

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 E. S. D.

REF: Expediente No. **16-032.714**, solicitud de patente de invención a favor de **AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.** Título: **COMPUESTOS DE N,6-BIS(ARIL O HETEROARIL)-1,3,5-TRIAZIN-2,4-DIAMINA COMO INHIBIDORES DE IDH2 MUTANTES PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 8471 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 12 de junio de 2017.

Reivindicaciones

De manera respetuosa, me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción del examinador sobre la reivindicación 1, pues en nuestro punto de vista y teniendo en cuenta la divulgación de la presente solicitud, ésta es concisa y se encuentra debidamente soportada a lo largo de descripción, más específicamente en las páginas 3 – 5 y 13 – 42.

Adicionalmente, el examinador falla en indicar que el capítulo reivindicatorio corresponde a una generalización especulativa y una extrapolación a un elevado número de compuestos, puesto que la reivindicación 1 es completamente explícita al indicar que:

- a. el anillo A' y anillo B' ambos no se sustituyen opcionalmente con fenilo;
- b. cuando el anillo A' es piridilo no sustituido, entonces el anillo B' no es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de metilo, etilo, t-butilo, metoxi, CH(OH)CH₃, Cl, Br, y CF₃;
- c. cuando el anillo A' es un heteroarilo de 5 miembros, entonces el anillo B' no es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de F, Cl, SO₂CH₃, C(O)OCH₃, metilo, etilo, t-butilo, metoxi, etoxi, CF₃, y OH;
- d. el compuesto no es:
 - (1) N²-2-piridinil-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina;
 - (2) 6-(6-metoxi-3-piridinil)-N²-(4-metilfenil)-1,3,5- triazina-2,4-diamina;
 - (3) 6-(2-metoxi-3-piridinil)-N²-(4-metilfenil)-1,3,5- triazina-2,4-diamina;
 - (4) N²-(3-clorofenil)-6-(2-cloro-4-piridinil)-1,3,5- triazina-2,4-diamina;

- (5) 3-[[4-[4-amino-6-[(3-clorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-2-piridinil]amino]-1-propanol;
- (6) N-[3-[[4-amino-6-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-4-metilfenil]-N'-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-urea;
- (7) 2,6-bis[6-(2-amino-4-fenilamino-1,3,5-triazinil)]piridina; o
- (8) 2,6-bis[6-(2-amino-4-fenilamino-1,3,5-triazinil)]pirazina.

Lo cual restringe o limita la cantidad de compuestos que pueden ser formados tras las opciones de sustituyentes en los anillos A' y B'.

También, el examinador falla en apreciar que los sustituyentes definidos en la reivindicación 1 se encuentran debidamente representados en los ejemplos presentados en esta solicitud, puesto que, como un versado en la materia podría entender, los sustituyentes -S(O)₂-alquilo C₁-C₄; -S(O)-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-CH₂-CF₃ corresponden a variaciones mínimas de los ejemplos presentados, por lo que no es una generalización indebida o especulativa de la materia probada.

De acuerdo a la anterior explicación, es evidente que la reivindicación 1 es completamente clara y concisa respecto a la divulgación de la presente solicitud.

Novedad

De manera respetuosa, me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción del examinador por falta de novedad en la reivindicación 1 de la presente solicitud, puesto que ninguno de los compuestos divulgados en los documentos D1 – D3 están dentro del alcance de las reivindicaciones aquí presentadas, como indicaremos a continuación.

Adicionalmente, cabe resaltar que la reivindicación 1 de la presente solicitud presenta unos disclaimers que restringen el alcance de ésta, como se indicó anteriormente, de manera que ninguno de los compuestos del arte previo, incluyendo el documento D1, se encuentra dentro de la presente invención.

Respecto al documento D2, me permito indicar que los compuestos más cercanos a los compuestos aquí presentados, de acuerdo a la evaluación del examinador, corresponden a los compuestos Ilg, Ilh y Ile, los cuales, en comparación con los compuestos de la reivindicación 1, son diferentes o se encuentran excluidos de esta así:

- Ilg: A' corresponde a un grupo furil, el cual no se encuentra incluido en la reivindicación 1, pues ni siquiera se nombra y B' corresponde a un grupo fenilo sustituido.
- Ilh: A' corresponde a 3-piridil y B' a un grupo fenilo sustituido. Sin embargo, como puede observarse en el disclaimer b. de la reivindicación 1 se indica que:

cuando el anillo A' es piridilo no sustituido, entonces el anillo B' no es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de metilo, etilo, t-butilo, metoxi, CH(OH)CH₃, Cl, Br, y CF₃.

Por lo que, es evidente que el compuesto Ilh se encuentra fuera del alcance de la reivindicación 1.

- Iie: A' corresponde a CCl₃, sustituyente que no se encuentra dentro de las opciones de sustituyente cíclico aromático como se define en la reivindicación 1 y B' corresponde a un grupo fenilo sustituido.

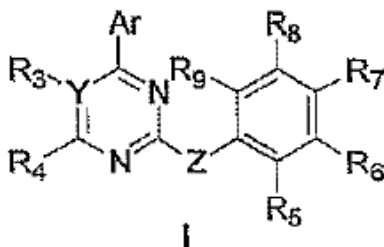
En vista de las anteriores diferencias, es evidente que los compuestos del documento D2 y los de la presente invención son completamente diferentes, por lo cual el documento D2 no puede desvirtuar la novedad de esta.

Ahora bien, el documento D3, específicamente el compuesto XXXIII, indica que A' corresponde a un pirazol sustituido y B a una cadena alifática sustituida. Por lo que, es claro que ninguno de éstos sustituyentes se encuentra descrito en la reivindicación 1 y, en consecuencia, el documento D3 no le resta novedad a la presente invención.

Nivel inventivo

Me permito, de manera respetuosa, disentar de la objeción en cuanto al nivel inventivo de la presente solicitud, específicamente de la reivindicación 1, con base en los argumentos que presentamos a continuación.

En la presente invención, las reivindicaciones están dirigidas a compuestos de fórmula (II) con las variables que allí se describen y como hemos explicado anteriormente. Por otra parte, el documento D4 divulga compuestos de fórmula I:



Donde Ar está opcionalmente sustituido y es un anillo heteroarilo de 4 miembros en donde X¹ y X² son uno o dos heteroátomos o Ar es un anillo aromático de 6 miembros, en donde los heteroátomos se seleccionan de S, O, N, Se y en donde los sustituyentes opcionales incluyen R¹ y R²;

Z es NH, NHCO, NHSO₂, N-alquilo, CH₂NH, CH₂N-alquilo, CH₂, CH₂CH₂, CH=CH, CH₂CONH, SO₂, o SO;

Y es N o CR₃;

R₄ se selecciona de H, alquilo and R₁₃,

R₁₃ se selecciona de R₁₀, alquilo-R₁₀, arilo, heteroarilo y combinaciones de dos o más de estos con uno o más alquilos y R₁₁, o R₁₃, es uno o más porciones R₁₄, seleccionadas de O-, N-, NH-, CO-, COO-, CON-, CONH-, SO₂-, SO₂N-, SO₂NH- enlazado a uno o más grupos alquilos, arilos, heteroarilos o R₁₀ o R₁₁ o combinaciones de éstos, directamente o a través de un residuo seleccionado de alquilenos, arielenos, heteroarilenos o combinaciones de estos, en donde los grupos alquilo, arilo, heteroarilo o porciones de estos pueden estar sustituidos con uno o más grupos R₁₅ seleccionados de halógenos, NH₂, NO₂, CN, OH, COOH, CONH₂, C(=NH)NH₂, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂CH₃, OCH₃, CF₃ o R₁₃ se selecciona de un grupo R₁₅;

y otras variables que allí se describen.

En este caso específico, el compuesto descrito por el documento D4 que más se acerca a los compuestos aquí divulgados corresponde a aquel donde Y es N, Z es NH o NH sustituido (correspondiente a B') y Ar es un sustituyente aromático (similar a A'), sin embargo, ninguno de los compuestos ejemplificados divulga que R₄ es NH₂, como corresponde en los compuestos de la presente invención.

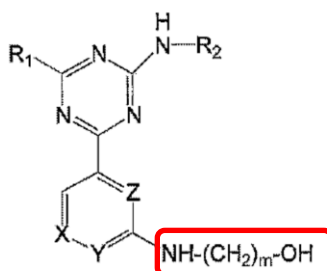
Adicionalmente, no existe sugerencia alguna en D4 donde específicamente se escoja la combinación de varios sustituyentes para llegar a los compuestos aquí reclamados y ninguno de los compuestos ejemplificados en el documento D4 divulgan un anillo triazina como el anillo central, en este caso, como el examinador puede notar, el anillo similar a triazina puede ser sustituido por Y que puede ser N o CR₃.

De acuerdo a lo anterior, es evidente que, bajo el punto de vista estructural, a pesar de que algunos compuestos del documento D4 pudieran ser “similares” a los aquí revelados, carecen de sustituyentes específicos que son esenciales para la actividad que presentan los compuestos de la presente invención, tal como R₄.

Adicionalmente, más allá de las características estructurales, el examinador falla en indicar que no existe o no se puede determinar el efecto de la diferencia entre los compuestos de la presente invención con los compuestos revelados en D4 pues, los compuestos aquí reclamados han demostrado ser útiles en el tratamiento del cáncer caracterizado por la presencia de una mutación isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2), entre los cuales están el glioblastoma (o glioma), el síndrome mielodisplásico, el neoplasma mieloproliferativo, la leucemia mielógena aguda, sarcoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, condrosarcoma, colangiocarcinoma o linfoma no Hodgkin angioinmunoblástico. Mientras que, como puede evidenciarse en el documento D4, los compuestos tienen una actividad moduladora de una o más de las familias de enzimas de CDK, aurora quinasa, GSK, PLK, BCR-ABL, FLT, IKK, JAK, PDGF o VEGF y Src. En ningún caso el documento D4 hace referencia a cánceres mediados por mutaciones IDH2 o indica que los compuestos divulgados allí tienen actividad en la inhibición de la actividad mutante IDH2.

Sin alguna enseñanza específica en el documento D4, ningún versado en la materia podría haberse visto motivado a escoger varios grupos de los compuestos divulgados en el documento D4 para llegar exitosamente a los compuestos reclamados que son útiles en el tratamiento de poblaciones de pacientes con un cáncer específico. Por esta razón, el documento D4 no interfiere en el nivel inventivo de las presente reivindicaciones, incluso si se considera por separado o en combinación con cualquiera de las referencias citadas como arte previo, incluyendo el documento D5.

Ahora bien, el documento D5 describe compuestos de fórmula:



En donde R_1 es hidrógeno o NH_2 , R_2 se selecciona de fenilo y 1,4-benzodioxinilo y otras variables que allí se describen.

Sin embargo, esos compuestos son estructuralmente diferentes de aquellos reclamados en la presente solicitud, porque dentro de sus características técnicas estructurales esenciales requieren de un sustituyente $-NH-(CH_2)_m-OH$ (señalado en rojo en la estructura) en el anillo que correspondería al anillo A' en los compuestos aquí reclamados. De acuerdo a esto, un versado en la materia en vista de la divulgación del documento D5, no habría estado motivado a modificar los compuestos que allí se divulgan, específicamente, cancelar dicho sustituyente, porque este es esencial para la actividad de los compuestos; por lo que no podría haber llegado a partir de las enseñanzas del documento D5 a las estructuras que aquí se reclaman.

Además, el documento D5 describe que los compuestos divulgados son moduladores de las quinasas CDK, GSK, VEGFR y HER-2 y no menciona nada acerca de la actividad mutante IDH2 en dichos compuestos. De acuerdo a esto, el documento D5 proporciona compuestos que son estructuralmente distintos a los reclamados y que son útiles en una población diferente de pacientes.

Ahora bien, sin alguna enseñanza específica en el documento D5, un versado en la materia no estaría motivado a modificar los compuestos divulgados en este para llegar de manera exitosa a los compuestos aquí reclamados, los cuales son útiles en una población de pacientes con cáncer específica. Por esta razón, el documento D5 no afecta el nivel inventivo de las presentes reivindicaciones, ya sea considerado solo o en combinación con otras de las referencias citadas, incluyendo el documento D4.

Finalmente, cabe resaltar que, a pesar de que los compuestos del documento D5 pueden contener un sustituyente NH_2 en la estructura de la triazina, éste no es suficiente para indicar que puede ser incluido en la estructura de la triazina de los compuestos del documento D4 y de esta manera obtener los compuestos aquí divulgados para que presenten la actividad en la inhibición de la actividad mutante IDH2. Por lo que, las enseñanzas del documento D5 puestas en vista de la divulgación del documento D4 no son suficientes para restar el nivel inventivo de la presente invención.

Tasa examen

Si en opinión del examinador, persisten los impedimentos para la concesión, solicitamos hacer uso de la tasa de examen adjunta.

En consecuencia, en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

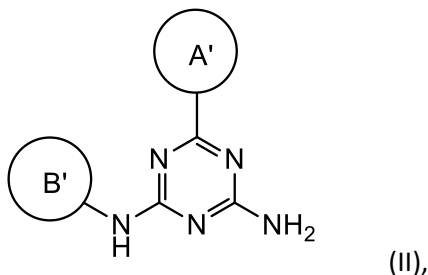
Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

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, en el que el anillo A' se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de 1-propenilo, -ciclopropil-OH, cloro, fluoro, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH(OH)CF₃, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -C(O)-NH₂, -CH₂NH₂, -NH₂, -NH(CH₃), -CN y -N(CH₃)₂; y

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, en el que el anillo B' se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo; -CN; -OH; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, CN o -OH; -S(O)₂-alquilo C₁-C₄; -S(O)-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-CH₂-CF₃;

-S(O)₂-N(alquilo C₁-C₄)₂; -S(O)₂-azetidin-1-ilo; -O-alquilo C₁-C₄; -CH₂-O-CH₃, morfolin-4-ilo, ciclopropilo, ciclopropil-alquilo C₁-C₄, ciclopropil-alcoxi C₁-C₄, ciclopropil-CN, -S(O)₂-NH-ciclopropilo; -S(O)₂-NH-CH₂-ciclopropilo; -C(O)-alquilo C₁-C₄, -C(O)-O-CH₃;

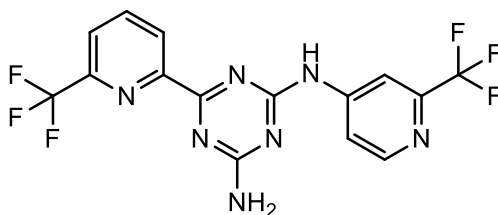
en el que:

- el anillo A' y anillo B' ambos no se sustituyen opcionalmente con fenilo;
- cuando el anillo A' es piridilo no sustituido, entonces el anillo B' no es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de metilo, etilo, t-butilo, metoxi, CH(OH)CH₃, Cl, Br, y CF₃;
- cuando el anillo A' es un heteroarilo de 5 miembros, entonces el anillo B' no es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de F, Cl, SO₂CH₃, C(O)OCH₃, metilo, etilo, t-butilo, metoxi, etoxi, CF₃, y OH;
- el compuesto no es:

(1) N²-2-piridinil-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina;

- (2) 6-(6-metoxi-3-piridinil)-N²-(4-metilfenil)-1,3,5- triazina-2,4-diamina;
 - (3) 6-(2-metoxi-3-piridinil)-N²-(4-metilfenil)-1,3,5- triazina-2,4-diamina;
 - (4) N²-(3-clorofenil)-6-(2-cloro-4-piridinil)-1,3,5- triazina-2,4-diamina;
 - (5) 3-[[4-amino-6-[(3-clorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2- il]-2-piridinil]amino]-1-propanol;
 - (6) N-[3-[[4-amino-6-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3,5-triazin-2- il]amino]-4-metilfenil]-N'-[4-cloro-3- (trifluorometil)fenil]-urea;
 - (7) 2,6-bis[6-(2-amino-4-fenilamino-1,3,5- triazinil)]piridina; o
 - (8) 2,6-bis[6-(2-amino-4-fenilamino-1,3,5- triazinil)]pirazina.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que 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-metanaminafenilo, 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-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)fenilo, 3-(1-hidroxietil)fenilo, 3-(1-hidroxiciclopropil)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-metilaminopiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 4-cloro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-cloro-6-metoxipiridin-2-ilo, 6-aminopiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 6-difluorometilpiridin-2-ilo, 4-(CH₂OH)-6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 4-(CH₂OH)-6-cloro-piridin-2-ilo, 6-(1,1-difluoroetil)-4-fluoropiridin-2-ilo, 4-trifluorometilpirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 6-trifluorometil-4-aminopirimidin-2-ilo, 4-trifluorometil-6-aminopirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo, 2- aminopirimidin-5-ilo, 4,6-dicloropiridin-2-ilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2- metiloxazol-4-ilo, 4-trifluorometil-tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y fenilo.
 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el anillo B' se selecciona de 2-(morfolin- 4-il)piridin-4-ilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-(ciclopropilmetil)fenilo, 3-ciclopropilaminosulfonilfenilo, 3-dimetilaminosulfonilfenilo, 3-etilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-(1-hidroxiisopropil)fenilo, 3-metilsulfonil-5-clorofenilo, 3- metilsulfonil-5-fluorofenilo, 3-(N-2,2,2,-trifluoroetilaminosulfonil)fenilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-4-ilo, 5-fluoropiridin-3-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.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16032714
Recibo: 17-72032
Fecha: 08/09/2017

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
CC: 80.410.337
Pago PSE No: 110453
CUS: 280995567

Patente PCT

COMPUESTOS DE N,6-BIS(ARIL O HETEROARIL)-1,3,5-TRIAZIN-2,4-DIAMINA COMO INHIBIDORES DE IDH2
MUTANTES PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER

Detalle del pago

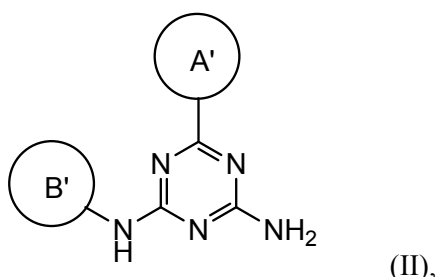
Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 996,000	\$ 996,000
TOTAL					\$ 996,000

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

5 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, en el que el anillo A' se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de 1-propenilo, -ciclopropil-OH, cloro, fluoro, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH(OH)CF₃, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -C(O)-NH₂, -CH₂NH₂, -NH₂, -NH(CH₃), -CN y -N(CH₃)₂; y

10 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, en el que el anillo B' se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo; -CN; -OH; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, CN o -OH; -S(O)₂-alquilo C₁-C₄; -S(O)-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-CH₂-CF₃;

15 -S(O)₂-N(alquilo C₁-C₄)₂; -S(O)₂-azetidin-1-ilo; -O-alquilo C₁-C₄; -CH₂-O-CH₃, morfolin-4-ilo, ciclopropilo, ciclopropil-alquilo C₁-C₄, ciclopropil-alcoxi C₁-C₄, ciclopropil-CN, -S(O)₂-NH-ciclopropilo; -S(O)₂-NH-CH₂-ciclopropilo; -C(O)-alquilo C₁-C₄, -C(O)-O-CH₃;

20 en el que:

- a. el anillo A' y anillo B' ambos no se sustituyen opcionalmente con fenilo;
- b. cuando el anillo A' es piridilo no sustituido, entonces el anillo B' no es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de metilo, etilo, t-butilo, metoxi, CH(OH)CH₃, Cl, Br, y CF₃;
- 25 c. cuando el anillo A' es un heteroarilo de 5 miembros, entonces el anillo B' no es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de F, Cl, SO₂CH₃, C(O)OCH₃, metilo, etilo, t-butilo, metoxi, etoxi, CF₃, y OH;

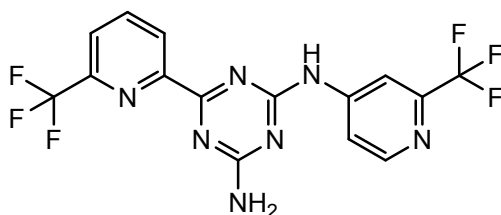
d. el compuesto no es:

- 30 (1) N²-2-piridinil-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina;
- (2) 6-(6-metoxi-3-piridinil)-N²-(4-metilfenil)-1,3,5- triazina-2,4-diamina;
- (3) 6-(2-metoxi-3-piridinil)-N²-(4-metilfenil)-1,3,5- triazina-2,4-diamina;
- (4) N²-(3-clorofenil)-6-(2-cloro-4-piridinil)-1,3,5- triazina-2,4-diamina;
- 35 (5) 3-[[4-[4-amino-6-[(3-clorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-2-piridinil]amino]-1-propanol;
- (6) N-[3-[[4-amino-6-(2-metil-4-pirimidinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-4-metilfenil]-N'-[4-cloro-3- (trifluorometil)fenil]-urea;

(7) 2,6-bis[6-(2-amino-4-fenilamino-1,3,5- triazinil)]piridina; o

(8) 2,6-bis[6-(2-amino-4-fenilamino-1,3,5- triazinil)]pirazina.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo A' se selecciona de 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-amidofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-(1-metanol)fenilo, 3-metanaminafenilo, 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-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)fenilo, 3-(1-hidroxietil)fenilo, 3-(1-hidroxiciclopropil)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-metilaminopiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 4-cloro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-cloro-6-metoxipiridin-2-ilo, 6-aminopiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 6-difluorometilpiridin-2-ilo, 4-(CH₂OH)-6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 4-(CH₂OH)-6-cloro-piridin-2-ilo, 6-(1,1-difluoroetil)-4-fluoropiridin-2-ilo, 4-trifluorometilpirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 6-trifluorometil-4-aminopirimidin-2-ilo, 4-trifluorometil-6-aminopirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo, 2-aminopirimidin-5-ilo, 4,6-dicloropiridin-2-ilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 4-trifluorometil-tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y fenilo.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el anillo B' se selecciona de 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-(ciclopropilmetil)fenilo, 3-ciclopropilaminosulfonilfenilo, 3- dimetilaminosulfonilfenilo, 3-etilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-(1-hidroxiisopropil)fenilo, 3-metilsulfonil-5-clorofenilo, 3- metilsulfonil-5-fluorofenilo, 3-(N-2,2,2-trifluoroetilaminosulfonil)fenilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-4-ilo, 5-fluoropiridin-3-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-metilpiridazin-4-ilo, y tiazol- 5-ilo.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.