a 0 ºC durante 15 min, luego se agregó carbonoclorhidato de isobutilo (63 mg, 0.46 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante un método estándar para dar 4-fenil-6-(fenil-amino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato de isobutilo.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.82 (br.s., 2H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.36 (br.s., 2H), 7.07 (br.s., 1H), 4.01 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 364.0 $(M+H)^+$

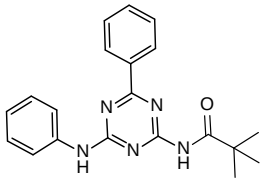
Otros compuestos de un aspecto de la invención se prepararon de manera similar usando el Ejemplo 7, Procedimiento 1, paso 4 de este ejemplo y el clorhidrato apropiado **17**.

Compuesto 160 - 4-fenil-6-(fenilamino) -1,3,5-triazin-2-ilcarbamato de isopropilo



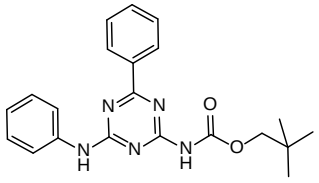
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.48 (br.s., 1H), 10.12 (br.s., 1H), 8.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.02 (br.s., 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.33 (br.s., 2H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 350.1 $(M+H)^+$

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



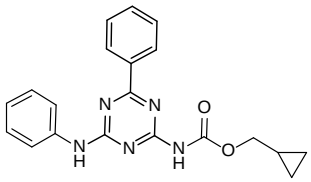
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.14 (br.s., 1H), 9.95 (br.s., 1H), 8.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.02 (br.s., 2H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.33 (br.s., 2H), 7.03 (br.s., 1H), 1.27 (s, 9H). LC-MS: m/z 348.0 $(M+H)^+$

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



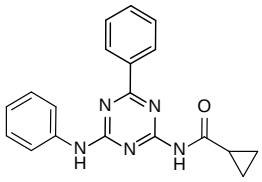
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.57 (br.s., 1H), 10.12 (br.s., 1H), 8.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.02 (br.s., 2H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 0.96 (s, 9H). LC-MS: m/z 378.0 $(M+H)^+$

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



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.46. (br.s., 1H), 10.12 (br.s., 1H), 8.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.02 (br.s., 2H), 7.70-7.54 (m, 3H), 7.31 (br.s., 2H), 7.02 (br.s., 1H), 4.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.88-0.85 (m, 1H), 0.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H). LC-MS: m/z 362.0 $(M+H)^+$

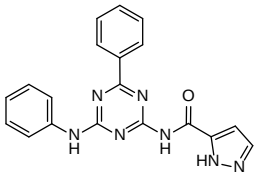
Compuesto 233 - N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il) ciclopropanocarboxamida



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.89. (br.s., 1H), 10.13 (br.s., 1H), 8.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.97 (br.s., 2H), 7.62-7.53 (m,

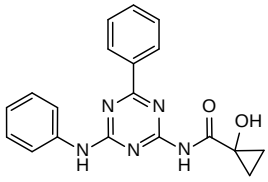
3H), 7.32 (br.s., 2H), 7.04 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.32 (br.s., 1H), 0.90-0.84 (m., 4H). LC-MS: m/z 332.1 $(M+H)^+$

Compuesto 347 - N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il) -1H-pirazol-5-carboxamida



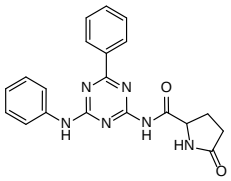
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.75 (br.s., 2H), 7.72 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz,1H), 6.89 (s, 1H). LC-MS: m/z 358.1 $(M+H)^+$

Compuesto 412 - 1-hidroxi-N-(4-fenil-6-(fenilamino) -1,3,5-triazin-2-il)ciclopropanocarboxamida



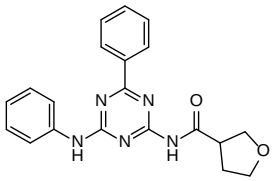
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.60-7.89 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.29 (br.s., 2H), 7.25 (br.s., 2H), 1.29 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 1.06 (q, J = 4.4 Hz, 2H). LC-MS: m/z 347.9 $(M+H)^+$

Compuesto 413 - 5-oxo-N-(4-fenil-6-(fenilamino) -1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 2.44-2.25 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H). LC-MS: m/z 375.2 $(M+H)^+$

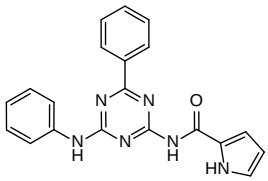
Compuesto 415 - N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il) tetrahidrofuran-3-carboxamida



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55-7.37 (m, 6H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13-4.06 (m, 3H), 3.96 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.36 (q, J = 7.26 Hz, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H). LC-MS: m/z 362.2 $(M+H)^+$

Preparación del Compuesto 414 (4-fenil-6-fenilamino-[1,3,5] triazin-2-il)-amida del ácido 1H-Pirrol-2-carboxílico (Procedimiento 1, paso 4 reactivo 18). A una solución de (4-amino-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-fenil-amina (210.6 mg, 0.8 mmol) en DCE (4 mL) se le agregó Me_3Al (1 mL, 2.0 mmol) a 0 ^oC. La mezcla se agitó durante 50 mins, se calentó hasta temperatura ambiente y se agregó metil éster del ácido

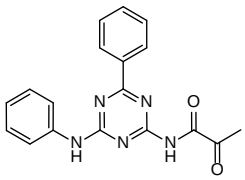
1H-pirrol-2-carboxílico (50 mg, 0.4 mmol). La mezcla se agitó durante 48 hr a 80 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un residuo bruto, que se purificó mediante un método estándar para dar (4-fenil-6-fenil-amino-[1,3,5] triazin-2-il)-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.75 (br.s., 2H), 7.48-7.40 (m, 3H),7.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.18 (t, J = 3.6 Hz, 1H). LC-MS: m/z 357.0 $(M+H)^+$

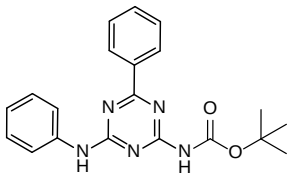
Otros compuestos de un aspecto de la invención se prepararon de manera similar usando el Ejemplo 7, Procedimiento 1, paso 4 de este ejemplo, trimetilaluminio, y el éster apropiado **18**.

2-oxo-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il) propanamida



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 11.30 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.38 (br.s., 2H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.39 (br.s., 3H). LC-MS: m/z 334.2 $(M+H)^+$

Preparación del Compuesto 416 - 4-fenil-6-(fenilamino) -1,3,5-triazin-2-ilcarbamato de terc-butilo ***Ejemplo 7, (Procedimiento 2)***. Una mezcla de 4-cloro-N,6-difenil-1,3,5-triazin-2-amina (141 mg, 0.5 mmol), carbamato de terc-butilo (69.6 mg, 0.6 mmol), $Pd(AcO)_2$ (24 mg, 0.05 mmol), X-phos (67.3 mg, 0.1 mmol) y Cs_2CO_3 (326 mg, 1 mmol) en dioxano (5 mL) se purgó con N_2 durante 5 minutos. Luego la mezcla se calentó hasta 80 ^oC durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante un método estándar para dar 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato de terc-butilo.

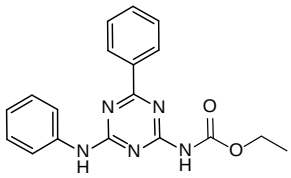


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.24. (br.s., 1H), 10.07 (br.s., 1H), 8.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.99 (br.s., 2H), 7.62-7.53 (m,

3H), 7.31 (br.s., 2H), 7.04 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H). LC-MS: m/z 364.2 $(M+H)^+$.

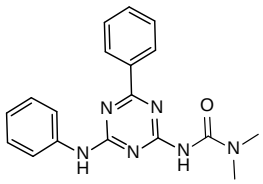
Otros compuestos de un aspecto de la invención se prepararon de manera similar usando el Ejemplo 7, Procedimiento 2 de este ejemplo y la amina apropiada **19**.

Compuesto 181 - 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin -2-ilcarbamato de etilo



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.58. (br.s., 1H), 10.12 (br.s., 1H), 8.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.05. (br.s., 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.32 (br.s., 2H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 1H). LC-MS: m/z 336.2 $(M+H)^+$.

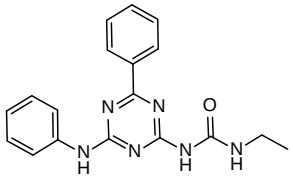
Compuesto 182 - 1,1-dimetil-3-(4-fenil-6-(fenilamino) -1,3,5-triazin-2-il)urea



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.59. (br.s., 1H), 9.35 (br.s., 1H), 8.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m,

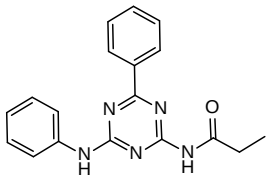
3H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.97 (s, 6H). LC-MS: m/z 335.0 $(M+H)^+$

Compuesto 207 - 1-etil-3-(4-fenil-6-(fenilamino) -1,3,5-triazin-2-il)urea



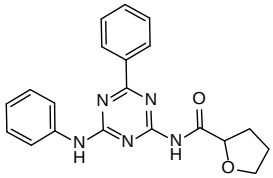
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.10. (br.s., 1H), 9.84 (br.s., 1H), 8.30 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.73 (br.s., 2H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.38 (br.s., 2H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.33 (br.s., 2H), 1.11 (br.s., 3H). LC-MS: m/z 335.2 $(M+H)^+$

Compuesto 209 - N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il) propionamida



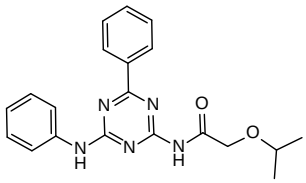
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.53. (br.s., 1H), 10.10 (br.s., 1H), 8.36 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.96 (br.s., 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS: m/z 320.2 $(M+H)^+$

Compuesto 243 - N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il) tetrahidrofuran-2-carboxamida



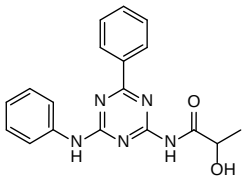
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.21. (br.s., 2H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.00 (br.s., 2H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.34 (br.s., 2H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (br.s., 1H), 3.95-3.82 (m., 1H), 4.01-3.97 (m., 1H), 2.32-2.19 (m., 1H), 2.03-1.85 (m., 3H). LC-MS: m/z 362.0 $(M+H)^+$

Compuesto 244 - 2-isopropoxi-N-(4-fenil-6-(fenilamino) -1,3,5-triazin-2-il)acetamida



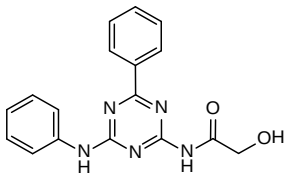
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.35. (br.s., 1H), 10.20 (br.s., 1H), 8.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.92 (br.s., 2H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.35 (br.s., 2H), 7.08 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.70-3.67 (m., 1H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 364.0 $(M+H)^+$

Compuesto 324 - 2-hidroxi-N-(4-fenil-6-(fenilamino) -1,3,5-triazin-2-il)propanamida



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.28. (br.s., 1H), 10.05. (br.s., 1H), 8.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.09 (br.s., 2H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.36 (br.s., 2H), 7.05 (br.s., 1H), 5.88 (br.s., 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 335.9 $(M+H)^+$

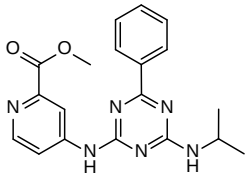
Compuesto 348 - 2-hidroxi-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)acetamida



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ: 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.74 (br.s., 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H). LC-MS: m/z 322.1 $(M+H)^+$

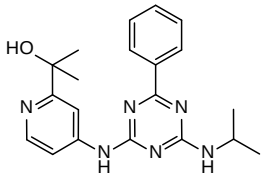
Los compuestos adicionales de la Fórmula I que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 1, paso 3, Procedimiento C usando el reactivo adecuado 4 son los siguientes:

Compuesto 450 - 4-((4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)amino)picolinato de metilo



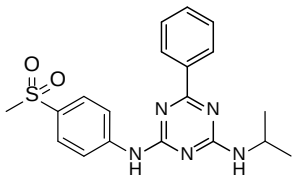
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.08-8.74 (d, 1 H), 8.49-8.43 (m, 3 H), 8.13-7.83 (m, 1 H), 7.56-7.48 (m, 3 H), 4.37-4.34 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H0, 1.35-1.30 (m, 6 H). LC-MS: m/z 365.2 $(M+H)^+$

Compuesto 451 - 2-(4-((4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)propan-2-ol



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.48-8.23 (m, 4 H), 7.72-7.63 (m, 1 H), 7.56-7.44 (m, 3 H), 4.48-4.28 (m, 1 H), 1.57 (s, 6 H), 1.30 (d, 6 H). LC-MS: m/z 365.2 $(M+H)^+$

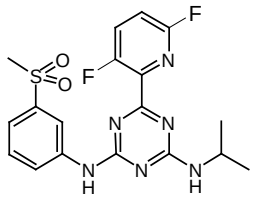
Compuesto 452 - N2-isopropil-N4-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.41-8.31 (m, 2 H), 7.91-7.88 (m, 4 H), 7.63-7.45 (m, 4 H), 5.51-5.08 (m, 1 H), 4.48-4.19 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 1.30 (d, 6 H). LC-MS: m/z 384.2 $(M+H)^+$

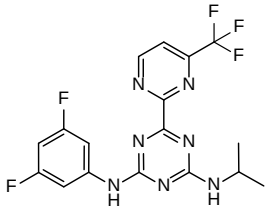
Los compuestos adicionales de la Fórmula I que se prepararon de acuerdo con el Esquema 2, usando los reactivos adecuados son los siguientes:

Compuesto 453 - 6-(3,6-difluoro-piridin-2-il)-N-isopropil-N'-(3-metanosulfonil-fenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.90-8.40 (m, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 1.37-1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 421.2 $(M+H)^+$.

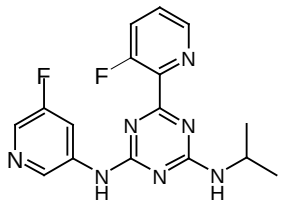
Compuesto 455 - N-(3,5-difluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.39-10.42 (m, 1H), 9.36-9.38 (m, 1H),

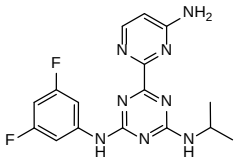
8.19-8.34 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H), 6.79-6.84 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 1.18-1.23 (m, 6H). LC-MS: m/z 412.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 456 - N-(5-fluoro-piridin-3-il)-6-(3-fluoro-piridin-2-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



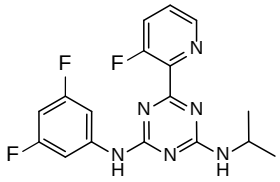
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.70 (s, 1H), 8.61-8.40 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 6H). LC-MS: m/z 344.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 458 - 6-(4-amino-pirimidin-2-il)-N-(3,5-difluoro-fenil)-N'-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



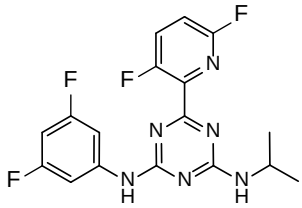
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ (s, 1H), 7.50-7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.58-6.67 (m, 2H), 4.23-4.55 (m, 1H), 1.25-1.34 (m, 6H). LC-MS : m/z 359.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 459 - N-(3,5-difluoro-fenil)-6-(3-fluoro-piridin-2-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



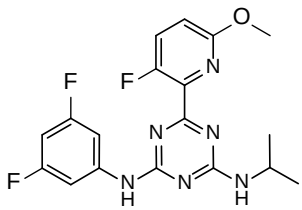
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.54-8.53 (d, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 6.60-6.53 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 1H), 1.34-1.23 (m, 6H). LC-MS: m/z 361.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 460 - N-(3,5-difluoro-fenil)-6-(3,6-difluoro-piridin-2-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



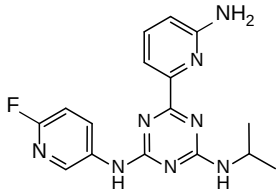
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.03-7.97 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 6H). LC-MS: m/z 379.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 461 - N-(3,5-difluoro-fenil)-6-(3-fluoro-6-metoxi-piridin-2-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



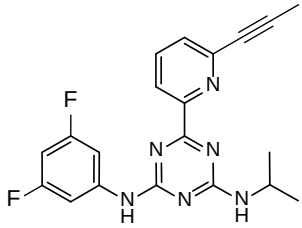
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 7.83-7.79 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.39-1.31 (m, 6H). LC-MS: m/z 391.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 462 - 6-(6-amino-piridin-2-il)-N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



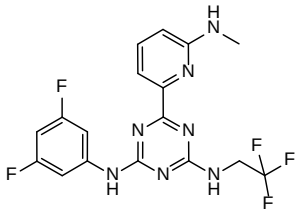
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.65-8.58 (m, 1H), 8.50-8.30 (m, 1H), 8.20-7.61 (m, 2H), 7.20-6.90 (m, 2H), 4.60-4.20 (m, 1H), 1.30 (d, 6H). LC-MS: m/z 340.9 $(M+H)^+$.

Compuesto 463 - N-(3,5-difluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(6-prop-1-inil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



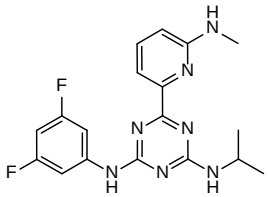
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.39-8.34 (m, 1H), 7.94-7.90 (t, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 6.62-6.57 (m, 1H), 4.50-4.24 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.34-1.29 (m, 6H). LC-MS: m/z 380.9 $(M+H)^+$.

Compuesto 464 - N-(3,5-difluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(6-metilamino-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



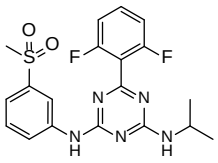
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 7.72-7.67 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 6.68-6.65 (d, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H),4.36-4.16 (m, 2H), 2.98 (s, 3H). LC-MS: m/z 441.9 $(M+H)^+$.

Compuesto 465 - N-(3,5-difluoro-fenil)-6-(6-metilamino-piridin-2-il)-N'-(2,2,2-trifluoro-etil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d4) δ 8.00-7.85 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.68-6.60 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.14-3.12(d, 3H),1.33-1.28 (m, 6H). LC-MS: m/z 372.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 466 - 6-(2,6-difluorofenil)-N2-isopropil-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

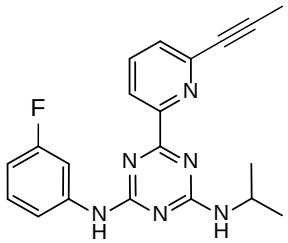


^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 9.0-8.4 (m, 1.0H), 8.05-7.75 (m, 1H),

7.75-7.4 (m, 3 H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.45-4.1 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.3 (d, J=6.4, 6H).

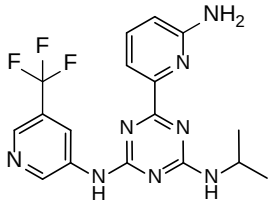
LC-MS : m/z 419.8 $(M+H)^+$.

Compuesto 467 - N-(3-fluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(6-prop-1-inil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



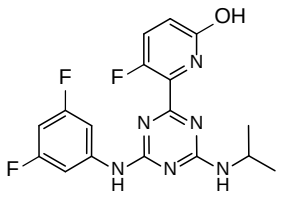
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.33-8.31 (m, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 6.78-6.76 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.33-1.28 (m, 6H). LC-MS: m/z 363.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 468 - 6-(6-amino-piridin-2-il)-N-isopropil-N'-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



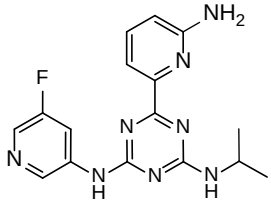
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.21 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 6.74-6.72 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 1.31-1.29 (d, *J*=8.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 391.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 469 - 6-[4-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-5-fluoro-piridin-2-ol



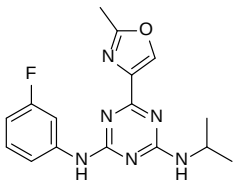
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 7.71-7.65 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.55-6.53(m, 1H), 4.40-4.18 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 6H). LC-MS: m/z 377.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 470 - 6-(6-amino-piridin-2-il)-N-(5-fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



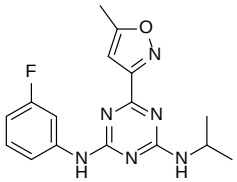
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.38-9.35 (m, 1H), 8.77-8.63 (m, 2H), 8.09-7.86 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 1.34 (dd, 6H). LC-MS: m/z 341.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 471 - N-(3-fluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(2-metil-oxazol-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



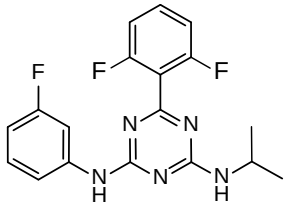
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.46-8.43 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 6.78-6.74 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 2.57 (s, H), 1.29 (dd, J= 13.2 Hz, 6.4 Hz, 6H). LC-MS : m/z 329.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 472 - N-(3-fluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(5-metil-isoxazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



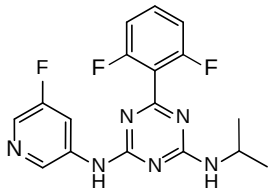
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 7.87-7.82 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 4.38-4.21 (m, 1H), 2.53 (s, H), 1.29 (dd, J = 10.8 Hz, 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 329.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 473 - 6-(2,6-difluoro-fenil)-N-(3-fluoro-fenil)-N'-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



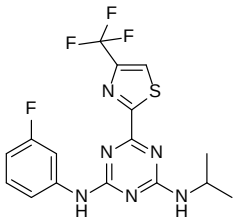
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 6.98-6.97 (m, 1H), 6.69-6.54 (m, 3H), 6.28-6.23 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 0.49 (d, 6H). LC-MS: m/z 359 $(M+H)^+$.

Compuesto 474 - 6-(2,6-difluoro-fenil)-N-(5-fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



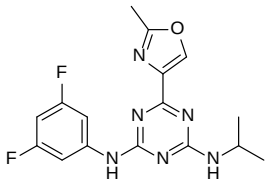
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.23-9.01 (m, 1H), 8.78-8.43 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 1H), 1.33 (d, 6H). LC-MS: m/z 361.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 475 - N-(3-fluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



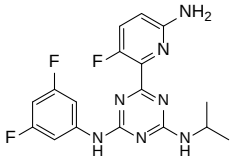
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.71 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00-7.86 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 399.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 476 - N-(3,5-difluoro-fenil)-N'-isopropil-6-(2-metil-oxazol-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



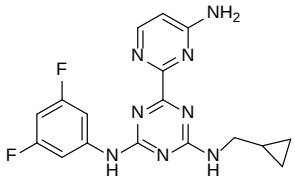
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.67 (br, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.28 (d, J = 9.6 Hz, 6H). LC-MS : m/z 347.1$(M+H)^+$.

Compuesto 477 - 6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 7.55-7.45 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 1H), 6.65-6.5 (m, 1H), 4.4-4.15 (m, 1H), 1.4-1.25 (m, 6H). LC-MS: m/z 376.2 $(M+H)^+$.

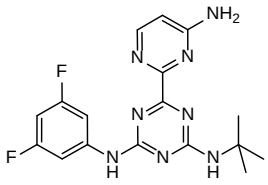
Compuesto 478 - 6-(4-amino-pirimidin-2-il)-N-ciclopropilmetil-N'-(3,5-difluoro-fenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.26-8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.532-7.490 (m, 2H), 6.66-6.57 (m, 2H), 3.43-3.23 (m, 2H), 1.16-

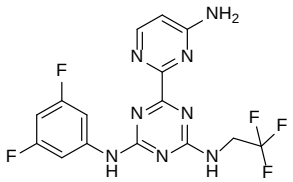
1.18 (m, 1H), 0.58-0.51 (m, 2H), 0.34-0.29 (m, 2H). LC-MS: m/z 371.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 479 - 6-(4-amino-pirimidin-2-il)-N-terc-butil-N'-(3,5-difluoro-fenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



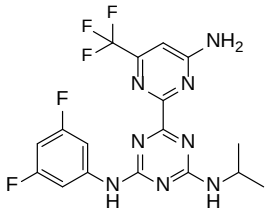
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.28-8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H),7.49-7.47 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.66-6.60 (m, 2H), 1.54 (s, 9H). LC-MS: m/z 373.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 480 - 6-(4-amino-pirimidin-2-il)-N-(3,5-difluoro-fenil)-N'-(2,2,2-trifluoro-etil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



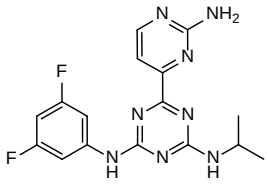
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.29-8.26 (m, 1 H), 7.55-7.44 (m, 2H), 6.67-6.59 (m, 2H), 4.44-4.20 (m, 2H). LC-MS: m/z 399.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 481 - 6-(4-amino-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



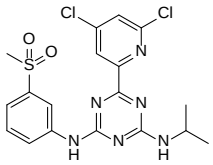
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.98 (s, 1H), 6.63-6.55 (m, 1H), 4.50-4.23 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 427.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 482 - 6-(2-amino-pirimidin-4-il)-N-(3,5-difluoro-fenil)-N'-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d4) δ 8.47-8.46 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 4.26-4.22 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 6H). LC-MS: m/z 372.3 $(M+H)^+$.

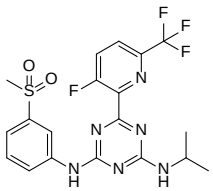
Compuesto 483 - 6-(4,6-dicloropiridin-2-il)-N2-isopropil-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10.40 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34-8.18 (m, 2 H), 7.99 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 4.23 (br, 1H), 3.18 (m, 3H), 1.20 (s, 6H). LC-MS: m/z 475.0

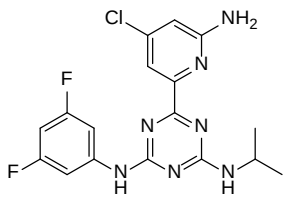
$(M+H)^+$.

Compuesto 484 - 6-(3-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N2-isopropil-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



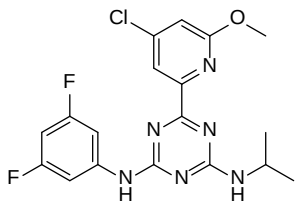
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ 8.52 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.79 (br, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.11 (d, 3H), 1.31-1.21 (m, 6H). LC-MS: m/z 471.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 485 - 6-(6-amino-4-cloropiridin-2-il)-N^2-(3,5-difluorofenil)-N^4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



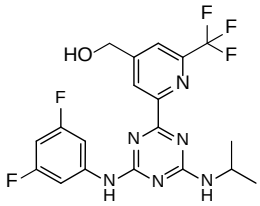
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 7.66 (s, 1H), 7.49-7.47 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.57-6.50 (m, 1H), 4.47-4.09 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 6H). LC-MS: m/z 392.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 486 - 6-(4-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-N^2-(3,5-difluorofenil)-N^4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



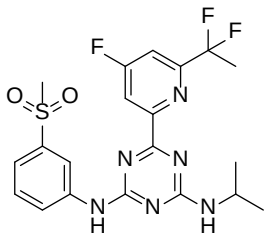
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.52 (br, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.58-6.52 (m, 1H), 4.40-4.21 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.31-1.29 (d, 6H). LC-MS: m/z 407.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 487 - (2-(4-((3,5-difluorofenil)amino)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-6-(trifluorometil) piridin-4-il)metanol



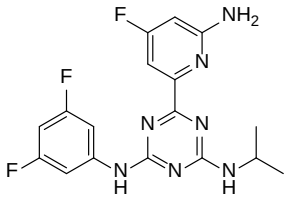
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54-7.52 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.60-6.54 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.47-4.22 (m, 1H), 1.33-1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 441.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 488 - 6-(6-(1,1-difluoroetil)-4-fluoropiridin-2-il)-N^2-isopropil-N^4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



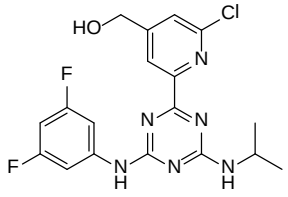
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.95 (m, 1H), 8.3(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.6-7.5 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.2-2.0 (m, 3H), 1.4-1.3 (m, 6H).

Compuesto 489 - 6-(6-amino-4-fluoropiridin-2-il)-N^2-(3,5-difluorofenil)-N^4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (DMSO) δ 10.15 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.7-7.5(m, 2H), 7.2 (m, 1H), 6.75 (m, 1H) 6.36 (m, 1H), 6.26 (m, 2H), 4.4-4.0 (m, 1H), 1.2 (m, 6H).

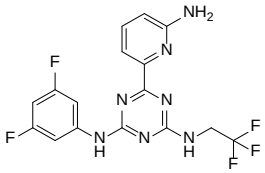
Compuesto 490 - (2-cloro-6-(4-((3,5-difluorofenil)amino)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-4-il)metanol



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 10.28-10.24 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16-7.88 (m, 1H), 7.71-7.54 (m, 2H), 7.54-7.53 (d, 1H),

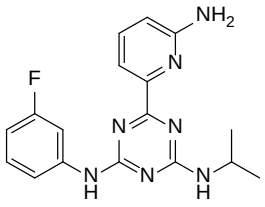
6.80-6.72 (m, 1H), 5.63-5.60 (q, 2H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.33-4.05 (m, 1H), 1.21-1.19 (d, 6H). LC-MS: m/z 407.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 491 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.10-8.07 (m, 1 H), 7.93-7.86 (m, 1 H), 7.54-7.41 (m, 2 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 6.69-6.65 (m, 1 H), 4.42-4.25 (m, 2 H). LC-MS : m/z 398.2 $(M+H)^+$.

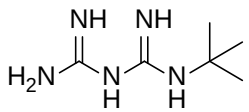
Compuesto 492 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(3-fluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.04-8.00 (m, 1 H), 7.83 (br, 2 H), 7.40-7.37 (m, 1 H), 7.33-7.28 (m, 1 H), 7.18-7.16 (m, 1 H), 6.79 (t, 1 H), 4.51-4.25 (m, 1 H), 1.29 (d, 6 H). LC-MS: m/z 340.2 $(M+H)^+$.

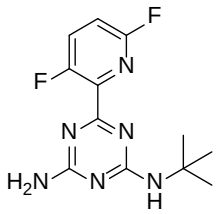
Compuesto 493 - 6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-N2-(terc-butil)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5- triazin-2,4-diamina

Paso 1: **Preparación de (E)-2-(terc-butil)-1-(diaminometileno)guanidina.** A una mezcla de 1-fenil-2-cianoguanidina (10 g, 0.119 mol) en etanol/agua (176.5 mL/70.6 mL) se le agregó $CuSO_4.5H_2O$ (14.9 g, 0.059 mol), seguido de 2-metilpropan-2-amina (11.3 g, 0.155 mol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 16 horas. A la mezcla se le agregó agua (137 mL) y HCl ac. (59.5 mL en 100 mL de agua) a 25-30 ºC. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min. Entonces se agregó Na_2S (47.6 g en 100 mL de agua) y se agitó por otros 30 min. El CuS insoluble se filtró. El filtrado se enfrió hasta 10 ºC y se agregó NaOH acuoso (27 g de NaOH en 100 mL de agua) por goteo. La mezcla se extrajo con diclorometano (100 mL×3). La capa acuosa se concentró y al residuo se le agregó diclorometano (200 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar (E)-2-(terc-butil)-1-(diaminometileno)guanidina como un sólido pardo.



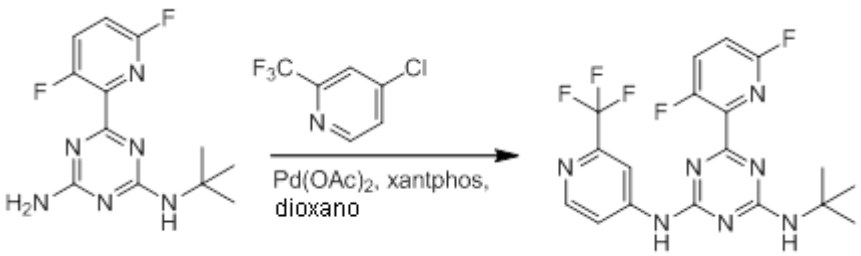
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.32-1.37 (m, 9H).

Paso 2: Preparación de ***N2-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina.*** La mezcla de (E)-2-(terc-butil)-1-(diaminometileno)guanidina (1.2 g, 7.6 mmol), 3,6-difluoropicolinato de metilo (1.3 g, 7.6 mol) y MeONa (0.9 g, 15.2 mol) en MeOH (25 mL) se agitó durante 5 horas a t.a. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se vertió en agua (15 ml), se extrajo con EA (50 mL) 3 veces. La capa orgánica combinada se secó, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N2-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina como un sólido blanco.

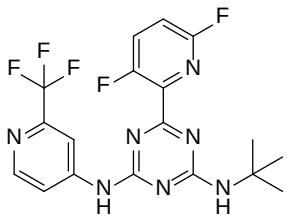


^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.5 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 5.4(B, 1H), 5.1-5.2 (br s, 2H), 4.4 (m, 9H).

Paso 3: Preparación de ***N^2-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina***

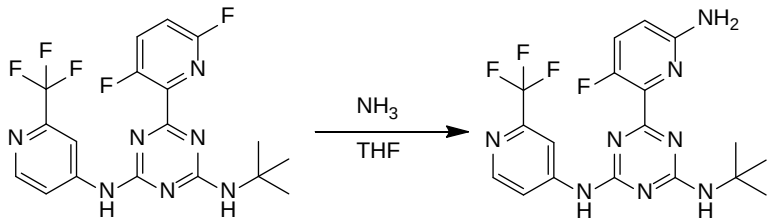


A una mezcla de N^2-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (0.4 g, 1.4 mmol) , 4-cloro-2-(trifluorometil)piridina (0.31 g, 1.7 mmol) , Cs2CO3 (0.7 g, 2.1 mmol) y X-phos (0.048 g, 0.07 mmol) en dioxano (10 mL) se le agregó Pd(OAc)2 bajo protección con N2. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 grados y se agitó durante 2 horas. La TLC mostró que la reacción estaba completa. A la mezcla de reacción se agregó agua (10 mL), se extrajo con EA (100 mL) 3 veces. La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante un método estándar para proporcionar N^2-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina.

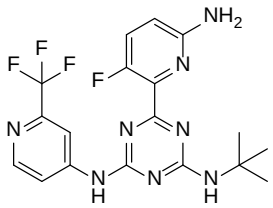


^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.65 (m, 1H) , 7.5-7.4 (m, 2H) , 7.1 (m, 1H) , 5.7 (m, 1H), 1.45 (m, 9H).

Paso 4: Preparación de ***6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-N2-(terc-butil)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina - Compuesto 494***



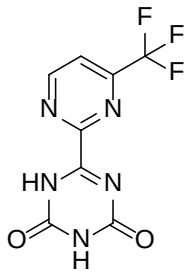
A la solución de N^2-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (300 mg, 0.7 mmol) y CuI (134 mg, 0.7 mmol) en THF (5 mL) se agregó una solución de NH_3/EtOH (15 mL) saturado. La mezcla resultante se agitó en un reactor sellado a 130 grados durante 10 horas. La LCMS mostró que la reacción estaba completa. El solvente se retiró y el residuo se purificó mediante un método estándar para proporcionar 6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-N^2-(terc-butil)-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina.



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.63 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.5-7.4(m, 1H), 6.75 (m, 1H), 1.5 (m, 9H).

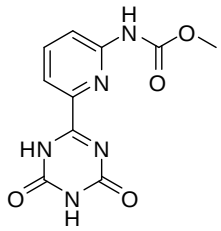
De acuerdo con la estrategia general resumida en el Esquema 3, paso 2, se prepararon los siguientes intermedios:

6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona



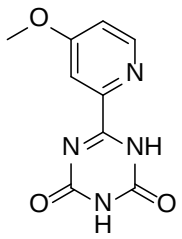
LCMS: m/z 260.1 $(M+H)^+$.

6-(4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo



LCMS: m/z 264.2 $(M+H)^+$.

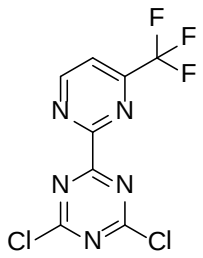
6-(4-metoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona



LCMS: m/z 221.1 $(M+H)^+$.

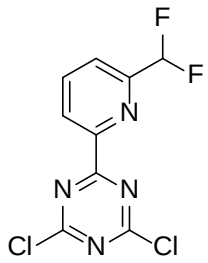
De acuerdo con la estrategia general resumida en el Esquema 3, paso 3, se prepararon los siguientes intermedios:

2,4-dicloro-6-(4-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina.



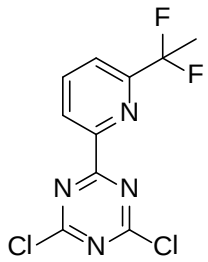
LCMS: m/z 296.0 $(M+H)^+$.

2,4-dicloro-6-(6-difluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazina



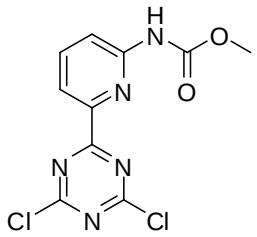
LCMS: m/z 277.0 $(M+H)^+$.

2,4-dicloro-6-[6-(1,1-difluoroetil)-piridin-2-il]-[1,3,5]triazina



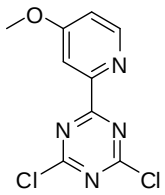
LCMS: m/z 290.9 $(M+H)^+$.

6-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-piridin-2-ilcarbamato de metilo



LCMS: m/z 300.1 $(M+H)^+$.

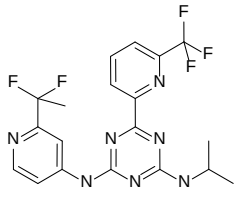
2,4-dicloro-6-(4-metoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina



LCMS: m/z 257.1 $(M+H)^+$.

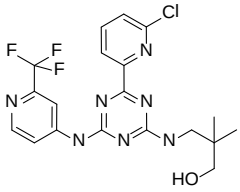
De acuerdo con la estrategia general resumida en el Esquema 3, pasos 4-5, se prepararon los siguientes compuestos a partir de los reactivos e intermedios adecuados:

Compuesto 494 - N-[2-(1,1-difluoro-etil)-piridin-4-il]-N'-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



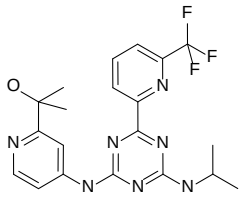
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.67 (s, 1H), 8.51-8.18 (m, 3H), 7.97-7.73 (m, 2H), 4.51-4.32 (m, 1H), 1.97 (t, *J* = 18.8 Hz, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 440.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 495 - 3-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2,2-dimetil-propan-1-ol



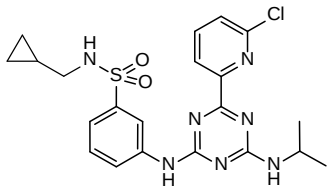
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.63-8.45 (m, 3H), 8.44-7.99 (m, 2H), 7.97-7.62 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.43 (s., 1H), 3.40 (s, 1H), 3.23 (s., 1H), 0.98 (d., J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 454.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 496 - 2-{4-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il}-propan-2-ol



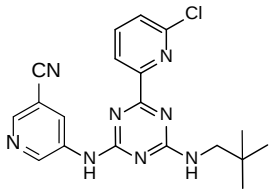
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.29-8.11 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 4.40-4.29 (m., 1H), 1.49 (s, 6H), 1.25 (d., J=6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 434.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 497 - 3-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-N-ciclopropilmetil-bencenosulfonamida



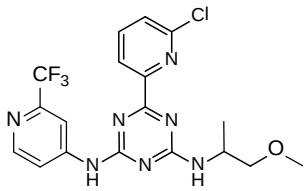
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.70 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.69-7.67 (m., 2H), 7.58 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 2.78-2.76 (d., J = 6.8 Hz, 2H),1.36-1.28 (d, J = 10 Hz, 6H), 0.87-0.81 (m, 1H), 0.43-0.38 (m, 2H), 0.10-0.07 (m, 2H). LC-MS: m/z 474.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 498 - 5-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-(2,2-dimetil-propilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-nicotinonitrilo



1H NMR (METANOL-d_4) δ 9.01-8.94 (m, 2H), 8.53-8.41 (m, 2H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.00 (s, 9 H). LC-MS : m/z 395.2 $(M+H)^+$.

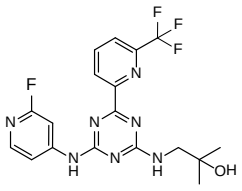
Compuesto 499 - 6-(6-cloro-piridin-2-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.62-8.43 (m, 3H), 8.25-8.61 (m, 3H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.32-1.26 (s, 3 H). LC-MS : m/z 440.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 500 - 1-[4-(2-fluoro-piridin-4-ilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol

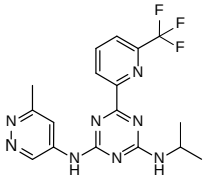
Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente, excepto que se reemplazó t-BuONa con Cs_2CO_3, lo cual proporcionó el compuesto del título.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.79-8.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.37-8.43 (m, 1H), 8.20-8.24 (m, 2H), 7.56-7.72 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.36 (s, 6H). LC-MS: m/z 424.2 $(M+H)^+$.

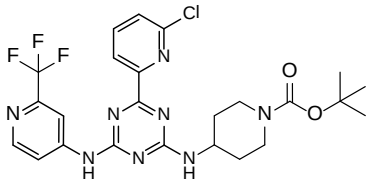
Compuesto 501 - N-isopropil-N'-(6-metil-piridazin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente, excepto que se reemplazó de t-BuONa con Cs_2CO_3, lo cual proporcionó el compuesto del título.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.30-8.85 (m, 2 H), 8.78-8.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.07-8.15 (m, 1H), 4.36-4.55 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.38-1.41 (m, 6H). LC-MS: m/z 391.2 $(M+H)^+$.

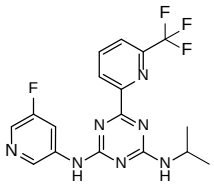
Compuesto 502 - terc-butil éster del ácido 4-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5] triazin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico



^{1}H NMR (CDCl3-d_6) δ 8.51-8.55 (m, 2H), 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.28-7.33

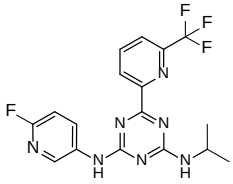
(m., 1H), 5.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95-4.11 (m, 3H), 2.88-2.93 (m., 2H), 2.02 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.41-1.51 (m, 11 H). LC-MS : m/z 552.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 503 - N-(5-fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



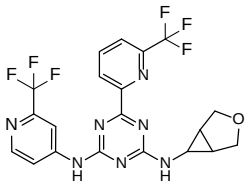
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.66-8.62 (m, 2H), 8.54 (br, 1H), 8.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 1.26 (d, J = 4.2 Hz, 6H). LC-MS: m/z 394.2 $(M+H)^+$.

N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.53-8.50 (m, 2H), 8.46-8.24 (m, 1H), 8.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 394.1 $(M+H)^+$.

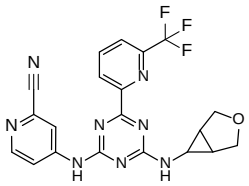
Compuesto 504 - N-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.60 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0, 1H) 8.53 (dd, J = 5.6 Hz, 1.6, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.01-7.97 (m, 1H), 4.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.06 (s, 2H). LC-MS : m/z 484.3 $(M+H)^+$.

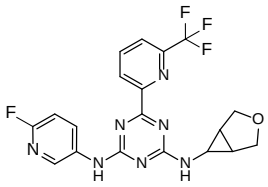
Compuesto 505 - 4-[4-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-pridin-2-carbonitrilo

Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente, excepto que se reemplazó de t-BuONa con Cs_2CO_3, para proporcionar el compuesto del título.



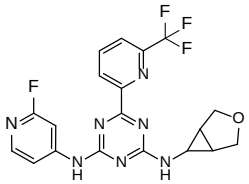
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.69-8.51 (m, 3H), 8.24-8.20 (m, 1H), 8.09-7.98 (m, 2H), 4.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H). 2.75 (s, 1H), 2.02 (s, 2H). LC-MS: m/z 441.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 506 - N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



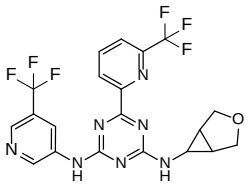
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.69-8.61 (m, 2H), 8.38 (br ,1H), 8.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 6.4 Hz, 2.4, 1H), 4.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 8.4 hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 1.94 (s, 1H). LC-MS: m/z 433.9 $(M+H)^+$.

N-(2-fluoro-piridin-4-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.68-8.66 (m, 1H), 8.24-7.97 (m, 4H), 7.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H). LC-MS: m/z 433.9 $(M+H)^+$.

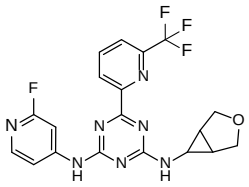
Compuesto 507 - N-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-N'-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.38 (br, 1H), 8.82-8.42 (m, 4H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.15 (s, 2H). LC-MS: m/z 484.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 508 - N-(2-fluoro-piridin-4-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

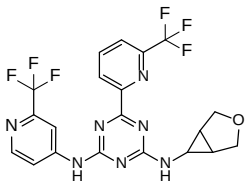
Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente, excepto que se reemplazó de t-BuONa con Cs_2CO_3, para proporcionar el compuesto del título.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.48-8.50 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.97-8.15 (m, 3 H), 7.79-7.96 (m, 1 H), 7.48-7.54 (m, 1 H), 4.13-4.15 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.83-3.85 (d, J = 8 Hz, 2 H), 2.78 (s, 1 H), 2.07-2.10 (d, J = 13.2 Hz, 2H). LC-MS: m/z 400.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 509 - N-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

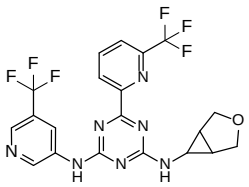
Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente, excepto que se reemplazó de t-BuONa con Cs_2CO_3, para proporcionar el compuesto del título.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.47-8.66 (m, 2 H), 8.07-8.28 (m, 3 H), 7.76-7.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.06-4.14 (m, 2 H), 3.80-3.82 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.82 (s, 1 H), 2.04-2.16 (m, 2 H). LC-MS: m/z 450.1 $(M+H)^+$.

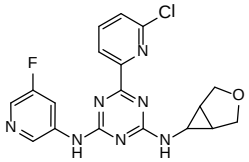
Compuesto 510 - N-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-N'-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente, excepto que se reemplazó de t-BuONa con Cs_2CO_3, para proporcionar el compuesto del título.



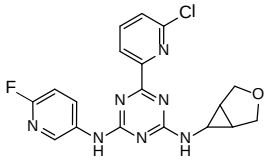
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.05-9.20 (m, 1 H), 8.36-8.45 (m, 3 H), 7.96-7.97 (m, 1 H), 7.57-7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.04-4.06 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.75-3.77 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.78 (s, 1 H), 1.94 (s, 2 H). LC-MS: m/z 450.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 511 - 6-(6-cloro-piridin-2-il)-N-(5-fluoro-piridin-3-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



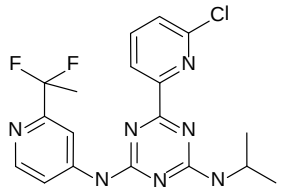
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.50–10.60 (m, 1H), 8.79-8.91 (m, 1H), 8.43-8.48 (m, 2H), 8.19-8.29 (m., 2H), 8.05-8.11 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 3.68-3.70 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 1.95 (s, 2 H). LC-MS: m/z 400.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 512 - 6-(6-cloro-piridin-2-il)-N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



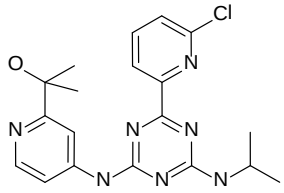
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.36 (br, 1H), 8.76-8.93 (m, 1H), 8.30-8.43 (m, 3H), 8.04-8.10 (m., 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 2.09 (s, 2 H). LC-MS : m/z 400.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 513 - 6-(6-cloro-piridin-2-il)-N-[2-(1,1-difluoro-etil)-piridin-4-il]-N'-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



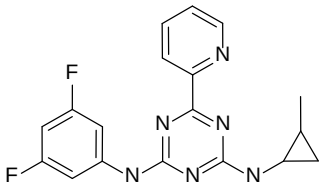
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.51-8.14 (m, 3H), 7.96-7.59 (m, 3H), 4.52-4.26 (m, 1H), 1.97 (t, J = 18.8 Hz, 2H), 1.31 (t., J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 406.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 514 - 2-{4-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il}-propan-2-ol



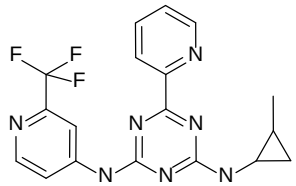
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.48-8.30 (m, 3H), 7.99-7.95(m, 1H), 7.77-7.61 (m, 2H), 4.51-4.37 (m, 1H), 1.57 (s., 6H), 1.30 (d., J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 400.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 515 - N-(3,5-difluoro-fenil)-N'-(2-metil-ciclopropil)-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



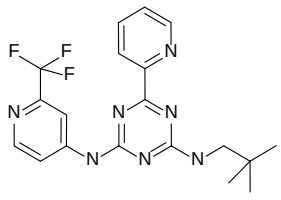
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.72-8.48 (m, 2H), 8.08-7.57 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 2.27-2.57 (m, 1H), 1.20 (s., 3H), 0.99-0.75 (m, 2H), 0.64-0.51 (s, H). LC-MS: m/z 455.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 516 - N-(2-metil-ciclopropil)-6-piridin-2-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



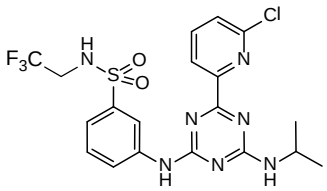
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.73-7.98 (m, 6H), 7.61-7.58 (m, 1H), 2.79-2.54 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.85-0.81 (m., 1H), 0.71-0.67 (m, 2H). LC-MS: m/z 388.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 517 - N-(2,2-dimetil-propil)-6-piridin-2-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



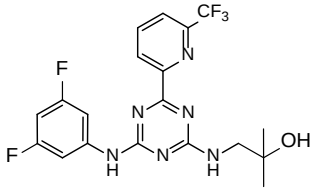
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.75-8.49 (m, 4H), 8.03-7.76 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 0.99 (s., 9H). LC-MS: m/z 404.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 518 - 3-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonamida



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.70-8.40 (m, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 8.30-8.11 (m, 1H), 8.09-8.01 (m., 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 1 H), 3.72-3.62 (m, 2H), 1.23-1.20 (d, J = 12 Hz, 6H). LC-MS : m/z 501.8 $(M+H)^+$.

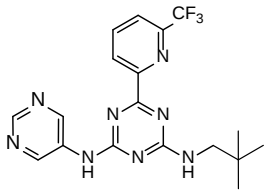
Compuesto 520 - 1-[4-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-propan-2-ol



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.66-8.68 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.51-7.57 (m., 2H), 6.57-6.60 (m, 1H),

3.56-3.61 (d, J = 20 Hz, 2 H), 1.29 (s, 6 H). LC-MS: m/z 441.2 $(M+H)^+$.

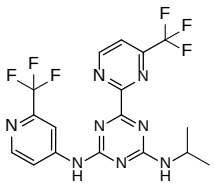
Compuesto 521 - N-(2,2-dimetil-propil)-N'-pirimidin-5-il-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.28-9.31 (m, 2H), 8.79-8.82 (m, 1H), 8.67-8.69 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 1.01 (s, 9 H). LC-MS: m/z 405.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 522 – N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

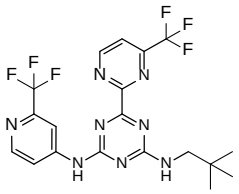
Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente, excepto que se reemplazó de t-BuONa con Cs_2CO_3, para proporcionar el compuesto del título.



^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.63-10.81-10.95 (m, 1H), 9.36-9.39 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08-8.56 (m, 3H), 7.84-7.85 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 1.20-1.24 (m, 6H). LC-MS: m/z 444.8 $(M+H)^+$.

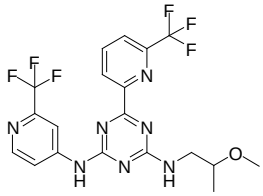
Compuesto 523 – N2-neopentil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente, excepto que se reemplazó de t-BuONa con Cs_2CO_3, para proporcionar el compuesto del título.



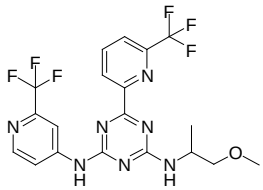
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.70-10.95 (m, 1H), 9.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.36-8.76 (m, 3H), 7.64-7.66 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 2H), 0.90-1.0.95 (m, 9H). LC-MS: m/z 473.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 524 - N-(2-metoxi-propil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5] triazin-2,4-diamina



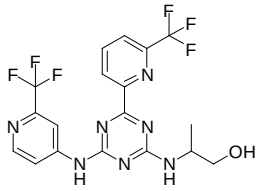
1H NMR (METANOL-d_4) δ 8.75-8.77 (m, 1H), 8.66-8.67 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.36-8.38 (m, 1H), 8.1.7-8.18 (m, 1H), 7.91-7.92 (m., 1H), 3.52-3.80 (m, 3H), 3.45 (s., 3H), 1.27-1.255 (d., J = 6.0 Hz, 2H). LC-MS: m/z 474.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 526 - N-(2-metoxi-1-metil-etil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



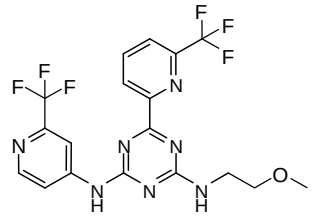
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.69-8.67 (m, 1H), 8.61-8.29 (m, 2H), 8.22-7.87 (m, 3H), 4.62-4.37 (m, 1H), 3.57-3.46 (m., 2H), 3.31 (s, 3H), 1.33-1.30 (m, 3H). LC-MS: m/z 473.9 $(M+H)^+$.

Compuesto 527 - 2-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-propan-1-ol



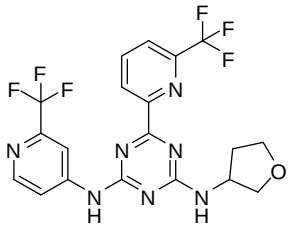
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.73-8.48 (m, 3H), 8.23-7.92 (m, 3H), 4.62-4.29 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 1.335-1.319 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 459.9 $(M+H)^+$.

Compuesto 528 - N-(3-metoxi-propil)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



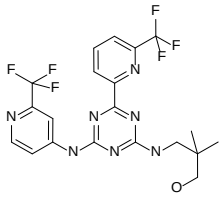
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.67-8.69 (m, 1 H), 8.50-8.61 (m, 2 H), 8.19-8.23 (m,1 H), 7.93-7.99(m, 2 H), 3.61-3.69 (m, 2 H), 3.54-3.56 (m, 2 H), 3.30-3.37(m, 1 H), 1.93-1.99 (m, 2 H). LC-MS: m/z 474.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 529 - N-(tetrahidro-furan-3-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



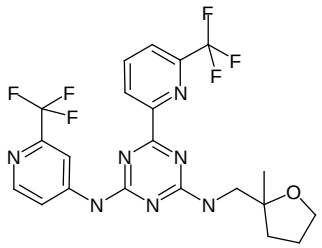
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.66-8.68 (m, 1H), 8.62-8.66 (m, 1H), 8.49-8.51 (m,1H), 8.18-8.22(m, 2H), 7.95-7.97 (m, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.99-4.05(m, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 2.04-2.39(m, 2H). LC-MS: m/z 472.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 530 - 2,2-dimetil-3-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-propan-1-ol



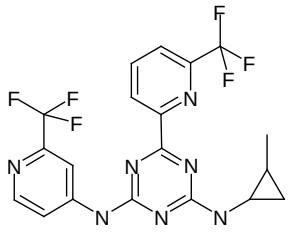
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.74-8.70 (m, 1H), 8.67-8.52 (m, 2H), 8.29-7.90 (m, 3H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.34-3.33 (m., 1H), 3.23 (s, 1H), 1.03-0.92 (m, 6 H). LC-MS: m/z 488.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 531 - N-(2-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



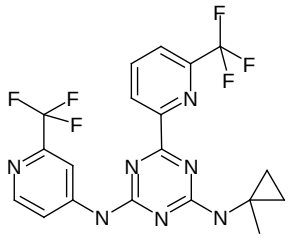
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.71-8.24 (m, 3H), 8.23-7.84 (m, 3H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.78-3.58 (m, 2H), 2.03-1.97 (m., 2H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.31 (s, 3H). LC-MS: m/z 500.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 532 - N-(2-metil-ciclopropil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5] triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.70-8.19 (m, 3H), 8.06-7.98 (m, 3H), 2.67-2.64 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 3H), 1.21-0.98 (m., 1H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.62-0.51 (m, 1H). LC-MS: m/z 456.2 $(M+H)^+$.

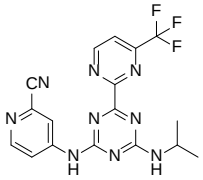
Compuesto 533 - N-(1-metil-ciclopropil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5] triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.85-8.65 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.96-7.82 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2 H). LC-MS: m/z 456.2 $(M+H)^+$.

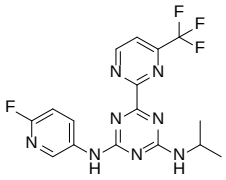
Compuesto 534 - 4-[4-isopropilamino-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-carbonitrilo

Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente, excepto que se reemplazó de t-BuONa con Cs_2CO_3, para proporcionar el compuesto del título.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.33-9.31 (m, 1H), 8.65 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 7.2 Hz, 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 1.32 (dd, J = 12 Hz, 6.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 402.2 $(M+H)^+$.

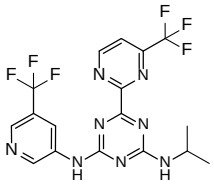
Compuesto 535 - N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-isopropil-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.62-8.53 (m, 2H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.08-7.07 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 1.28 (dd, J = 10.8 Hz, 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 395.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 536 - N-isopropil-N'-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

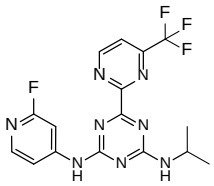
Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente, excepto que se reemplazó de t-BuONa con Cs_2CO_3, para proporcionar el compuesto del título.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.31-9.33 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.98-9.11 (m, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.06-8.07 (d, J = 4 Hz, 1 H), 4.26-4.63 (m, 2 H), 1.28-1.34 (m, 6 H). LC-MS: m/z 445.3 $(M+H)^+$.

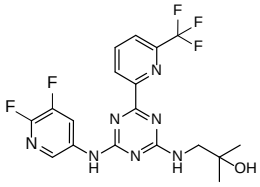
Compuesto 537 - N-(2-fluoro-piridin-4-il)-N'-isopropil-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente, excepto que se reemplazó de t-BuONa con Cs_2CO_3, para proporcionar el compuesto del título.



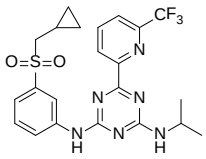
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 9.41-9.42 (m, 1 H), 8.14-8.20 (m, 2 H), 7.59-7.82 (m, 1 H), 4.35-4.38 (m, 2 H), 1.32-1.41 (m, 6 H). LC-MS: m/z 395.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 539 - 1-(4-(5,6-difluoropiridin-3-ilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



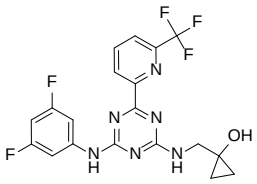
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.61-8.75 (m, 1H), 8.01-8.43 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 1.21 (s, 6H). LC-MS : m/z 442.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 540 - 1-[4-(6-fluoro-5-metil-piridin-3-ilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol



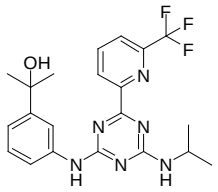
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.94 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.86 (m, 3H), 4.41-4.48 (m, 1H), 3.20 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.98-1.06 (m, 1H), 0.53-0.57 (m, 2H), 0.17-0.21 (m, 2H). LC-MS: m/z 493.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 541 - 1-{[4-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-metil}-ciclopropanol



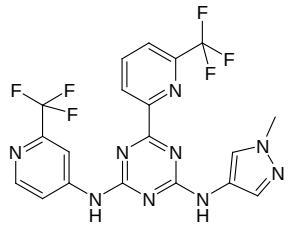
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.628-8.543 (m, 1H), 8.336-8.281 (m, 1H), 8.107-8.088 (d,J =7.6 Hz, 2H), 7.788-7.767 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.842-6.797(m, 1H),5.503-5.428 (d, J = 30 Hz, 1H), 3.629-3.567 (m, 2H), 0.666-0.584 (m, 2H). LC-MS: m/z 439.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 542 - 2-{3-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-fenil}-propan-2-ol



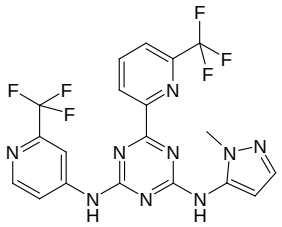
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.82-8.79 (m, 1H), 8.77-8.75 (m, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H), 4.43-4.26 (m, 1H), 1.656-1.573 (d, J = 33.2 Hz, 3H), 1.288-1.188 (d, J=40 Hz 3H). LC-MS: m/z 433.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 543 - N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



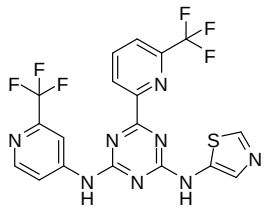
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.71-8.69 (m, 1H), 8.58-8.31 (m, 4H), 8.19-7.99 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 3.92 (s, 3H). LC-MS: m/z 481.37 $(M+H)^+$.

Compuesto 544 - N-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



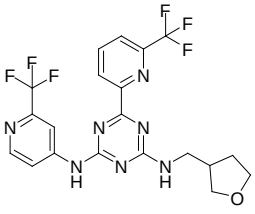
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.75-8.32 (m, 4H), 8.25-8.00 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.83 (s, 3 H). LC-MS: m/z 482.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 546 – N2-(tiazol-5-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



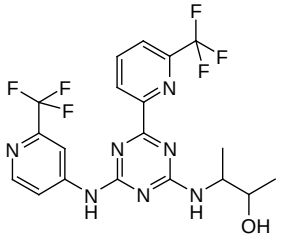
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.7-8.9 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.35-8.55 (m, 1H), 8.05-8.3 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 7.75 (m, 1H). LC-MS: m/z 485.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 547 - N-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



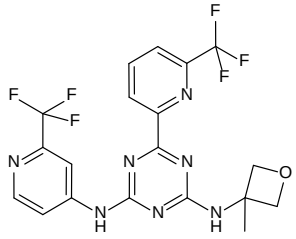
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.78-8.76 (d, J = 8 Hz 1H), 8.70-8.68 (d, J = 5.6 Hz 1H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.43-8.37 (m, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 7.92-7.91 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.86-3.85 (m, 1H),3.78-3.77(m, 3H), 2.73-2.71 (m,.1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 1H). LC-MS: m/z 486.2 (M+H) +.

Compuesto 548 - 3-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-butan-2-ol



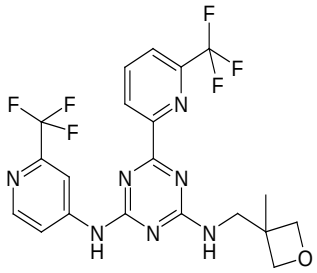
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.60-8.40 (m, 3H), 8.13-7.80 (m, 3H), 4.32-4.05 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 1.23-1.12 (m, 6H). LC-MS: m/z 474.3 $(M+H)^+$

Compuesto 549 - N-(3-metil-oxetan-3-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



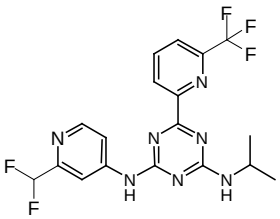
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.71-8.54 (m, 1H), 8.49-8.52 (m, 2H), 8.25-8.21 (m, 1H), 8.14-7.89 (m, 2H), 4.65-4.64 (m, 2H), 1.85 (s, 3 H). LC-MS : m/z 472.3 $(M+H)^+$

Compuesto 550 - N-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



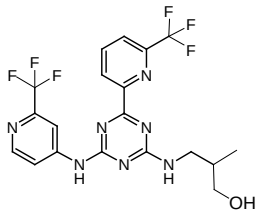
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.72-8.52 (m, 3H), 8.26-7.99 (m, 3H), 4.74-4.67 (m, 2H), 4.45-4.42 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 1.43 (s, 3 H). LC-MS : m/z 486.3 $(M+H)^+$

Compuesto 551 - N-(2-difluorometil-piridin-4-il)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.71-8.68 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.23-7.78 (m, 3H), 6.84-6.56 (m., 1H), 4.31 (m, 1H), 1.36-1.34 (d, J = 8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 426.2 $(M+H)^+$

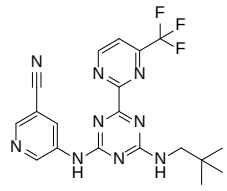
Compuesto 552 - 2-metil-3-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-propan-1-ol



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.72-8.69 (m, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 8.28-7.96 (m, 3H), 4.64-3.29 (m, 4H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.04-0.998 (m, 3 H). LC-MS : m/z 474.2 $(M+H)^+$

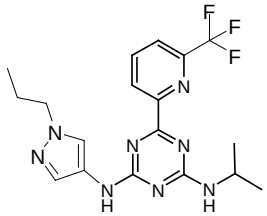
Compuesto 554 - 5-[4-(2,2-dimetil-propilamino)-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-picolinonitrilo

Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente, excepto que se reemplazó de t-BuONa con Cs_2CO_3, lo cual proporcionó el compuesto del título.



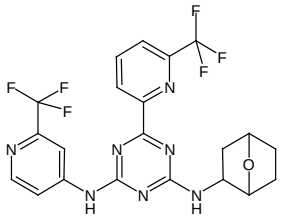
^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 9.42-9.46 (m, 1H), 8.73-9.25 (m, 3H), 8.21-8.26 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 2H), 1.00-1.07 (m, 9H). LC-MS: m/z 430.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 555 - N-isopropil-N'-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



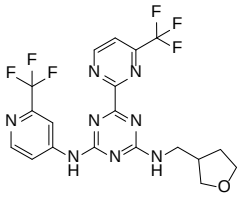
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.67-8.65 (m, 1H), 8.30-7.98 (m, 3H), 7.70-7.60 (m, 1H), 4.50-4.20 (m, 1H), 4.13-4.10 (m., 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.35-1.29 (m, 6H), 0.96-0.93 (t, 3H). LC-MS : m/z 407.3 $(M+H)^+$

Compuesto 556 - N-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



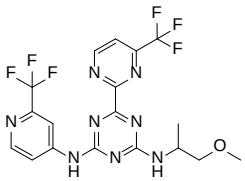
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.71-8.48 (m, 3H), 8.24-7.93 (m, 3H), 4.87-4.86 (m, 1H), 4.70-4.605 (m, 1H), 4.43-4.18 (m, 1H), 2.35-1.99 (m, 2 H), 1.78-1.23 (m, 4 H). LC-MS : m/z 498.2 $(M+H)^+$

Compuesto 557 - N^2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



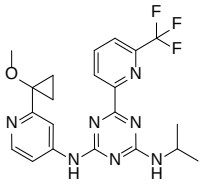
^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 9.36-9.42 (m, 1H), 8.50-8.69 (m, 2H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.93-8.13 (m, 1H), 3.64-3.98 (m, 6H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.12-2.27 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 1H). LC-MS: m/z 487.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 558 - N^2-(1-metoxipropan-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



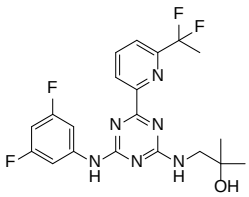
^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 9.31 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 8.30-8.66 (m, 2H), 7.87-8.21 (m, 2H), 4.36-4.67 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.28-1.34 (m, 3H). LC-MS: m/z 475.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 559 - N-isopropil-N'-[2-(1-metoxi-ciclopropil)-piridin-4-il]-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



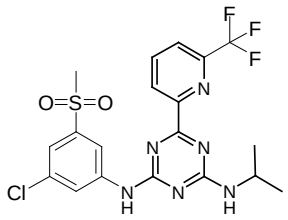
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.69-8.71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.18-8.31 (m, 3 H), 7.93-7.98 (m, 1.3 H), 7.58-7.59 (d, J = 3.6 Hz, 0.7 H), 4.34-4.62 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 1.33-1.34 (d, J = 6 Hz, 1 H), 1.23-1.28 (m, 4 H). LC-MS : m/z 446.2 $(M+H)^+$

Compuesto 560 - 1-[4-[6-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-il]-6-(3,5-difluoro-fenilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol



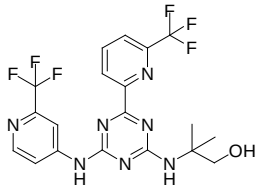
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.65-8.88 (d, J = 7.6 Hz, 1 H) 8.30-8.35 (d, J = 20 Hz, 1 H), 8.10-8.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.50-7.58 (m, 2 H), 6.86-6.90 (m, 1 H), 3.58-3.64 (d, J = 24 Hz, 1 H), 2.13-2.25 (m, 3 H), 1.35-1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 437.1 $(M+H)^+$

Compuesto 561 - N-(3-cloro-5-metanosulfonil-fenil)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



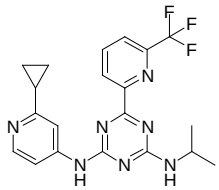
1H NMR (METANOL-d_4) δ 8.70-8.67 (m, 2H), 8.24-8.17 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.58-7.55 (s., 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.33-1.31 (d, *J*=6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 487.2 $(M+H)^+$

Compuesto 562 - 2-metil-2-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-propan-1-ol



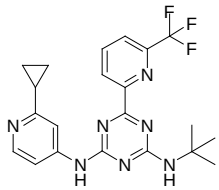
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.70-8.68 (d, J = 8 Hz 1H), 8.64-7.88 (m, 5H), 8.53-8.52 (m, 1H), 3.83(s, 3H), 1.523-1.496 (d, J = 10.8 Hz 6H). LC-MS: m/z 474.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 563 - N-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



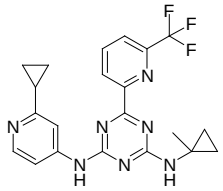
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.78-8.76 (m, 1H), 8.48-8.35 (m, 2H), 8.17-8.06 (m, 3H), 4.39-4.36 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 8H), 1.21-1.19 (m, 2H). LC-MS : m/z 416.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 564 - N-terc-butil-N'-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



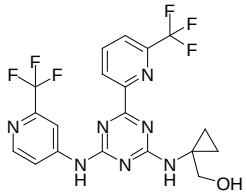
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.68-8.66 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.98-7.64(m, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.11-1.01 (m, 4H). LC-MS : m/z 430.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 565 - N-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-N'-(1-metil-ciclopropil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5] triazin-2,4-diamina



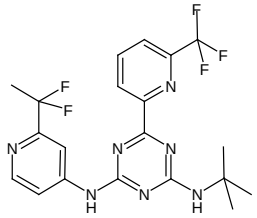
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.69-8.67 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 8.01-7.86 (m, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.57-1.56 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.87-0.85 (m, 2H). LC-MS: m/z 428.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 566 - {1-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-ciclopropil}-metanol



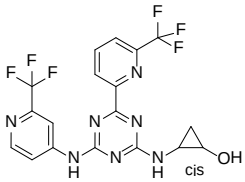
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.74-8.69 (m, 2H), 8.52-8.48 (m, 1H), 8.25-7.58 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.02-0.95 (m, 4H). LC-MS : m/z 494.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 567 - N-terc-butil-N'-[2-(1,1-difluoro-etil)-piridin-4-il]-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5] triazin-2,4-diamina



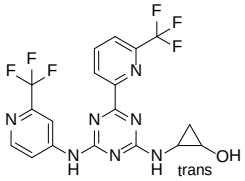
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.72-8.44 (m, 3H), 8.25-7.77 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.58 (s, 9 H). LC-MS : m/z 454.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 568 - 2-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-ciclopropanol



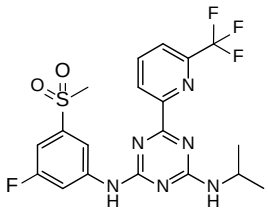
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.31-8.90 (m, 3H), 8.15-8.30 (m, 2H), 7.93-8.05 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 1H), 1.10-1.25 (m, 1H), 0.89-0.99 (m, 1H). LC-MS : m/z 458.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 569 - 2-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-ciclopropanol



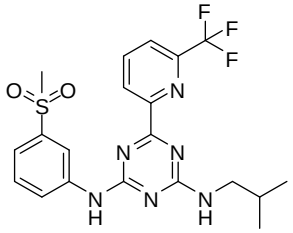
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.35-8.90 (m, 3H), 8.13-8.34 (m, 2H), 7.97-8.05 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 2.72-3.01 (m, 1H), 1.08-1.25 (m, 1H), 0.90-0.99 (m, 1H). LC-MS : m/z 458.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 570 – N2-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-N4-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



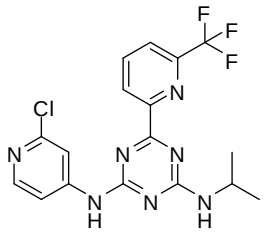
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.70-8.62 (m, 2 H), 8.21-7.84 (m, 3 H), 7.35-7.33 (m, 1 H), 4.34-4.31 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 1.31 (dd, 6 H). LC-MS: m/z 470.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 571 – N2-isobutil-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



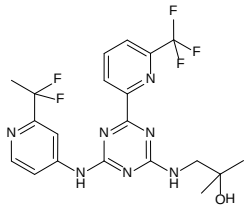
^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.7-8.9 (m, 2 H), 8.3-8.5 (m, 1 H), 8.0-8.2 (m, 1 H), 7.6-7.86 (m, 3 H), 3.5 (m, 2 H), 3.15 (S, 3 H), 1.0-1.1 (d, J = 16 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 467.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 572 – N2-(2-cloropiridin-4-il)-N4-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



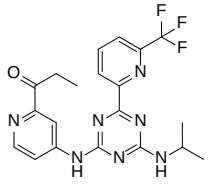
^{1}H NMR (DMSO-d_4) δ 10.2-10.5 (m, 1.0H), 8.85-8.65 (m, 1 H), 8.6 (m, 1 H), 8.25-8.45 (m, 3 H), 8.1 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 4.1-4.4 (m, 1 H), 1.2 (d, J = 6.4 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 410.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 573 - 1-[4-[2-(1,1-difluoro-etil)-piridin-4-ilamino]-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.72-8.42 (m, 3H), 8.24-7.74 (m, 3H), 3.64-3.60 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 3H), 2.34-1.91 (m, 4H), 1.30-1.29 (m, 6 H). LC-MS: m/z 492.1 $(M+Na)^+$.

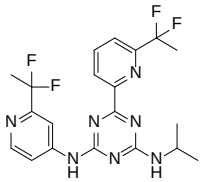
Compuesto 574 - 1-{4-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il}-propan-1-ona



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.69 (s, 0.7 H), 8.63-8.64 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.38-8.40 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 9.2 Hz, 1 H), 8.13-8.18 (q, J = 8 Hz, 1 H),, 7.78-8.03 (m, 2 H), 4.22-4.36

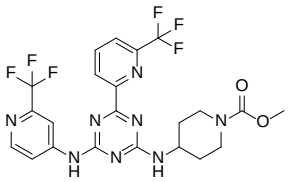
(m, 1 H), 3.12-3.16 (m, 2 H), 1.25-1.29 (m, 6 H), 1.11-1.14 (m, 3 H). LC-MS: m/z 375.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 576 - 6-[6-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-il]-N-[2-(1,1-difluoro-etil)-piridin-4-il]-N'-isopropil-[1,3,5] triazin-2,4-diamina



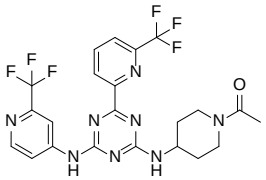
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.78-8.80 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.69-8.71 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.26-8.53 (m, 1 H), 8.05-8.19 (m, 2 H), 4.39-4.60 (m, 1 H), 2.10-2.24 (m, 6 H), 1.40-1.46 (m, 6 H). LC-MS: m/z 436.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 577 - éster metílico del ácido 4-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico



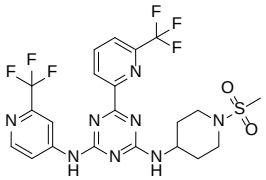
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.30-8.78 (m, 3H), 7.82-8.29 (m, 3H), 4.10-4.39 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.99-3.18 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H). LC-MS: m/z 543.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 578 - 1-{4-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona



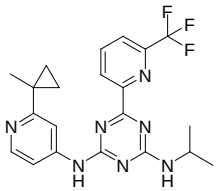
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.62-8.87 (m, 2H), 8.30-8.60 (m, 2H), 7.88-8.29 (m, 2H), 4.31-4.60 (m, 2H), 3.95-4.10 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.90-3.19 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 5H), 1.58-1.83 (m, 2H). LC-MS: m/z 527.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 580 - N-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



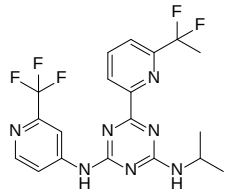
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.67-8.93 (m, 2H), 8.38-8.59 (m, 2H), 7.92-8.31 (m, 2H), 4.19-4.52 (m, 1H), 3.70-3.88 (m, 2H), 3.08 (t, J = 10.4 Hz, 6H), 2.93 (s, 3H), 2.18-2.32 (m, 2H), 1.77-1.98 (m, 2H). LC-MS: m/z 563.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 581 - N-isopropil-N'-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5] triazin-2,4-diamina



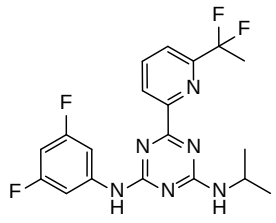
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.73-8.69 (d, J= 17.6 Hz 1H), 8.26-8.16 (m, 3H), 8.06-7.97 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 1.54-1.52 (s, 3H), 1.35-1.26 (m, 6H), 1.18-1.16 (m, 2H), 0.90-0.97 (m, 2H). LC-MS : m/z 430.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 582 - 6-[6-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-il]-N-isopropil-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



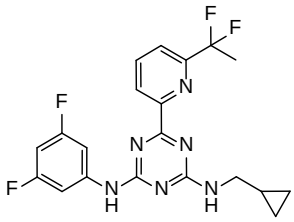
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.63-8.50 (m, 3H), 8.26-8.09 (m, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 4.50-4.29 (m, 1H), 2.14 (t, J = 13.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 8.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 440.1$(M+H)^+$.

Compuesto 583 - 6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



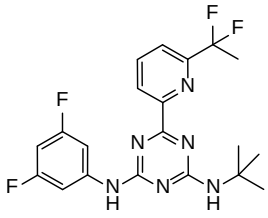
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.53 (t, 1 H), 8.09 (t, 1 H), 7.86-7.84 (m, 1 H), 7.58-7.56 (m, 1 H), 6.60-6.56 (m, 1 H), 4.28-4.25 (m, 1 H), 2.17-2.04 (m, 3 H), 1.33-1.29 (m, 6 H). LC-MS: m/z 407.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 584 – N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



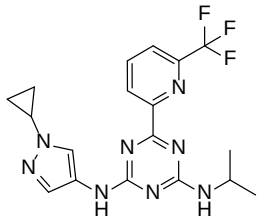
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.51 (t, 1 H), 8.01 (t, 1 H), 7.84 (t, 1 H), 7.56-7.54 (m, 1 H), 6.56 (t, 1 H), 3.42-3.36 (1 H), 2.10 (t, 3 H), 1.18-1.16 (m, 1 H), 0.57-0.51 (m, 2 H), 0.33-0.29 (m, 2 H). LC-MS: m/z 419.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 585 – N2-(terc-butil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



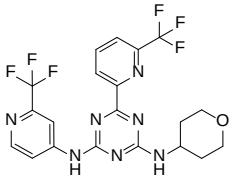
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.85-8.49 (m, 1 H), 8.09-8.06 (m, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.52-7.48 (m, 2 H), 6.61-6.56 (m, 1 H), 2.10 (t, 3 H), 1.53 (s, 9 H). LC-MS: m/z 421.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 586 - 1-(4-((4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



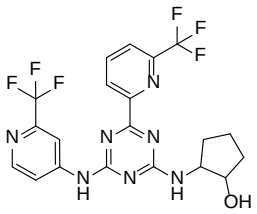
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.62 (d, 1 H), 8.16-7.56 (m, 4 H), 4.47-4.23 (m, 1 H), 3.62-3.61 (m, 1 H), 1.34-1.04 (m, 10 H). LC-MS: m/z 405.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 587 – N2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



1H NMR (METANOL-d_4) δ 8.7-8.25 (m, 3 H), 8.25-7.7 (m, 3 H), 4.4-4.1 (m, 1 H), 4.0 (m, 2 H), 3.65-3.5 (m, 2 H), 2.1-2.0 (m, 2 H), 1.8-1.6 (m, 2 H). LC-MS : m/z 486.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 588 - 2-((4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il) amino)ciclopentanol



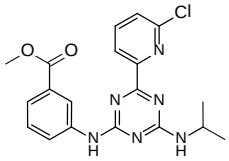
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.85-8.6 (m, 2.0 H), 8.5-8.0 (m, 4 H), 4.4-4.15 (m, 2 H), 2.4-1.6 (m, 6 H). LC-MS: m/z 486.0 $(M+H)^+$.

Preparación de ***3-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-N-ciclopropil-benzamida***

Paso 1: Preparación de ***3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il-amino)benzoato de metilo***

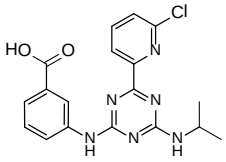
A una solución de 4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina (134 mg, 0.47 mmol) en tolueno (4 mL) se le agregó 3-aminobenzoato de metilo (85.6 mg, 0.57 mmol), Cs_2CO_3 (306.9 mg, 0.94 mmol), BINAP (29.33 mg, 0.047 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (43.13 mg, 0.047 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y se agitó a 110 ºC durante 40 minutos bajo irradiación de microondas. TLC (PE: EA = 1:1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se dividió entre H_2O (150 mL) y EA (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante combiflash para proporcionar 3-

(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)benzoato de metilo como un sólido amarillo.



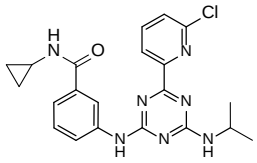
Paso 2: Preparación de *ácido 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)benzoico*

A una solución de 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)benzoato de metilo (112 mg, 0.28 mmol) en MeOH (2 mL) se le agregó NaOH (0.28 mL, 3 N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. TLC (PE: EA = 1:1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1N a pH = 6 y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL * 3). Los extractos combinados se concentraron para proporcionar ácido 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)benzoico como un sólido amarillo.



Paso 3: 3-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-N-ciclopropil-benzamida

A una solución de ácido 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)benzoico (104 mg, 0.27 mmol) en DMF (4 mL) se le agregó HATU (205 mg, 0.54 mmol), NMM (81.93 mg, 0.81 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se vertió en salmuera (150 ml) y se extrajo con EA (50 mL * 2). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante un método estándar para proporcionar el compuesto del título.

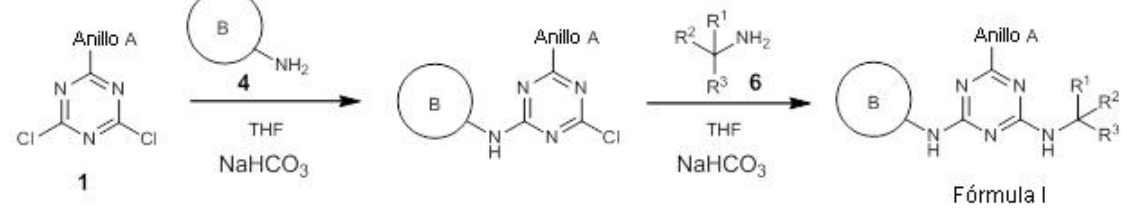


^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.57-8.40 (m, 2H), 8.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.87-0.82 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H). LC-MS : m/z 424.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8. Preparación de los Compuestos de Fórmula I donde el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido.

Los compuestos de este Ejemplo se prepararon mediante el método general en el Esquema 8, que se establece a continuación.

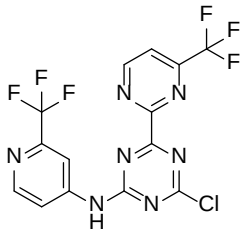
Esquema 8



Preparación de *2-metil-1-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-propan-2-ol*

Ejemplo 8, paso 1: *Preparación de 4-cloro-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-amina.* A una solución de 2,4-dicloro-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina (**1**) (981 mg, 3.31 mmol) en THF (80 mL) se le agregó 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (**4**) (590 mg, 3.64 mmol) y $NaHCO_3$ (556 mg, 6.6 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró y se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía de SiO_2 para

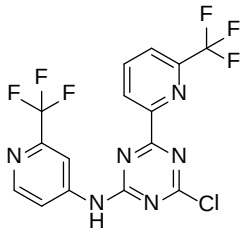
proporcionar 4-cloro-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-amina (0.45 g, 32%) como un sólido amarillo.



LCMS: m/z 422.2 $(M+H)^+$

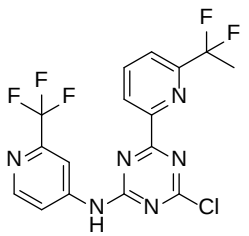
El siguiente intermedio se preparó de manera similar de acuerdo con el Ejemplo 8, paso 1:

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



LCMS: m/z 421.2 $(M+H)^+$

4-cloro-6-(6-(1,1-difluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina

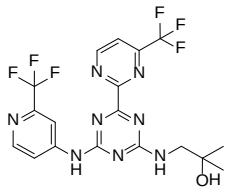


LCMS: m/z 416.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 8, paso 2: ***2-metil-1-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-propan-2-ol***

A una solución de [4-cloro-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-amina (90 mg, 0.21 mmol) en THF anhidro (2 mL) se le agregó 1-amino-2-metil-propan-2-ol (28.5 mg, 0.32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante un método estándar para proporcionar 2-metil-1-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-propan-2-ol.

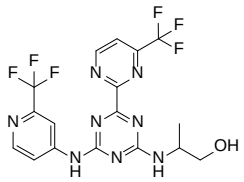
Compuesto 589 - 2-metil-1-((4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)propan-2-ol



^{1}H NMR ($MeOH-d_4$) δ 9.41-9.48 (m, 1H), 8.49-8.72 (m, 2H), 7.92-8.27 (m, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 1.37 (s, 6H). LC-MS: m/z 475.3 $(M+H)^+$.

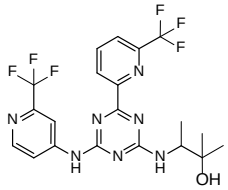
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a la secuencia sintética en el Esquema 8, Pasos 1 y 2, utilizando los reactivos e intermedios sintéticos adecuados:

Compuesto 590 - 2-((4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il) amino)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)propan-1-ol



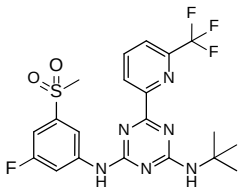
^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 9.35-9.41 (m, 1H), 8.39-8.64 (m, 2H), 8.18-8.21 (m, 1H), 7.93-8.13 (m, 1H), 4.34-4.46 (m, 1H), 3.67-3.80 (m, 2H), 1.31-1.39 (m, 3H). LC-MS: m/z 461.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 591 - 2-metil-3-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-butan-2-ol



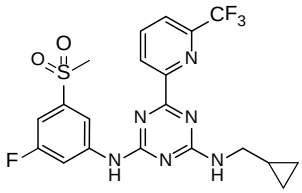
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.71-8.66 (m, 2H), 8.25-8.61 (m, 1H), 8.24-7.84 (m, 3H), 4.24-4.22 (m, 1H), 1.31-1.28 (s, 3 H). LC-MS: m/z 488.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 592 - N-terc-butil-N'-(3-fluoro-5-metanosulfonil-fenil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



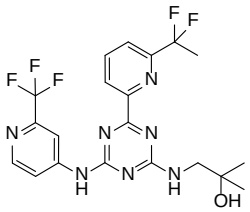
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.75-8.73 (m, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.57(s, 9H). LC-MS: m/z 485.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 593 - N-ciclopropilmetil-N'-(3-fluoro-5-metanosulfonil-fenil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



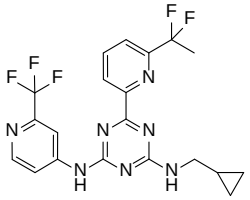
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.71-8.60 (m, 2H), 8.22-7.95 (m, 3H), 7.34-7.33 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.23 (m, 1H), 0.36-0.10 (m, 2H). LC-MS: m/z 483.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 594 - 1-((4-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il) amino)-2-metilpropan-2-ol



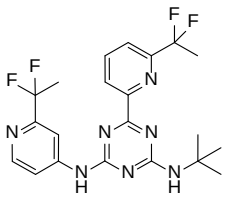
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.61-8.21 (m, 3 H), 8.15-7.85 (m, 3 H), 3.59 (d, 2 H), 2.11 (t, 3 H), 1.27 (d, 6 H). LC-MS: m/z 470.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 595 – N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



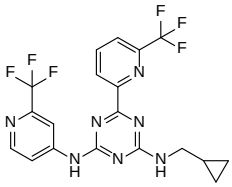
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.66-8.28 (m, 3 H), 8.22-7.85 (m, 3 H), 3.42 (dd, 2 H), 2.11 (t, 3 H), 1.21 (br, 1 H), 0.59-0.55 (m, 2 H), 0.36-0.31 (m, 2 H). LC-MS: m/z 452.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 596 – N2-(terc-butil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



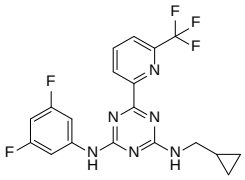
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.55-8.41 (m, 3 H), 8.11-8.07 (m, 1 H), 7.86-7.76 (m, 2 H), 2.14-1.93 (m, 6 H), 1.56 (s, 9 H). LC-MS: m/z 450.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 597 – N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



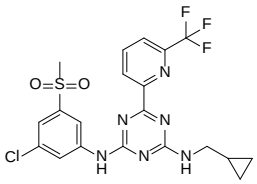
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.75-8.73 (d, 2 H), 8.55-8.38 (m, 1 H), 8.28-8.22 (m, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.88 (br, 1 H), 3.53-3.41 (dd, 2 H), 1.21 (br, 1 H), 0.64-0.58 (m, 2 H), 0.46-0.33 (m, 2 H). LC-MS: m/z 456.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 598 – N2-(ciclopropilmetil)-N4-(3,5-difluorofenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



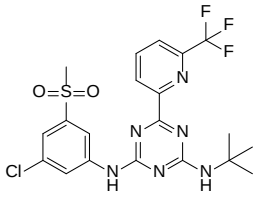
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.68-865 (m, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 6.61-6.56 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 1H), 0.57-0.55 (m, 2H), 0.34-0.33 (m, 2H). LC-MS: m/z 423.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 599 – N2-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-N4-(ciclopropilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



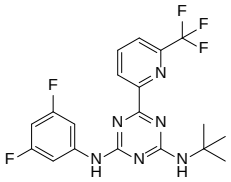
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.73-8.71 (m, 2H), 8.24-8.20 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 1.23-1.19 (m, 1H), 0.58-0.55 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H). LC-MS: m/z 499.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 600 – N2-(terc-butil)-N4-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



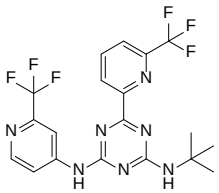
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.68-8.66 (m, 2H), 8.43-8.28 (m, 1H), 8.18-8.14 (m, 2H), 7.94-7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). LC-MS: m/z 501.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 601 – N2-(terc-butil)-N4-(3,5-difluorofenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



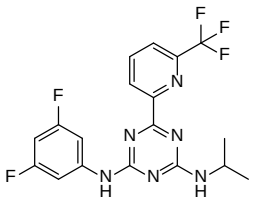
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.64-8.62 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 6.60-6.53 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). LC-MS: m/z 425.5 $(M+H)^+$.

Compuesto 602 – N2-(terc-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



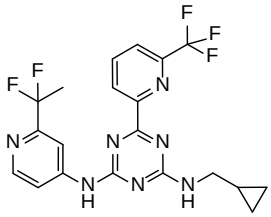
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.67-8.64 (m, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.21-8.17 (m., 2H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.81 (br.s., 1H), 1.55 (s, 9H). LC-MS: m/z 458.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 603 – N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



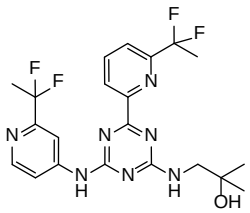
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.35-8.16 (d, 1H), 7.79-7.65 (m, 1H), 7.58-7.56 (s, 2H), 7.30-7.20(d,1H),6.10-6.0(s, 1H),4.50-4.27 (m, 1H), 1.33-1.31 (d, 6H). LC-MS: m/z 411.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 604 – N2-(ciclopropilmetil)-N4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



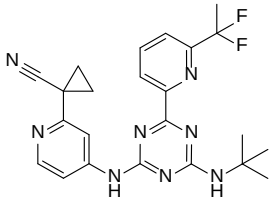
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.68 (d,1 H), 8.50-8.18 (m, 3 H), 8.02-7.73 (m,2 H), 3.42 (dd, 2 H), 2.01 (t, 2 H), 1.24-1.16 (m, 1 H), 0.58-0.55 (m, 2 H), 0.35-0.33 (m, 2H). LC-MS: m/z 452.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 605 - 1-((4-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-6-((2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il) amino)-2-metilpropan-2-ol



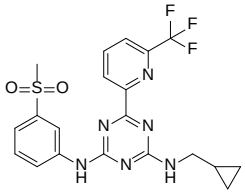
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.58-8.13 (m 3 H), 8.11-7.76 (m, 3 H), 3.60 (d, 2 H), 2.17-1.93 (m, 6 H), 1.28 (d, 6 H). LC-MS: m/z 466.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 606 - 1-(4-((4-(terc-butilamino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.71-8..5 (m, 1H), 8.4-8.2 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.9 (m, H), 7.6 (m, 1H), 2.15-2.06 (t, J = 18 Hz, 3H), 1.78-1.74 (d, J = 16 Hz, 4H), 1.55 (s, 9H). LC-MS: m/z 450.2 $(M+H)^+$.

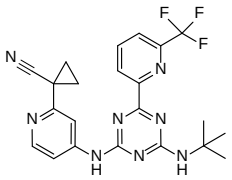
Compuesto 607 – N2-(ciclopropilmetil)-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (DMSO, T=273+80K) δ 10.03 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.59-7.84 (m, 3H), 3.35 (br.s., 2H), 3.17 (S, 3H), 1.15-1.14 (m, 1H),

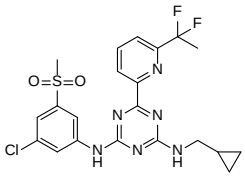
0.48-0.46 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 2H). LC-MS: m/z 465.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 608 - 1-(4-((4-(terc-butilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino) piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



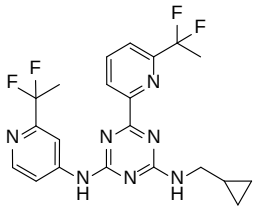
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.87-8.85 (m, 1H), 8.7-8.11 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7..585-7.583(m,1H) 1.8-1.70 (d, 4H),1.59-1.54(m,6H). LC-MS: m/z 455.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 609 – N2-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-N4-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



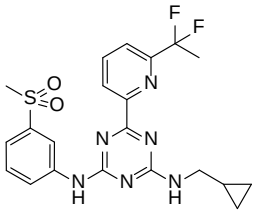
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.65 (s, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.06-8.04 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.84-7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.56 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.13-20.3 (t, *J* = 19.2 Hz, 1H), 1.18-1.13 (m, 1H), 0.54-0.50 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 2H). LC-MS: m/z 501.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 610 – N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



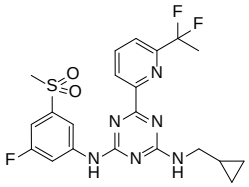
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.56-8.13 (m, 3H), 8.11-7.77 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 2 H), 2.15-1.94 (m, 6 H), 1.22-1.18 (m, 1 H), 0.58-1.19 (m, 1 H), 0.59-0.54 (m, 2 H), 0.36-0.31 (m, 2 H). LC-MS: m/z 448.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 611 – N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



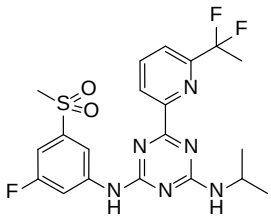
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.96 (s, 1 H), 8.58-8.55 (m, 1 H), 8.10-7.78 (m, 3 H), 7.62-7.55 (m, 2 H), 3.44-3.41 (m, 2 H), 3.14 (d, 3 H), 2.11 (t, 3 H), 1.20-1.17 (m, 1 H), 0.57-0.52 (m, 2 H), 0.36-0.33 (m, 2 H). LC-MS: m/z 461.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 612 – N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3-fluoro-5-(metilsulfonil) fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



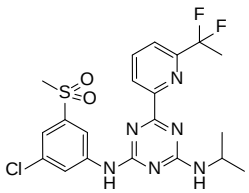
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.58-8.13 (m, 2 H), 8.12-7.86 (m, 2 H), 7.36-7.32 (m, 1 H), 3.46-3.41 (m, 2 H), 3.19 (d, 3 H), 2.13 (t, 3 H), 1.24-1.18 (m, 1 H), 0.59-0.56 (m, 2 H), 0.37-0.35 (m, 2 H). LC-MS: m/z 479.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 613 - 6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N2-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



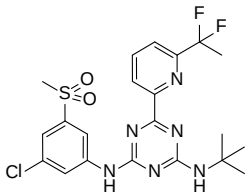
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.57 (d, 2 H), 8.13-7.86 (m, 3 H), 7.37-7.32 (m, 1 H), 4.37-4.34 (m, 1 H), 3.19 (d, 3 H), 2.18-2.06 (m, 3 H), 1.35-1.32 (m, 6 H). LC-MS: m/z 467.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 614 – N2-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



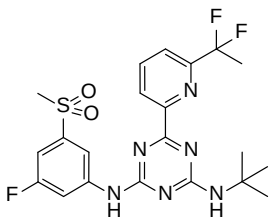
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.73-8.33 (m, 2 H), 8.11 (t, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 4.48-4.28 (m, 1 H), 3.20 (d, 3 H), 2.13 (t, 3 H), 1.34 (t, 6 H). LC-MS: m/z 488.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 615 – N2-(terc-butil)-N4-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



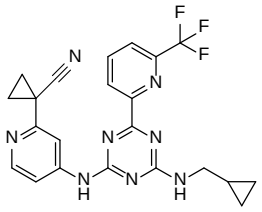
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.57-8.56 (m, 1 H), 8.43-8.25 (m, 2 H), 8.12-8.06 (m, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 2.11 (t, 3 H), 1.56 (s, 9 H). LC-MS: m/z 497.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 616 – N2-(terc-butil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



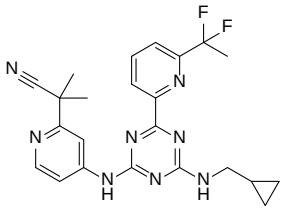
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.59-8.42, 8.13-8.05 (m, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.18-2.06 (m, 3 H), 1.57 (s, 9 H). LC-MS: m/z 481.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 617 - 1-(4-((4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.87-8.85 (m, 1H), 8.7-8.11 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.585-7.583(m,1H) ,3.35 (br.s., 2H) , 1.15-1.14 (m, 1H), 0.48-0.46 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 2H). LC-MS: m/z 453.1 $(M+H)^+$.

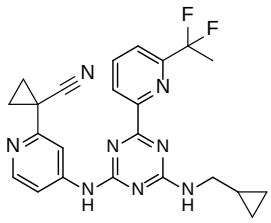
Compuesto 618 - (4-((4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.60-8.56 (m, 1H), 8.44-8.37 (m, 2H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 3.45-3.43 (d, 2H), 2.15-2.06 (t, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.21-1.16

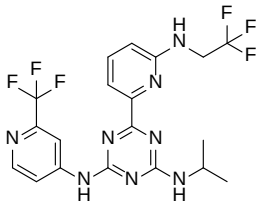
(m, 1H), 0.57-0.54 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H). LC-MS: m/z 451.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 619 - 1-(4-((4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.64-8.57 (t, 1H), 8.54-8.53 (d, 1H), 8.26-8.25 (d, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 3.46-3.44 (d, 2H), 2.16-2.06 (q, 3H), 1.80-1.71 (m, 4H), 1.19-1.12 (m, 1H), 0.56-0.53 (m, 2H), 0.37-0.34 (m, 2H). LC-MS: m/z 449.3 $(M+H)^+$.

N2-isopropil-6-(6-(2,2,2-trifluoroetilamino)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



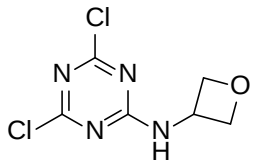
^{1}H NMR (DMSO-d_4): δ 10.6-10.2 (m, 1 H), 8.7-8.4 (m, 2 H), 8.4-7.8 (m, 2 H), 7.8-7.5 (m, 2 H), 7.4-7.2 (m, 1 H), 6.8 (m, 1 H), 4.5-4.0 (m, 3 H), 1.2 (d, J = 4.8 Hz, 1 H). LC-MS: m/z 473.2 $(M+H)^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general que muestra el Esquema 4:

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 4, paso 1, utilizando los reactivos adecuados:

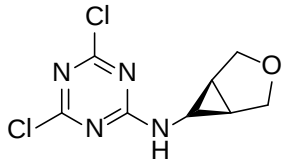
Preparación de ***(4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)-oxetan-3-il-amina***

La utilización el procedimiento estándar descrito anteriormente proporcionó el compuesto del título que se utilizó directamente en el siguiente paso.



Preparación de ***(4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)–amina***

Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente, excepto que se agregó DIPEA (1 eq.) para proporcionar ***(4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il–amina*** como un sólido blanco.

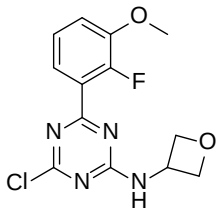


LCMS: m/z 247.1 $(M+H)^+$.

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 4, paso 2:

Preparación de ***4-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina***

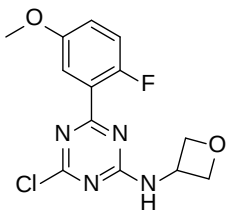
La utilización del procedimiento estándar descrito anteriormente proporcionó el compuesto del título.



LCMS: m/z 311.0 $(M+H)^+$.

Pasos 2-9: Preparación de ***4-cloro-6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-N-(oxetan-3-il)-1,3,5- triazin-2-amina***

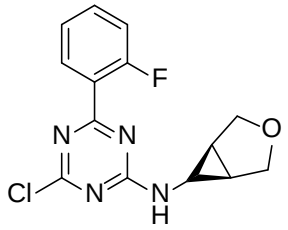
La utilización del procedimiento estándar descrito anteriormente proporcionó el compuesto del título.



LCMS: m/z 311.1 $(M+H)^+$.

Preparación de ***N-((1R,5S,6r)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-cloro-6-(2-fluoro fenil)-1,3,5-triazin-2-amina***

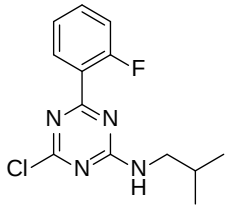
La utilización del procedimiento estándar descrito anteriormente proporcionó el compuesto del título.



LCMS: m/z 306.9 $(M+H)^+$.

Preparación de ***4-cloro-6-(2-fluorofenil)-N-isobutil-1,3,5-triazin-2-amina***

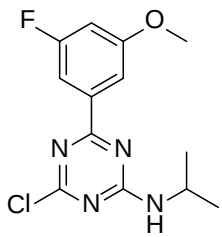
La utilización del procedimiento estándar descrito proporcionó el compuesto del título.



LCMS: m/z 281.1 $(M+H)^+$.

Preparación de ***4-cloro-6-(6-fluoro-5-metoxifenil)-N-isopropil-1,3,5–tri-azin-2-amina.***

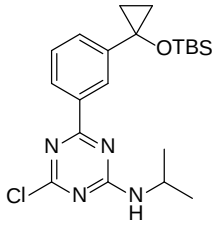
La utilización del procedimiento estándar descrito anteriormente proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.



LCMS: m/z 297.1 $(M+H)^+$.

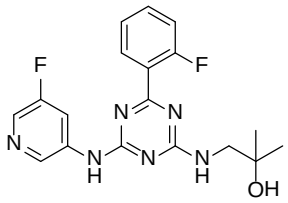
Preparación de ***4-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi) ciclopropil)fenil)-6-cloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-****amina.*

La utilización del procedimiento estándar descrito anteriormente proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro.



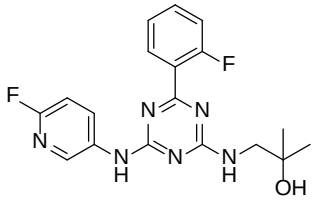
Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el Ejemplo 4, paso 3 (Procedimiento C), utilizando los intermedios y reactivos adecuados:

Compuesto 621 - 1-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



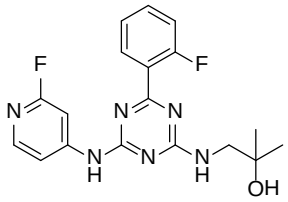
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.68-9.01 (m, 1H), 8.44-8.51 (m, 2H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.76-8.77 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H),7.76-7.81 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 1.27-1.31 (m, 6H). LC-MS: m/z 373.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 622 - 1-(4-(2-fluorofenil)-6-(6-fluoropiridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



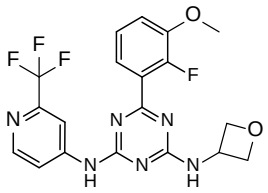
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.08-8.15 (m, 1H), 7.96-7.97 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 2H),3.53-3.55 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 1.25-1.27 (m, 6H). LC-MS: m/z 373.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 623 - 1-(4-(2-fluorofenil)-6-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



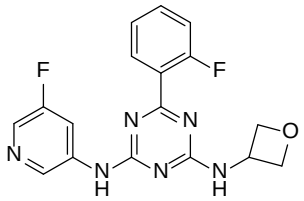
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.27-8.55 (m, 1H), 8.25-8.27 (m, 2H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H),3.51-3.53 (m, 2H), 1.28 (m, 6H). LC-MS: m/z 373.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 624- 6-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



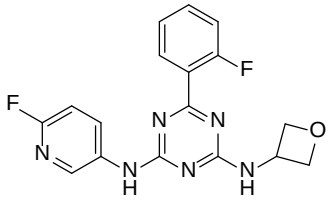
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.53-10.43 (m, 1H), 8.89-7.92 (m, 4H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.25 Hz, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 2H), 4.61 (t, J = 6.18 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H). LC-MS: m/z 437.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 625 - 6-(2-fluoro-fenil)-N-(5-fluoro-piridin-3-il)-N'-oxetan-3-il-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



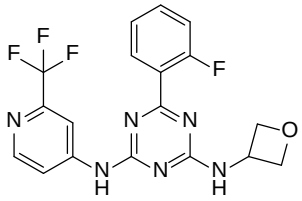
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.17-10.12 (m, 1H), 8.77-7.98 (m, 5H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.37-7.34 (m., 2H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.81-4.80 (m, 2H), 4.62-4.61 (m, 2H). LC-MS: m/z 357.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 626 - 6-(2-fluoro-fenil)-N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-oxetan-3-il-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



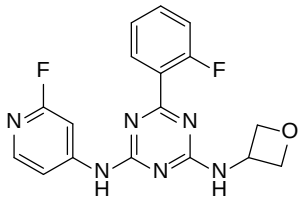
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10.06-9.59 (m, 1H), 8.71-8.29 (m, 3H), 8.07-7.95 (m, 1H), 7.61-7.56 (m., 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.16-7.15 (m, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.77-4.76 (m, 2H), 4.59-4.56 (m, 2H). LC-MS: m/z 357.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 627- 6-(2-fluoro-fenil)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



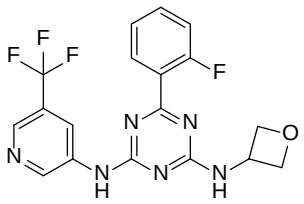
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.56-8.47 (m, 2H), 8.17-7.89 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.31-7.21 (m., 2H), 5.34-5.24 (m, 1H), 5.01-4.99 (m, 2H), 4.80-4.73 (m, 2H). LC-MS: m/z 407.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 628 - 6-(2-fluoro-fenil)-N-(2-fluoro-piridin-4-il)-N'-oxetan-3-il-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



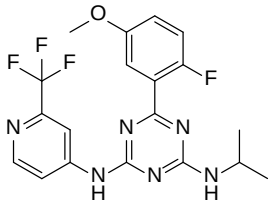
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10.45-10.39 (m, 1H), 8.86-8.68 (m, 1H), 8.08-7.69 (m, 5H), 7.37-7.33 (m., 2H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.64-4.59 (m, 2H). LC-MS: m/z 357.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 629- 6-(2-fluoro-fenil)-N-oxetan-3-il-N'-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



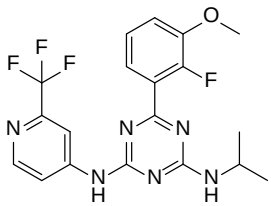
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.34-10.20 (m, 1H), 9.25-8.50 (m, 3H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.77-7.72 (m., 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 5.10-4.99 (m, 1H), 4.79-4.56 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 2H). LC-MS: m/z 407.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 630- 6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-N-isopropil-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



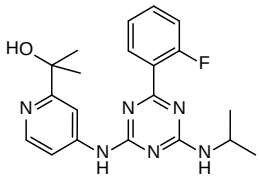
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.70-7.82 (m, 3H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 4.30-4.25 (m., 1H), 3.84 (s, 3H), 4.26-4.23 (m, 1H), 1.317-1.279 (d, J = 15.2 MHz, 3H). LC-MS: m/z 422.9 $(M+H)^+$.

Compuesto 631- 6-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-isopropil-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



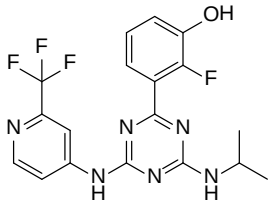
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.65-7.83 (m, 3H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.28-4.25 (m., 1H), 3.92 (s, 3H), 1.315-1.272 (d, J = 17.2 MHz, 3H). LC-MS: m/z 423.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 632 - 2-(4-((4-(2-fluorofenil)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)propan-2-ol



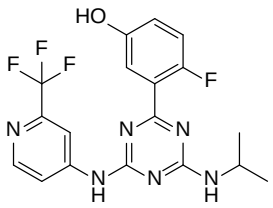
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.30-8.08 (m, 3 H), 7.70-7.51 (m, 2 H), 7.29 (t, 1 H), 7.24-7.19 (dd, 1 H), 4.36-4.34 (m, 1 H), 1.57 (s, 6 H), 1.32-1.28 (m, 6 H). LC-MS: m/z 383.3$(M+H)^+$.

Compuesto 633 - 2-fluoro-3-[4-isopropilamino-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenol



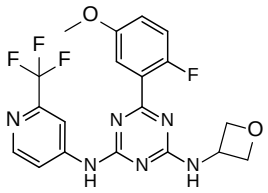
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.70-8.68 (d, J =6 Hz, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 7.90-7.89 (m, 1H), 7.59-7.57 (m., 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 4.39-4.35 (m, 1H), 1.407-1.391 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 409.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 634 - 4-fluoro-3-[4-isopropilamino-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenol



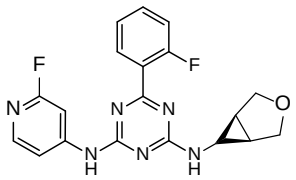
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.70-8.68 (d, J =5,6 MHz, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.58-7.55 (m., 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 4.40-4.35 (m, 1H), 1.40-1.39 (d, J = 6.4 MHz, 3H). LC-MS: m/z 409.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 635- 6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



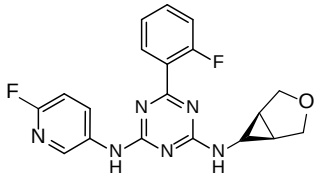
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.73-10.63 (m, 1H), 9.11-8.11 (m, 4H), 7.82-7.69 (m, 1H), 7.47 (t, J = 9.62 Hz, 1H), 7.35 (brs., 1H), 5.34-5.20 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 2H), 4.83-4.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H). LC-MS: m/z 437.3$(M+H)^{+\cdot}$

Compuesto 636 - 6-(2-fluoro-fenil)-N-(2-fluoro-piridin-4-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



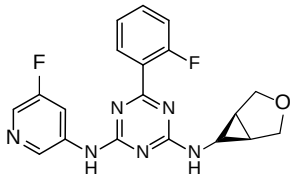
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.50-10.21 (m, 1H), 8.35-7.85 (m, 4H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 3.96-3.88 (m., 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 2.66-2.49 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H). LC-MS: m/z 383.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 637 - 6-(2-fluoro-fenil)-N-(6-fluoro-piridin-3-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.71-8.57 (m, 1H), 8.30 (brs. 1H), 8.18 (brs. 1H), 7.81 (brs. 1H), 7.50-7.43 (m., 2H), 7.21 (brs. 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 2H). LC-MS: m/z 383.2 $(M+H)^+$.

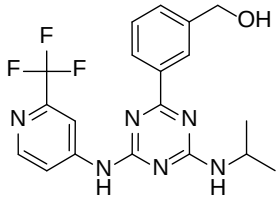
Compuesto 638 - 6-(2-fluoro-fenil)-N-(5-fluoro-piridin-3-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.67 (brs., 2H), 8.20-8.07 (m, 2H), 7.56 (brs., 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 4.14-4.05 (m., 2H), 3.83-

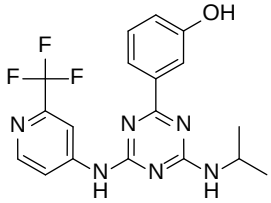
3.78 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.00-1.96 (m,2H). LC-MS: m/z 383.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 639 - {3-[4-isopropilamino-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-metanol



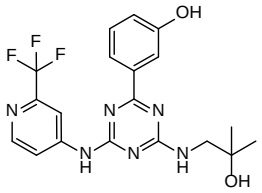
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.37-8.41 (m, 3H), 8.31-8.28 (m, 2H), 7.53-7.53 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 4.685 (s, 2H), 4.52-4.18 (m, 1H), 1.31-1.30 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 405.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 640 - 3-[4-isopropilamino-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenol



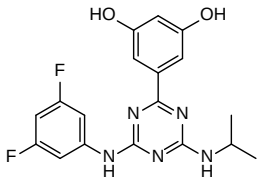
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.679-8.245 (m, 2H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.32-7.282 (m, 1H), 7.00-6.98 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m,1H), 1.34-1.25 (m, 6H). LC-MS: m/z 391.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 641 - 3-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenol



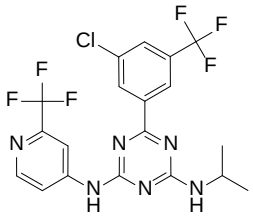
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.72-8.70 (m, 1 H), 8.68-8.38 (m, 1 H), 8.28-7.96 (m, 1 H), 7.79-7.70 (m, 2 H), 7.51-7.44 (m, 1 H), 7.23-7.17 (m, 1 H), 3.65 (d, 2 H), 1.36 (d, 6 H). LC-MS: m/z 421.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 642 - (5-(4-((3,5-difluorofenil)amino)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)benceno-1,3-diol



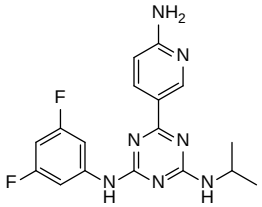
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 7.51-7.48 (m, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 6.52-6.41 (m, 2 H), 4.23-4.21 (m, 1 H), 1.35-1.27 (m, 6 H). LC-MS: m/z 374.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 644- 6-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-N-isopropil-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



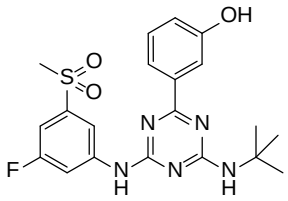
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.79-8.50 (m, 3H), 8.49-7.86 (m, 2H), 7.77-7.76 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 1.32-1.30 (d, 6H). LC-MS: m/z 477.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 645 - 6-(6-aminopiridin-3-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



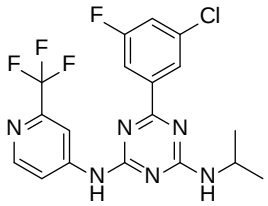
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.80 (d, 1 H), 8.87 (d, 1H), 8.52-7.29 (m, 5 H), 6.78-6.50 (m, 3 H), 4.29-4.11 (m, 1 H), 1.20 (d, 6 H). LC-MS: m/z 358.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 646 - 3-(4-(terc-butilamino)-6-((3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenol



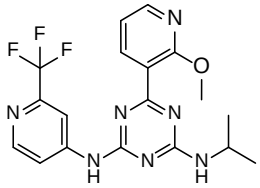
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.37-7.74 (m, 4 H), 7.25 (br, 2 H), 6.92 (br, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 1.51 (s, 6 H). LC-MS: m/z 432.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 647 - 6-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



1H NMR (DMSO-d_6) δ 10.39-10.56 (m, 1H), 8.16-8.70 (m, 4H), 7.71-8.00 (m, 3H), 4.16-4.35 (m, 1H), 1.25 (dd, J = 6.4, 6H). LC-MS: m/z 427.1 $(M+H)^+$.

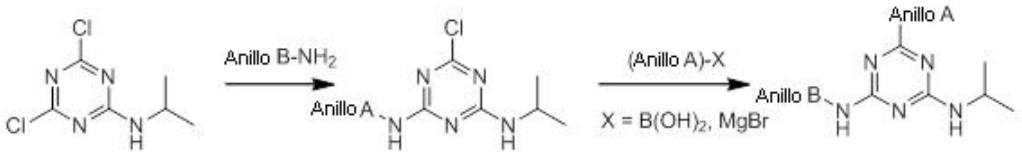
Compuesto 648 – N2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-3-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



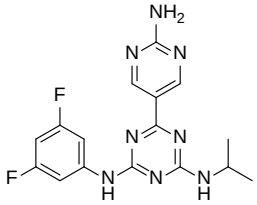
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.61-8.27 (m, 3 H), 8.23-7.88 (m, 2 H), 7.09-7.06 (m, 1 H), 4.28-4.25 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.31-1.28 (m, 6 H). LC-MS: m/z 406.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9. Preparación de los Compuestos de Fórmula I donde el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido. Los compuestos de este Ejemplo se prepararon mediante el método general en el Esquema 9 que se establece a continuación.

Esquema 9



Compuesto 649 - 6-(2-aminopiridin-5-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



Ejemplo 9, Paso 1:

Preparación de ***6-cloro-N^2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina***

A una solución de 4,6-dicloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina (1 g, 4.83 mmol) en THF (10 mL) se le agregó 3,5-difluoro anilina (0.62 g, 4.83 mmol), ^{t}BuONa (0.93 g, 9.66 mol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0.35 g, 0.48 mmol). La mezcla se agitó a 80 ºC bajo protección con N2 durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, concentró y purificó para proporcionar 6-cloro-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina como un sólido blanco.

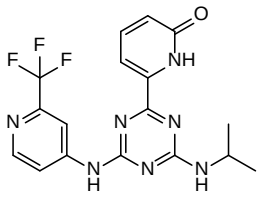
Ejemplo 9, Paso 2:

A una mezcla de 5-cloro-N1-(3,5-difluorofenil)-N3-isopropilbenceno-1,3-diamina (50 mg, 0.17 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (37 mg, 0.17 mmol) y Cs_2CO_3 (108 mg, 0.34 mmol) en dioxano/agua (0.8 mL/0.16 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 0.017 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante un método estándar para proporcionar 6-(2-aminopirimidin-5-il)-N2-(3,5-difluoro-fenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina.

^{1}H NMR (METANOL-d4): δ 9.11-9.17 (m, 2H), 7.49-7.50 (m, 2H), 6.51-6.55 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 359.2 $(M+H)^+$.

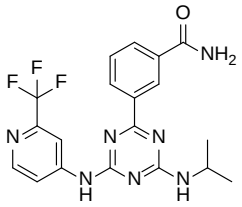
Lo siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 8, método B, utilizando los intermedios y reactivos adecuados.

Compuesto 650 - 6-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2(1H)-ona



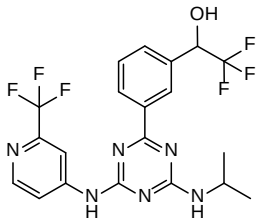
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.70-8.25 (m, 2H), 8.15-8.06 (m, 1H), 7.81-7.50 (m, 1H), 6.89 (br, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 6H). LC-MS: m/z 392.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 651 - 6-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il) picolinamida



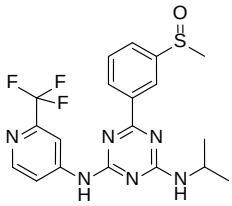
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.56 (br, 1 H), 8.87-8.85 (m, 1H), 8.68-8.04 (m, 6H), 7.92-7.96 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 1.25 (d, 6H). LC-MS: m/z 418.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 652 - 2,2,2-trifluoro-1-(3-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il) fenil)etanol



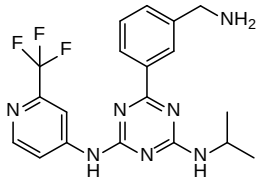
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.76-8.40 (m, 4H), 8.32-7.52 (m, 3H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.51-4.28 (m, 1H), 1.34 (d, 6H). LC-MS: m/z 473.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 653 - N-isopropil-6-(3-metanosulfinil-fenil)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



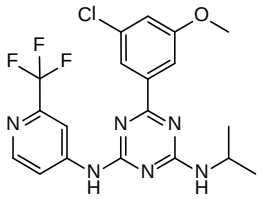
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.81-8.28 (m, 4H), 7.91-7.71 (m, 3H), 4.51-4.28 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.36-1.33 (m, 6 H). LC-MS: m/z 437.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 654 - 6-(3-(aminometil)fenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



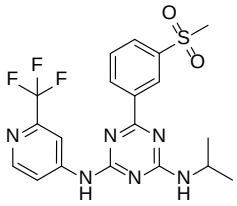
^{1}H NMR (METANOL-d4) δ 8.66-8.40 (m, 4H), 7.96 (br, 1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 4.52-4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 1.34 (d, 6H). LC-MS: m/z 404.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 655 - 6-(3-cloro-5-metoxifenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



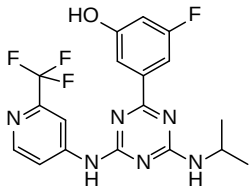
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.44 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.30-8.08 (m, 1H), 7.92-7.79 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 4.35-4.13 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.24 (d, 6H). LC-MS: m/z 439.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 657 - N-isopropil-6-(3-metanosulfonil-fenil)-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



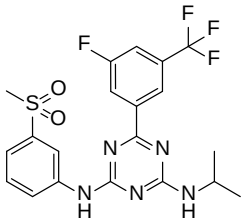
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.95 (s, 1H), 8.76-7.98 (m, 5H), 7.80-7.76 (m, 1H), 4.49-4.22 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.34-1.27 (m, 6 H). LC-MS: m/z 453.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 658 - 3-fluoro-5-[4-isopropilamino-6-(2-trifluorometil-piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenol



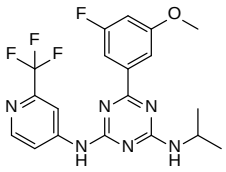
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.63-8.63 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 6.80-6.78 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 1.36-1.34 (d, J= 6 Hz, 6H). LC-MS: m/z 409.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 660 - 6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



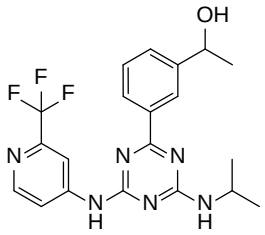
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.98 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.99-7.75 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.15 (d, 3H), 1.30 (d, 6H). LC-MS: m/z 470.0 $(M+H)^+$.

Compuesto 662 - 6-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



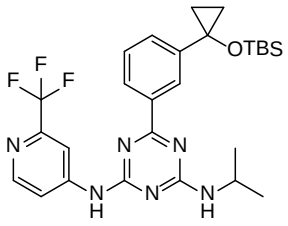
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.30 (d, 1H), 8.67-8.04 (m, 3H), 8.04-7.58 (m, 3H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.35-4.10 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.21 (d, 3H). LC-MS: m/z 423.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 663 - 1-(3-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il) fenil)etanol

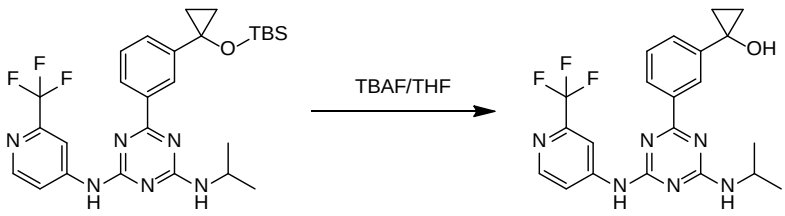


^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.74-8.29 (m, 4H), 8.28-7.80 (m, 1H), 7.57-7.43 (m, 2H), 4.48-4.26 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.31 (d, 6H). LC-MS: m/z 419.2 $(M+H)^+$.

6-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)fenil)-N2-isopropil-N^4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

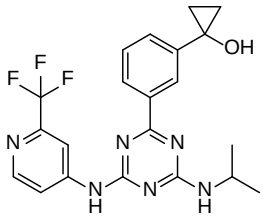


LCMS: m/z 545.3 $(M+H)^+$.



A una solución de 6-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)fenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (510 mg, 0.936 mmol) en THF anhidro (15 mL) era [sic] TBAF (490 mg, 1.872 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, entonces se concentró. El producto bruto se purificó mediante un método estándar para proporcionar 1-(3-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin -4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ciclopropanol.

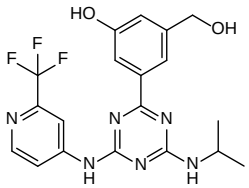
Compuesto 664 - 1-(3-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il) fenil)ciclopropanol



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.67-8.46 (m, 2H), 8.31-8.21 (m, 2H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.52-7.39 (m, 2H), 4.45-4.23 (m, 1H),

1.32-1.30 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.23-1.22 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 2H). LC-MS: m/z 431.2 $(M+H)^+$.

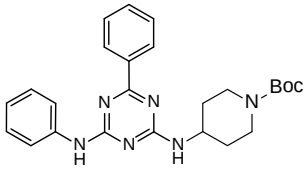
Compuesto 665 - 3-(hidroximetil)-5-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il) fenol



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.40-10.24 (m, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.68-8.26 (m, 2H), 7.93-7.59 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.50-4.49 (d, *J*=5.6, 2H), 4.20-4.12 (m, 1H) 1.26-1.23 (m, 6H). LC-MS: m/z 421.2 $(M+H)^+$.

Lo siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 5, utilizando los intermedios y reactivos adecuados.

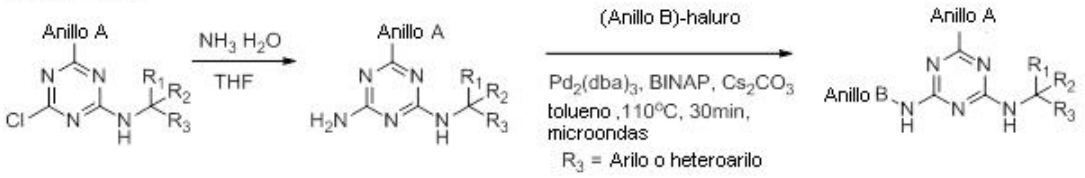
Compuesto 667 - terc-butil éster del ácido 4-(4-fenil-6-fenilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico



^{1}H NMR (CDCl3) δ: 8.23-8.82 (m, 2H), 8.53-7.66 (m., 2H), 7.33-7.48 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 2H), 6.98-7.09 (m., 2H), 5.05-5.29 (m, 1H), 3.95-4.20 (m, 3H), 2.85-2.97 (m, 2H), 2.03 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.37-1.42 (m, 11H). LC-MS: m/z 447.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10: Preparación de compuestos de la Fórmula 1 mediante N-arilación de acoplamiento cruzado de triazina-amina.

Esquema 10

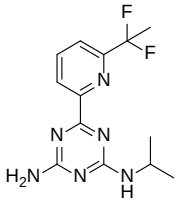


Ejemplo 10, Paso 1: Preparación de N2-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina. A la solución de **4-cloro-N-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin–2-amina** (300 mg, 0.94 mmol) en THF (5 mL) se le agregó NH_3/H_2O (8 mL). La mezcla se agitó a 80 ºC durante la noche. TLC (PE: EA = 1:1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se lavó con H_2O y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró para proporcionar **N2-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina** como

un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z 299.8 $(M+H)^+$.

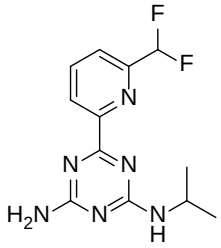
Los siguientes intermedios se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 10, paso 1:

6-[6-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-il]-N-isopropil-[1,3,5] triazin-2,4-diamina



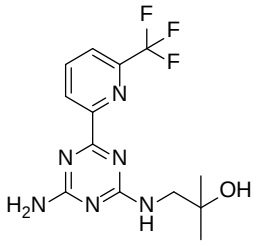
LC-MS : m/z 295.2 $(M+H)^+$.

6-(6-difluorometil-piridin-2-il)-N-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



LC-MS : m/z 281.1 $(M+H)^+$.

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

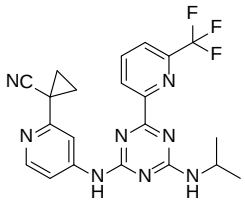


LC-MS : m/z 329.0 $(M+H)^+$.

Paso 2: Preparación de 1-(4-(4-(isopropilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino) piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo. A una solución de ***N2-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina*** (120 mg, 0.4 mmol) en tolueno anhidro (5 mL) se le agregó ***1-(4-cloro-piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo*** (89 mg, 0.48 mmol), Cs_2CO_3 (262 mg, 0.8 mmol), BINAP (24.9 mg, 0.04 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (36.6 mg, 0.04 mmol) bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 ºC durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante un método estándar para proporcionar ***1-(4-(4-(isopropilamino)-6-(6-(trifluorometil)-piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)piridin-2-il) ciclopropanocarbonitrilo***.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los intermedios adecuados usando el procedimiento del Ejemplo 10, paso 2:

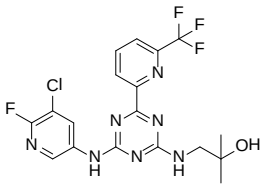
Compuesto 669 - 1-{4-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il}-ciclopropanocarbonitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.79-8.78 (m, 2H), 8.27(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 3.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.31 (d, J = 4.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 441.2 $(M+H)^+$.

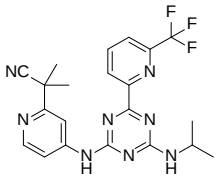
Compuesto 670 - 1-[4-(5-cloro-6-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol

Se utilizó el procedimiento estándar descrito, excepto que se reemplazó BINAP con X-Phos y Cs_2CO_3 con t-BuONa para proporcionar **670**.



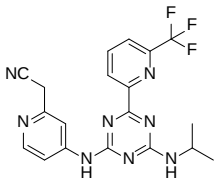
^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.82-8.63 (m, 2H), 8.39-8.38 (m, 1H), 8.22 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 1.30 (d, J= 4.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 458.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 671 - 2-{4-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il}-2-metil-propionitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.77-8.73 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 3.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 443.2 $(M+H)^+$.

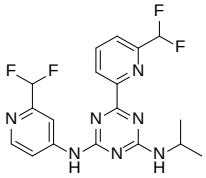
Compuesto 672 - {4-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il}-acetonitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 10.41 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 9.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.4 Hz, 1.9 Hz,, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.97-7.67 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 415.3 $(M+H)^+$.

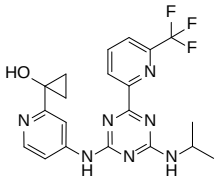
Compuesto 673 - 6-(6-difluorometil-piridin-2-il)-N-(2-difluorometil-piridin-4-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

Se utilizó el procedimiento estándar descrito en el Ejemplo 10 Paso 2, excepto que se reemplazó Cs_2CO_3 por t-BuONa para proporcionar **673**.



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.64-7.77 (m, 6H), 6.98-6.58 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 408.2 $(M+H)^+$.

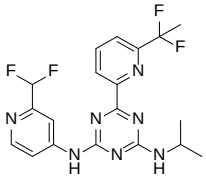
Compuesto 674 - 1-{4-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il}-ciclopropanol



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.61-8.64 (q, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.09-8.16 (m, 2 H), 7.86-7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.44-7.62 (m, 1 H), 4.26-4.30 (m, 1 H), 1.76-1.23 (m, 8 H), 1.10-1.12 (q, J = 4 Hz, 2 H). LC-MS: m/z 432.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 675 - 6-[6-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-il]-N-(2-difluorometil-piridin-4-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

Se utilizó el procedimiento estándar descrito en el Ejemplo 10 Paso 2, excepto que se reemplazó Cs_2CO_3 por t-BuONa lo cual proporcionó **675**.

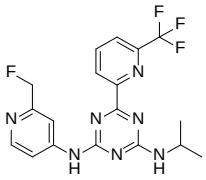


^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.58-8.46 (m, 2H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 2H), 6.86-6.58 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H),

2.17-2.05 (m, 3H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LC-MS: m/z 422.2 $(M+H)^+$.

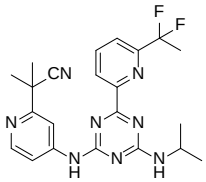
Compuesto 676 - N-(2-fluorometil-piridin-4-il)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

Se utilizó el procedimiento estándar descrito en el Ejemplo 10 Paso 2, excepto que se reemplazó Cs_2CO_3 por t-BuONa lo cual proporcionó **676**.



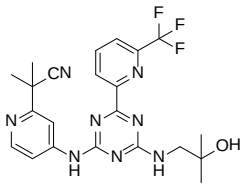
^1H NMR (METANOL-d_4) δ 8.72-8.70 (m, 1H), 8.40-7.98 (m, 5H), 5.55 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.52-4.33 (m, 1H), 1.34 (d, J = 8.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 408.1 $(M+H)^+$.

Compuesto 677 - 2-(4-{4-[6-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-il]-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-pridin-2-il)-2-metil-propionitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 2.12 (t, J = 19.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 439.2(M+H)$^+$.

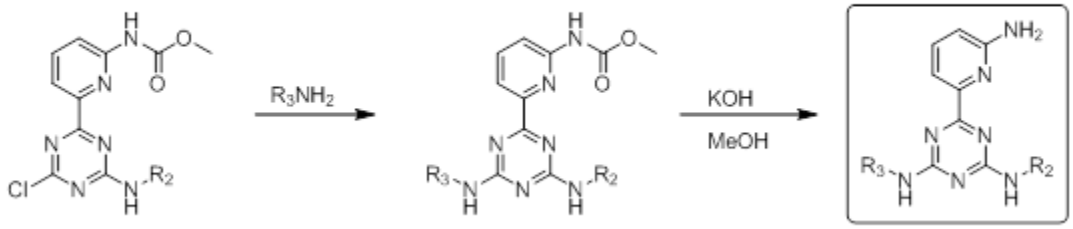
Compuesto 678 - 2-{4-[4-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piridin-2-il}-2-metil-propionitrilo



^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8.80-8.78 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 3.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 473.2(M+H)$^+$.

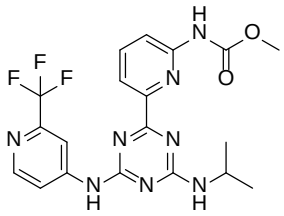
Ejemplo 11: Preparación de compuestos de la Fórmula I donde el Anillo A es 6-aminopiridilo.

Esquema 11



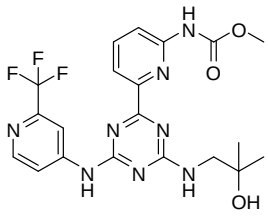
Ejemplo 11, Paso 1: Las preparaciones de los siguientes intermedios son análogas al procedimiento del Esquema 3, Paso 4, usando los materiales de partida e intermedios adecuados:

Compuesto 679 - (6-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil) piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)carbamato de metilo



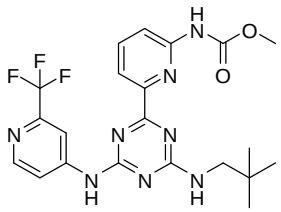
LCMS: m/z 449.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 680 - 6-(4-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il) piridin-2-il-carbamato de metilo



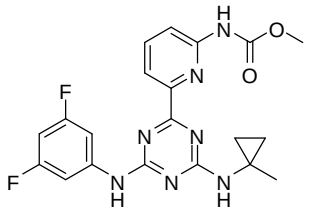
LCMS: m/z 479.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 681 - 6-(4-(neopentilamino)-6-(2-(trifluorometil) piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo



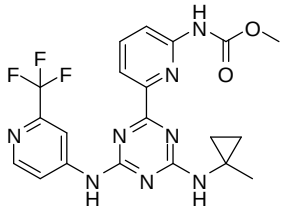
LCMS: m/z 477.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 682 - 6-(4-(3,5-difluorofenilamino)-6-(1-metilciclopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo



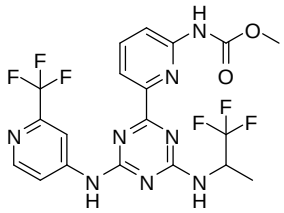
LCMS: m/z 428.2 $(M+H)^+$.

6-(4-(1-metilciclopropilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo



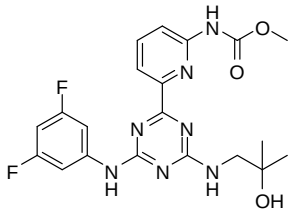
LCMS: m/z 461.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 683 - 6-(4-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-6-(1,1,1-trifluoro-propan-2-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il) piridin-2-ilcarbamato de metilo



LCMS: m/z 503.2 $(M+H)^+$.

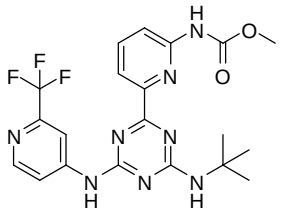
Compuesto 684 - 6-(4-(3,5-difluorofenilamino)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil-amino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo



LCMS: m/z 446.1 $(M+H)^+$.

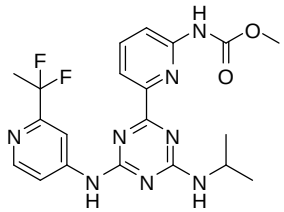
Preparación de ***6-(4-(terc-butilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo***

Se utilizó el procedimiento estándar descrito anteriormente para proporcionar el ***Compuesto 685 - 6-(4-(terc-butilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il) piridin-2-ilcarbamato de metilo***



LCMS: m/z 463.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 686 - 6-(4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-ilamino)-6-(isopropil-amino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo



LCMS: m/z 445.1 $(M+H)^+$.

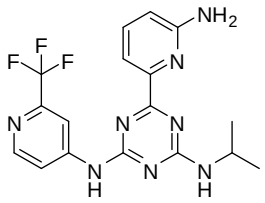
Ejemplo 11, Paso 2: Preparación de *6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4–il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina.*

A una solución de ***6-(6-cloro-piridin-2-il)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina*** (170 mg, 0.38 mmol) en metanol (6 mL) se le agregaron 5 gránulos de KOH. La mezcla se calentó hasta 80 ºC durante 12 horas. TLC (acetato de etilo) mostró que la reacción estaba completa. Se ajustó el pH de la mezcla a 7 y se

filtró, el filtrado se concentró y se mediante un método estándar para proporcionar ***6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina***.

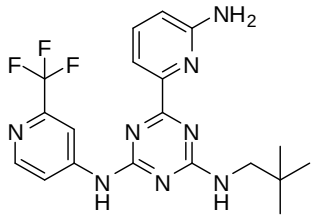
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 11, Paso 2, utilizando materiales de partida y reactivos adecuados:

Compuesto 687 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



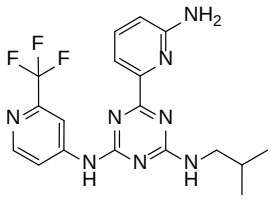
^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.5-8.65 (m, 1.5 H), 7.8-8.3 (m, 3.5 H), 7.2 (m, 1 H), 4.2-4.6 (m, 1 H), 1.25-1.4 (m, 6 H). LC-MS: m/z 391.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 689 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-neopentil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

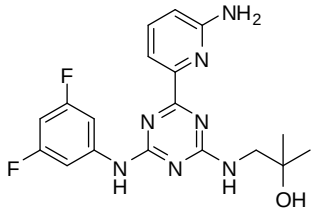


^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.75 (m, 1 H), 8.1-8.6 (m, 2 H), 7.6-7.8 (m, 2 H), 6.85 (m, 1 H), 3.4-3.5 (m, 2 H), 1.0 (s, 9 H). LC-MS: m/z 419.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 690 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-isobutil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

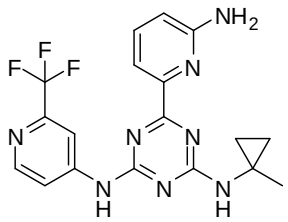


Compuesto 691 - 1-(4-(6-aminopiridin-2-il)-6-(3,5-difluorofenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



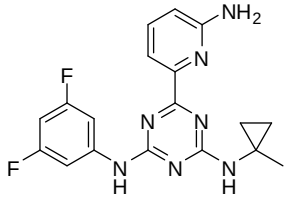
1H NMR (METANOL-d_4): δ 8.6-7.6 (m, 3 H), 7.55-6.5 (m, 3 H), 3.5-3.7 (m, 2 H), 1.1-1.4 (m, 6 H). LC-MS: m/z 338.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 692 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(1-metilciclopropil)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



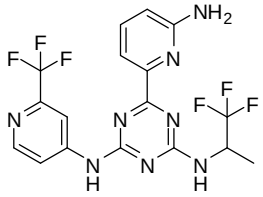
1H NMR (METANOL-d_4): δ 8.88 (m, 1 H), 8.5 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 6.75 (m, 1 H), 1.52 (s, 3 H), 0.75-0.95 (m, 4 H). LC-MS: m/z 403.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 693 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-(1-metilciclopropil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



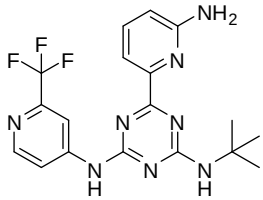
1H NMR (METANOL-d_4): δ 7.5-7.58 (m, 4 H), 6.5-6.8 (m, 2 H), 1.5 (s, 3 H), 0.75-0.95 (m, 4 H). LC-MS: m/z 370.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 694 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-N4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



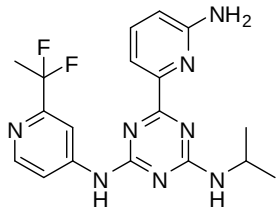
^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 78.63-7.75 (m, 4 H), 7.6 (m, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 5.5-5.0 (m, 1 H), 1.48 (m, 3 H). LC-MS: m/z 445.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 695 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-terc-butil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



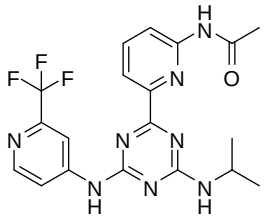
^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.55-8.65 (m, 2 H), 7.9-8.25 (m, 2 H), 7.8-7.9 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 1.55 (m, 9 H). LC-MS: m/z 405.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 696 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-N4-isopropil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



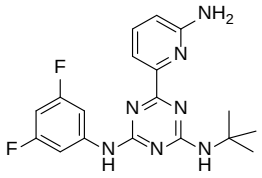
^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.55-8.2 (m, 2 H), 8.0-7.55 (m, 3 H), 6.75 (m, 1 H), 4.55-4.2 (m, 1 H), 2.0 (t, 3 H), 1.3 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 387.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 697 - N-(6-(4-(isopropilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)acetamida



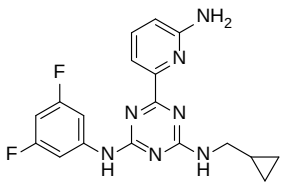
^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 8.7-8.5 (m, 2 H), 8.3-7.8 (m, 4 H), 4.5-4.2 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.25-1.35 (m, 6 H). LC-MS: m/z 433.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 698 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(terc-butil)-N4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



1H NMR (METANOL-d_4): δ 7.68-7.48 (m, 4 H), 6.73-6.55 (m, 2 H), 1.58 (s, 9 H). LC-MS: m/z 372.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 699 - 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(ciclopropilmetil)-N4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina



^{1}H NMR (METANOL-d_4): δ 7.71-7.50 (m, 4 H), 6.74-6.72 (m, 1 H), 6.56-6.54 (m, 1 H), 3.43-3.36 (m, 2 H), 1.18-1.72 (m, 1 H), 0.56-0.54 (m, 2 H), 0.32-0.31 (m, 2 H). LC-MS: m/z 370.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12. Ensayos enzimáticos y de células.

Ensayo enzimático. Los compuestos se someten a ensayo para determinar la actividad inhibidora de R172K de IDH2 mediante un ensayo de reducción de cofactor. Los compuestos se preincuban con enzima, luego la reacción se comienza por la adición de NADPH y α-KG y se dejó proceder durante 60 minutos en condiciones que se había demostrado anteriormente que eran lineales con respecto al tiempo de consumo tanto del cofactor como del sustrato. La reacción se termina 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 en NADP, tanto deteniendo la reacción de IDH2 mediante la reducción del grupo de cofactores disponibles como facilitando la cuantificación de la cantidad de cofactor que permanecía luego de un período de tiempo específico a través de la 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 series de dilución de compuesto 100x, seguido de la adición de 40 µl de amortiguador (50 mM de fosfato de potasio (K_2HPO_4), pH 7.5; 150 mM de NaCl; 10 mM de $MgCl_2$, glicerol al 10%, albúmina de suero bovino al 0.05%, 2 mM de betamercaptoetanol) que contiene 1.25 µg/ml de R172K 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 50 µM de NADPH y 6.3 mM de α-KG en el amortiguador que se describe anteriormente. Luego de una incubación adicional de una hora a temperatura ambiente, la reacción se detiene y el resto del NADPH se medió por la conversión de resazurina en resorufina mediante la adición de 25 µl de mezcla de detención (36 µg/ml

de enzima de diaforasa y 60 µM de resazurina; en amortiguador). Luego de un minuto de incubación, la placa se lee en un lector de placas a Ex544/Em590.

Para la determinación de la potencia inhibidora de compuestos contra R140Q de IDH2 en un formato de ensayo similar al que antecede se realiza un procedimiento similar excepto que la concentración fina lde prueba es 0.25 µg/ml de proteína R140Q de IDH2, 4 µM de NADPH y 1.6 mM de α-KG.

Para la determinación de la potencia inhibidora de compuestos contra R140Q de IDH2, en un formato de análisis de alta produción se realiza un procedimiento similar, excepto que 0.25 µg/ml de proteína R140Q de IDH2 se utilizó en el paso de preincubación y la reacción se comienza con la adición de 4 µM de NADPH y 8 µM de α-KG.

Ensayo basado en células *U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo*. Las células U87MG plvx-IDH2 R1040-neo se cultivan en matraces T125 en DMEM que contienen FBS al 10%, 1x penicilina/estreptomicina y 500 µg/mL de G418. Se cultivan por tripsina y se siembran en placas de fondo blanco de 96 pocillos a una densidad de 5000 células/pocillo en 100 µl/pocillo en DMEM con FBS al 10%. No se coloca ninguna célula en placas en las columnas 1 y 12. Las células se

incuban durante la noche a 37 ^{o}C en CO_2 al 5%. El día siguiente, los compuestos se realizan a una concentración de 2x y se agregan 100 ul a cada pocillo de célula. La concentración final de DMSO es 0.2% y los pocillos de control de DMSO se colocan en placas en la fila G. Las placas se colocan luego en la incubadora durante 48 horas. A las 48 horas, se retiran 100 ul de medio de cada pocillo y se analizan por LCMS para determinar las concentraciones de 2-HG. La placa de células se vuelve a colocar en la incubadora por 24 horas más. A las 72 horas luego de la adición del compuesto, 10 mL/placa de reactivo Promega Cell Titer Glo se descongela y mezcla. La placa de células se retira de la incubadora y se deja equilibrar a temperatura ambiente. Luego se agregan 100 ul de reactivo a cada pocillo de medio. La placa de células se coloca luego en un agitador orbital durante 10 minutos y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La placa se lee luego para determinar la luminiscencia con un tiempo de integración de 500 ms para determinar los efectos del compuesto sobre la inhibición del crecimiento.

Los datos de diversos compuestos de un aspecto de la invención en el ensayo enzimático de R140Q, ensayo basado en células de R140Q y ensayo enzimático de R172K tal como se describe anteriormente o de manera similar, se presentan a

continuación en la Tabla 2. Para cada ensayo, los valores indicados como "A" representan una IC50 menor que 100 nM; los valores indicados como “B” representan una IC50 entre 100 nM y 1 µM; los valores indicados como “C” representan una IC50 mayor que 1 µM a 10 µM; los valores indicados como “D” representan una IC50 mayor que 10 µM; los valores indicados como “no adecuados” son inactivos y los valores en blanco representan que el compuesto era inactivo o no fue evaluado en ese ensayo particular.

Tabla 2. Actividad enzimática y celular de compuestos

Nº de Comp.	Enz R140Q	Célula R140Q	Enz R172K	Nº de Comp.	Enz R140Q	Célula R140Q	Enz R172K
100	A	A	A	132	A	A	B
103	B	C	C	133	B		D
108	B			135	B	C	D
109	B	C	C	137	B		C
110	A	A	B	139	A	B	C
111	A	A	A	140	A	B	C
112	A	B	B	141	A	B	B
113	A	A	B	143	A	B	B
114	B	C	C	145	B	C	D
115	A	B	B	146	A	A	B
116	B		C	147	B	B	C
117	B		C	148	B	B	C
118	A	B	B	149	A	A	A
119	B	C	D	150	B	B	C
120	A	A	B	151	B	B	B
121	A	A	A	154	A	B	C
122	B	C	C	155	B	No adecuado	D
123	A	B	B	156	B	B	C
126	A	A	B	158	A	B	B
128	B	C	C	159	B	B	C
129	A	B	C	160	A	B	B
130	A	A	B				

Nº de Comp.	Enz R140Q	Célula R140Q	Enz R172K
162	B	C	C
165	B		C
167	A	A	B
168	A	A	B
169	A	B	B
170	B	C	B
172	A	B	B
173	A	A	A
174	A	A	B
175	A	A	B
176	A	B	B
177	A	A	B
178	A	A	A
179	A	A	A
181	A	A	B
182	B		
183	A	A	B
184	A	B	C
185	A	B	B
186	A	A	B
187	A	A	B
188	A	A	B
189	A	B	C
190	A	A	B
191	A	A	B
193	A	A	B
194	A	A	A
195	A	A	B
196	A	A	B
197	A	A	B
198	A	A	B
199	A	A	A
200	A	A	B
201	A	B	C
202	A	A	A
203	A	B	C
204	A	B	C
205	A	A	B
206	A	B	B
207	B		
208	A	B	B
209	A	B	B
210	A	A	B
211	A	B	B
212	A	A	B
213	A	A	B
214	A	B	B
215	A	B	C
216	A	B	B
217	A		C
218	A	B	C
219	A	A	B
220	A	A	B
221	B	B	C
222	B		
223	A	A	A
224	A	B	B
225	A	B	C
226	A	B	B
227	A	A	B
228	A	B	B
229	A	A	A
230	B	B	B
231	B		
232	A	B	B
233	A	A	B
234	No adecuado		
235	B	B	C
236	B	B	C
237	B	B	C
238	B	B	C
239	A	A	B
240	A	B	C
241	A	B	C
242	B	B	C
243	B		C
244	B	C	B
245	A	B	B
246	B	A	B
247	A	A	A
248	A	B	C
249	A	B	B
250	A	B	B
251	B		
252	B		C
253	A	A	B
254	A	B	B
255	A	A	B

Nº de Comp.	Enz R140Q	Célula R140Q	Enz R172K
256	C		
257	A	B	B
258	C		
259	B	B	D
260	A	A	A
261	A	A	B
262	B	B	C
263	A	B	C
264	C		
265	B	C	
266	A	B	C
267	A	B	C
268	A	B	B
269	A	A	B
270	A	B	B
271	No adecuado		
272	B	B	
273	D		
274	D		
275	B	B	
276	B		
277	A	B	
278	No adecuado		
279	D		
280	D		
281	A	B	
282	No adecuado		
283	No adecuado		
284	B	B	
285	C		
286	D		
287	B		
288	A	A	
289	A	B	
290	B	A	
291	No adecuado	No adecuado	
292	No adecuado	No adecuado	
293	A	A	
294	No adecuado	No adecuado	
295	A	A	
296	B	A	
297	A	A	
298	A	A	
299	A	B	
300	B	B	
301	B	A	
302	A	B	
303	C	No adecuado	
304	C	No adecuado	
305	D	No adecuado	
306	B	A	
308	A	B	
309	A	A	
310	B	A	
311	B	B	
312	B	C	
313	A	A	
314	C	No adecuado	
315	A	A	
316	B	B	
317	A	A	
318	A	A	
319	B	A	
320	A	A	
321	A	A	
322	B	A	
323	B	A	
324	B	C	
325	A	A	
326	B	A	
327	B	B	
328	A	A	
329	A	A	
330	B	A	
331	B	A	

Nº de Comp.	Enz R140Q	Célula R140Q	Enz R172K
332	D	No adecuado	
334	B	A	A
335	B	A	A
336	B	A	B
337	B	B	C
340	A	A	A
341	A	A	B
342	B	C	C
343	B	B	
344	B	A	A
345	B	B	B
346	A	B	
347	B		
348	D		
350	B	B	C
351	A	B	
352	A	A	
353	B	A	
354	B	A	
355	B	A	
356	B	A	
358	B	A	B
359	B	B	
360	B	B	
361	B	B	
362	B	B	
363	B	A	
364	C	B	
365	C		
366	B	A	
367	B	A	
368	C	A	
369	A	A	
370	A	A	
371	A	A	
372	A	A	A
374	A	A	A
376	B	A	
377	B	A	
378	B	A	
379	B	A	
380	B	B	
381	B	A	

Nº de Comp.	Enz R140Q	Célula R140Q	Enz R172K
382	B	A	
383	B	A	
384	B	A	
385	C	B	
386	B	A	A
387	A	A	
388	C	B	
389	C	A	
390	C	B	
391	B	A	
392	B	A	
393	B	A	
394	A	A	
395	B	A	
396	B	A	
397	B	B	
398	A	A	
399	B	A	
400	B	A	
401	B	A	
402	B	A	
403	B	A	
404	B	A	
405	C	B	
406	B	A	
407	B	B	
408	B	A	
409	B	A	B
410	D	B	
411	C	A	
412	C		
413	D		
414	B	B	
415	D		
416	A	A	B
450	B	A	
451	B	A	
452	B	C	D
454	B	B	C
455	B	A	A
456	B	A	B
458	B	A	B
459	A	A	A
460	A	A	A
461	A	A	A

Nº de Comp.	Enz R140Q	Célula R140Q	Enz R172K	Nº de Comp.	Enz R140Q	Célula R140Q	Enz R172K
462	B	B	B	514	B	A	A
463	B	A	A	516	B	A	A
464	B	A	A	517	B	A	A
465	B	A	A	518	B	A	A
466	B	A	B	519	B	A	B
467	B	B	B	521	B	A	A
468	B	A	A	522	B	A	B
469	A	A	A	523	B	A	A
470	B	A	B	524	B	A	A
471	B	A	B	526	B	A	A
472	A	A	B	527	B	A	A
473	A	A	A	528	B	A	B
474	B	A	A	529	B	A	A
475	A	A	A	530	B	A	B
476	A	A	B	531	B	A	A
477	B	A	A	532	B	A	A
478	B	A	A	533	B	A	A
479	B	A	B	534	B	A	A
480	B	A	B	535	B	A	B
481	B	A	A	536	C	A	B
482	B	A	A	537	B	A	A
483	B	B	C	538	C	A	B
484	B	A	B	540	B	A	B
485	B	A	B	541	B	A	B
486		B	B	542	B	A	A
491	B	A	A	543	B	A	B
492	B	A	A	544	B	A	B
493		A	A	545	B	A	B
495	B	A	A	546	B	A	B
496	B	A	A	547	B	A	A
497	B	A	B	548	B	A	B
498	B	B	C	549	B	A	A
499	B	A	A	550	B	A	A
500	B	A	A	551	B	A	A
501	B	B	C	552	B	A	B
502	B	B	C	554	B	A	B
503	C	A	A	555	B	A	C
504	B	A	A	556	B	A	A
505	B	A	B	559	B	A	A
508	B	A	B	560	B	A	A
509	B	A	B	561	B	A	A
510	B	A	A	562	B	A	A
511	B	A	B	563	B	A	A
512	B	A	B	564	B	A	A
513	C	A	B	565	B	A	A

Nº de Comp.	Enz R140Q	Célula R140Q	Enz R172K	Nº de Comp.	Enz R140Q	Célula R140Q	Enz R172K
567	B	A	A	622	B	B	B
568	B	A	B	623	B	B	C
569	B	B	B	624	B	A	B
570	B	A	A	625	A	A	B
571	B	A	B	626	B	B	C
572	B	A	B	627	A	A	A
574	B	A	A	628	A	A	B
576	B	A	B	629	A	A	A
577	C	A	B	630	A	A	A
581	B	A	A	631	A	A	A
582	B	A	A	632	B	A	B
583	B	A	A	633	B	A	A
584	B	A	A	634	B	A	A
585	B	A	A	635	B	B	B
587	B	A	A	636	A	A	B
588	B	A	B	637	B	A	B
592	B	A	B	638	B	A	B
593	B	A	A	639	B	A	A
594	B	A	B	640	A	A	A
595	B	A	A	641	B	A	A
596	B	A	A	642	B	A	A
597	B	A	A	644	B		C
598	B	A	A	645	B	A	B
599	B	A	A	646	B	A	A
600	B	A	A	647	B	A	B
601	B	A	A	648	B	A	B
602	B	A	A	649	A	B	B
603	B	A	A	650	B	B	C
604	B	A	A	651	B	A	B
605	B	A	B	652	B	B	B
606	B	A	A	653	B	A	B
607	B	A	B	654	B	A	D
608	B	A	A	655	B	B	B
609	B	A	A	657	B	A	B
610	B	A	A	658	B	A	A
611	B	A	B	660	B	C	
612	B	A	A	662		B	C
613	B	A	A	663		A	A
614	B	A	A	665		A	A
615	B	A	B	667	B	B	B
616	B	A	A	669	B	A	A
617	B	A	A	670	B	A	B
618	B	A	A	671	B	A	A
619	B	A	A	672	B	A	B
621	B	B	C	673	B	A	A

Nº de Comp.	Enz R140Q	Célula R140Q	Enz R172K	Nº de Comp.	Enz R140Q	Célula R140Q	Enz R172K
674	B	A	B	691	B	A	B
675	B	A	A	692	B	A	A
676	B	A	A	693	B	A	A
677	B	A	A	694	B	A	A
678	C	A	B	695	B	A	A
679	B	B	D	696	B	A	B
687	B	A	A	697	B	B	C
689	B	A	A	698	B	A	A
690	B	A	A	699	B	A	A

En algunas modalidades, un aspecto de la invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos Nº 100, 110, 111, 112, 113, 115, 118, 120, 121, 123, 126, 129, 130, 132, 139, 140, 141, 143, 146, 149, 154, 158, 160, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 232, 233, 239, 240, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 253, 254, 255, 257, 260, 261, 263, 266, 267, 268, 269, 270, 277, 281, 288, 289, 290, 293, 295, 296, 297, 298, 299, 301, 302, 306, 308, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 334, 335, 336, 340, 341, 344, 346, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 386, 387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409, 416, 450, 455, 456, 458, 459, 460, 461,

463, 464, 465, 466, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 484, 485, 491, 492, 493, 495, 496, 497, 499, 500, 504, 505, 508, 509, 510, 511, 512, 514, 516, 517, 518, 519, 521, 522, 523, 524, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 537, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 554, 555, 556, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 567, 568, 570, 571, 572, 574, 576, 581, 582, 583, 584, 585, 587, 588, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 624, 625, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 645, 646, 647, 648, 649, 651, 653, 654, 657, 658, 663, 665, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 687, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 698 y 699. En un aspecto más específico de esta modalidad, la invención proporciona un compuesto que se selecciona de cualquiera de los Compuestos Nº 100, 110, 111, 113, 120, 121, 126, 130, 132, 146, 149, 167, 168, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 183, 186, 187, 188, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 205, 210, 212, 213, 219, 220, 223, 227, 229, 233, 239, 246, 247, 253, 255, 260, 261, 269, 288, 290, 293, 295, 297, 298, 301, 306, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 336, 340, 341, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384,

387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409, 416, 450, 451, 456, 458, 459, 460, 461, 466, 469, 470, 471, 472, 473, 475, 476, 479, 480, 484, 485, 493, 497, 505, 508, 509, 511, 512, 519, 522, 528, 530, 535, 540, 541, 543, 544, 545, 546, 548, 552, 554, 555, 568, 571, 572, 576, 588, 592, 594, 605, 607, 611, 615, 624, 625, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 636, 637, 638, 640, 645, 647, 648, 651, 653, 654, 657, 663, 665, 670, 672, 674, 691, y 696.

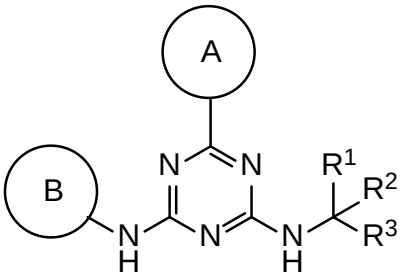
En algunas modalidades, un aspecto de la invención proporciona un compuesto que se selecciona de cualquiera de los Compuestos Nº 100, 110, 111, 112, 113, 115, 118, 120, 121, 123, 126, 129, 130, 132, 139, 140, 141, 143, 146, 149, 154, 158, 160, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 232, 233, 239, 240, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 253, 254, 255, 257, 260, 261, 263, 266, 267, 268, 269, 270, 277, 281, 288, 289, 290, 293, 295, 296, 297, 298, 299, 301, 302, 306, 308, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 334, 335, 336, 340, 341, 344, 346, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 386,

387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409 y 416. En un aspecto más específico de esta modalidad, la invención proporciona un compuesto que se selecciona de cualquiera de los Compuestos Nº 100, 110, 111, 113, 120, 121, 126, 130, 132, 146, 149, 167, 168, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 183, 186, 187, 188, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 205, 210, 212, 213, 219, 220, 223, 227, 229, 233, 239, 247, 253, 255, 260, 261, 269, 288, 293, 295, 297, 298, 309, 313, 315, 317, 318, 320, 321, 325, 328, 329, 340, 341, 352, 369, 370, 371, 372, 374, 387, 394, 398 y 416.

Habiendo así descrito diversos aspectos de diversas modalidades, se debe comprender que a los expertos en la técnica se les ocurrirán fácilmente diversas alteraciones, modificaciones y mejoras. Tales alteraciones, modificaciones y mejoras pretenden ser parte de esta descripción y se pretende que estén dentro del espíritu y alcance de la invención. Por consiguiente, la descripción y los dibujos que anteceden son a modo de ejemplo solamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de este:



(I), donde:

el anillo A es un arilo monocíclico o 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, donde una porción alquilo de R^1 está opcionalmente sustituida por -OH, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) o N(alquilo C_1-$C_4)_2$;

R^2 se selecciona de: -(alquilo C_1-C_6), -(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, donde:

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

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

cada R^6 se selecciona 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 o

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

R^1 y R^2 se toman opcionalmente juntos para formar carbociclilo sustituido, heteriociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde:

a. cuando el anillo A es fenilo no sustituido y el anillo B es fenilo sustituido por metoxi o etoxi; entonces dicho fenilo del anillo B no está sustituido adicionalmente por oxazolilo;

b. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por $-NH-C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $-NH(CH_2)$-arilo;

c. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo o pirrolilo opcionalmente

sustituido, entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R^1)(R^2)(R^3) no es -NH(CH_2)C(O)NH_2;

d. cuando el anillo A es fenilo sustituido por 2 o más hidroxilo o metoxi y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R^1)(R^2)(R^3) no es –NH-cicloheptilo;

e. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces R^1 y R^3 no forman 2,2,6,6,-tetrametilpiperidin-4-ilo;

f. cuando el anillo A y el anillo B son fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R^1)(R^2)(R^3) no es cisteína, fenilalanina o leucina opcionalmente sustituida o un éster metílico de estas;

g. cuando el anillo A es fenilo o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halo, metilo o CF_3 y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halo, metilo CF_3, metoxi o CH=C(fenilo)CN ; entonces la porción del compuesto representada por -NHC(R^1)(R^2)(R^3) es diferente de -NH(alquileno C_1-C_8)-N(R^a)(R^a), -NH-1-(aminometil) ciclopentilmetilo, -NH-4-(aminometil)ciclohexilmetilo, donde cada R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o dos Ra se toman junto con el nitrógeno al que

están unidos en común para formar un morfolin-4-ilo o piperidin-1-ilo;

h. cuando el anillo A es fenilo, 4-clorofenilo o 4-metil fenilo y el anillo B es 4-clorofenilo o 3,4-diclorofenilo; entonces la porción del compuesto representada por $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ no es -NH-isopropilo;

i. cuando el anillo A es fenilo no sustituido y la porción del compuesto representada por $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ es $-NH-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NH-CH_2CH_2$-morfolin-4-ilo o $-NH-CH_2CH_2OH$; entonces el anillo B es diferente de oxadiazol, imidazol, tiazol u oxazol cada uno de los cuales está sustituido por $-C(O)NHR^b$, donde R^b es isopropilo, ciclopropilo o 2-cloro-6-metilfenilo;

j. cuando el anillo A es fenilo sustituido por SO_2OH o SO_2Na, y el anillo B es fenilo, o cuando el anillo B es fenilo sustituido por SO_2OH y el anillo B es fenilo; entonces la porción del compuesto representada por $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $-NH(CH_2)_2OH$ o $-NH(CH_2)CH(OH)CH_3$ y

k. el compuesto es diferente de:

(E)-3-(4-((4-((3-(dietilamino)propil)amino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metoxifenil)-2-fenilacrilonitrilo,

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

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

N^2,6-bis(3-fluorofenil)-N^4-(piperidin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

N^2-butil-6-fenil-N^4-(p-tolil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

N^2-ciclohexil-N^4,6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

(R)-3-((4-(3-clorofenil)-6-(pirrolidin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-4-metilbenzamida,

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

N^2-(2-metoxietil)-*N*^{4}-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

N^2-(2-furanilmetil)-6-fenil-N^4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

6-(3-metoxifenil)-*N*^{2}-metil-*N*^{4}-(3-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina,

N^2-butil-*N*^{4}-(4-metilfenil)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina y

4-[[4-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(metilamino)]-1,3,5-triazin-2-il]amino-bencenometanol.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2OH, CN, o R^1 y R^3 se toman juntos para

formar =O.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 se toman juntos para formar carbocililo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo. 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.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 se selecciona de: -(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido por fluoro u -OH; -(alquileno C_0-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquileno C_0-C_2)-N(R^6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_0-C_2)-Q y -O-(alquileno C_0-C_2)-Q, donde Q está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes seleccionados 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.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde Q se selecciona de piridinilo, tetrahidrofuranilo, ciclobutilo, ciclopropilo, fenilo, pirazolilo, morfolinilo y oxetanilo, donde Q está opcionalmente sustituido por hasta 2 susituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, =O, fluoro, cloro y bromo.

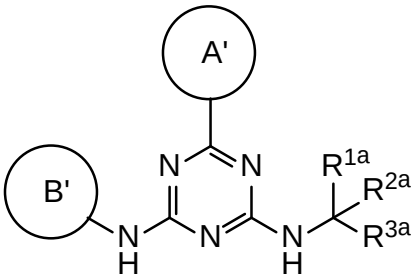
6. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 se toman juntos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxetanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, azetidinilo, fenilo y piridinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido 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.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde el anillo A se selecciona de fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, donde el anillo A está opcionalmente sustituido por hasta dos sustituyentes seleccionados 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.

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde el anillo B se selecciona de fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, donde el anillo B está opcionalmente sustituido por hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -alquilo

C_1-C_4, -alquinilo C_2-C_4, -haloalquilo C_1-C_4, -hidroxialquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, -(alquileno C_0-C_2)-O-alquilo C_1-C_4, -O-(alquileno C_1-C_4)-cicloalquilo C_3-C_6, -NH-$S(O)_2$-(alquilo C_1-C_4), -$S(O)_2$NH(alquilo C_1-C_4), -$S(O)_2$-NH-(cicloalquilo C_3-C_6), -$S(O)_2$-(heterociclilo saturado),-CN, -$S(O)_2$-(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -OH, C(O)-O-(alquilo C_1-C_4), heterociclilo saturado y -NH_2.

9. Un compuesto que tiene la Fórmula Estructural II:



(II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

El anillo A’ se selecciona de fenilo y piridin-2ilo, donde el anillo A’ está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_2CH_3, -OH, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -NH_2, -$NH(CH_3)$ y -$N(CH_3)_2$;

El anillo B’ se selecciona de piridin-3ilo, piridin-4ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo y pirazol-4-ilo, donde el anillo B’ está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo; -CN; -OH; alquilo

C_1-C_4 opcionalmente sustituido por halo, CN u -OH; -$S(O)_2$-alquilo C_1-C_4; -S(O)-alquilo C_1-C_4; -$S(O)_2$-NH-alquilo C_1-C_4; -$S(O)_2$-N(alquilo C_1-$C_4)_2$; -$S(O)_2$-azetidin-1-ilo; -O-alquilo C_1-C_4; -CH_2-O-CH_3, morfolin-4-ilo, ciclopropilo, -$S(O)_2$-NH-ciclopropilo; -C(O)-O-CH_3; y

-$C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ se selecciona de alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por halo u -OH; -(alquileno C_0-C_1)-cicloalquilo, donde el alquileno está opcionalmente sustituido por metilo y el cicloalquilo está opcionalmente sustituido por halo, -OCH_3 o metilo; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido por halo o metilo; -C(O)-O-alquilo C_1-C_6; -C(O)-(alquileno C_0-C_1)-ciclopropilo y C(O)-bencilo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, donde el anillo A’ se selecciona de 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo y fenilo.

11. El compuesto de la reivindicación 9, donde el anillo B’ se selecciona de 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, 2-dimetilaminopiridin-4-ilo, 3-(2-metioxietil)fenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-ciclopropilaminosulfonilfenilo, 3-dimetilaminosulfonilfenilo, 3-etilsulfonilfenilo, 3-

fluorofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-fluorofenilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-4-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-trifluorometipiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-4-ilo, 6-cianopiridin-4-ilo, 6-ciclopropilpiridin-4-ilo, 6-etoxipiridin-4-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 6-fluoropiridin-4-ilo, 6-metilpiridin-4-ilo, 6-trifluorometilpiridin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, fenilo, piridin-4-ilo y tiazol-5-ilo.

12. El compuesto de la reivindicación 9, donde el resto representado por $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ se selecciona de 2-hidroxiciclopentilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$, $-C(O)-C(CH_3)_3$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$, -C(O)-ciclopropilo, $-C(O)-OC(CH_3)_3$, $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)-OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$, $CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2$-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, isopropilo, oxetan-3-ilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, tertrahidropiran-4-ilo y tetrahidropiran-3-ilo.

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 comprende además un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de cáncer.

15. Un método para tratar un cáncer caracterizado por la presencia de una mutación de IDH2, donde la mutación de IDH2 da como resultado una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato en *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente, que comprende el paso de administrarle al paciente que lo necesita una composición de la reivindicación 10.

16. El método de la reivindicación 15, donde la mutación de IDH2 es una mutación R140Q o R172K de IDH2.

17. El método de la reivindicación 16, donde la mutación de IDH2 es una mutación R140Q de IDH2.

18. El método de la reivindicación 15, donde el cáncer se selecciona de glioblastoma (o glioma), síndrome mielodisplásico (SMD), neoplasia mieloproliferativa (NMP),

leucemia mielógena aguda (LMA), sarcoma, melanoma, cáncer pulmonar no microcítico, condrosarcoma, colangiocarcinomas o linfoma no Hodgkin (LNH) angioinmunoblástico.

19. El método de la reivindicación 15, que comprende además administrarle al paciente que lo necesita un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de cáncer.

RESUMEN

Se proporcionan compuestos útiles para tratar cáncer y métodos para tratar cáncer que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita un compuesto que se describe en la presente.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 July 2013 (11.07.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/102431 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 251/18 (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)
C07D 251/26 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/CN2013/000009

(22) International Filing Date:
5 January 2013 (05.01.2013)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/584,214 6 January 2012 (06.01.2012) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 38 Sydney Street, Cambridge, Massachusetts 02139 (US).

(72) Inventors; and

(71) Applicants *(for US only)*: **CIANCHETTA, Giovanni** [IT/US]; 704 Stearns Hill Road, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **DELABARRE, Byron** [CA/US]; 50 Candia Street, Arlington, Massachusetts 02474 (US). **POPOVICI-MULLER, Janeta** [US/US]; 5 Beaver Brook Road, Waltham, Massachusetts 02452 (US). **SALITURO, Francesco G.** [US/US]; 25 Baker Drive, Marborough, Massachusetts 01752 (US). **SAUNDERS, Jeffrey O.** [US/US]; 188 Tower Road, Lincoln, Massachusetts 01773 (US). **TRAVINS, Jeremy** [US/US]; 140 Overlook Drive, Southborough, Massachusetts 01772 (US). **YAN, Shunqi** [US/US]; 55 Stepping Stone, Irvine, California 92603 (US). **GUO, Tao** [US/US]; 1606 Dahlia Circle, Dayton, New Jersey 08810 (US). **ZHANG, Li** [CN/CN]; 288 Fute Zhong Road, Shanghai 200131 (CN).

(74) Agent: **NTD PATENT AND 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2013/102431 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.

PATENT COOPERATION TREATY PCT/CN2013/000009

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

NTD PATENT AND TRADEMARK AGENCY LIMITED
10th Floor, Block A, Investment Plaza
27 Jinrongdajie, Xicheng District
Beijing 100033
CHINE

Date of mailing *(day/month/year)*
15 July 2014 (15.07.2014)

Applicant's or agent's file reference
P2013958C

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/CN2013/000009

International filing date *(day/month/year)*
05 January 2013 (05.01.2013)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

POPOVICI-MULLER, Janeta
5 Beaver Brook Road
Waltham, Massachusetts 02452
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

POPOVICI-MULLER, Janeta
12 Clarke Farm Rd.
Windham, NH 03087
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 65

Authorized officer
Blanc Mathieu
e-mail pt02.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 02

PATENT COOPERATION TREATY PCT/CN2013/000009

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

NTD PATENT AND TRADEMARK AGENCY LIMITED
10th Floor, Block A, Investment Plaza
27 Jinrongdajie, Xicheng District
Beijing 100033
CHINE

Date of mailing *(day/month/year)*
15 July 2014 (15.07.2014)

Applicant's or agent's file reference
P2013958C

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/CN2013/000009

International filing date *(day/month/year)*
05 January 2013 (05.01.2013)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
CIANCHETTA, Giovanni
704 Stearns Hill Road
Waltham, Massachusetts 02451
United States of America

State of Nationality: IT
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
CIANCHETTA, Giovanni
58 Carroll Street, Watertown
Massachusetts 02472
United States of America

State of Nationality: IT
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 65

Authorized officer
Blanc Mathieu
e-mail pt02.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 02

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824-Email: infoclarkemolet.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

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden 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, contenciosos-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 (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dada y firmado en

a los días de

Firma / Signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.

an organization existing under the laws of

and in present execution of its business activity, domiciled at

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment 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 (we) 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.

Granted and signed at

this 10th day of January of 2012

S

Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,

DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución

SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ


PRESENTACION PERSONAL
El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por
quien exhibió la c.c.
y Tarjeta Profesional No.
C.S.J.
Firma
Fecha
20 SEP 2013
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO (E)
REPÚBLICA DE COLOMBIA
Nelson J. Sánchez García
Notario (E)
DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0083527

Bogotá D.C., Agosto 05 de 2014 - 11:16:39

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	83520	05/08/2014		9.938.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

==========

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____