

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 580**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 251/54 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2008 E 08837991 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2209376**

54 Título: **Novedosos inhibidores de la ehs y uso de los mismos**

30 Prioridad:

11.10.2007 US 979164 P

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

28.05.2013

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH
STREET
PHILADELPHIA, PA 19102, US**

72 Inventor/es:

**DING, YUN;
THALJI, REEMA, K. y
MARINO, JOSEPH, PAUL, JR.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 404 580 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Novedosos inhibidores de la ehs y uso de los mismos

Campo de la invención

5 La invención está dirigida a novedosos inhibidores de la EHS y a su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima.

Antecedente de la invención

10 Los grupos funcionales epóxido se pueden encontrar en fármacos, materiales xenobióticos y biomoléculas endógenas. Las epóxido hidrolasas, que se encuentran en plantas y animales, son enzimas que convierten los epóxidos en dioles mediante hidrólisis. En los mamíferos, la epóxido hidrolasa soluble ("EHS") es principalmente responsable del metabolismo de los derivados del ácido araquidónico conocidos como ácidos epoxieicosatrienoicos ("EET"). EHS convierte EET en ácidos dihidroxieicosatrienoicos ("DHET"). Algunas publicaciones han descrito los efectos beneficiosos vasodilatadores, antiinflamatorios y antitrombóticos de los EET. Véase por ejemplo, Spector y col., Prog. Lipid Res., 43, 55-90, 2004; Imig, Cardiovasc. Drug Rev., 24, 169-188, 2006. Los DHET por lo general son inactivos, y por tanto no muestran los efectos beneficiosos de los EET.

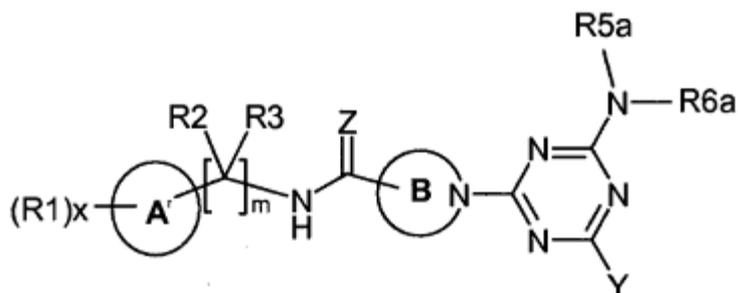
15 Por el contrario, la epóxido hidrolasa microsomal ("EHm") cataliza la hidrólisis de una amplia gama de sustratos epóxidos, incluyendo hidrocarburos aromáticos policíclicos carcinógenos y epóxidos reactivos, de esta forma proporciona una importante ruta de detoxificación. Los polimorfismos en EHm pueden conducir a diferencias en la bioactivación de procarcinógenos y diferentes estudios epidemiológicos en seres humanos sugieren que el genotipo EHm está asociado con una alteración en el riesgo de cáncer. Fretland & Omiecinski, Chemico-Biol. Int., 129, 41-59, 2000.

20 Los estudios farmacológicos, en ratones con fenotipo inactivado genéticamente y de polimorfismos genéticos sugieren que niveles elevados de EET son protectores en numerosos trastornos cardiovasculares incluyendo hipertensión [Sinal y col., J. Biol. Chem., 275, 40504-40510, 2000; Imig y col., Hypertension, 39, 690-694, 2002; Jung y col., Hypertension, 45, 759-765, 2005; Loch y col., Cell Biochem Biophys., 47, 87-98, 2007], insuficiencia cardiaca [Xu y col., Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A., 103, 18733-18738, 2006], disfunción renal / lesión final del órgano [Zhao y col., J. Am. Soc. Nephrol., 15, 1244-1253, 2004; Imig y col., Hypertension, 46, 975-981, 2005], ictus [Dorrance y col., J. Cardiovasc. Pharmacol., 46, 842-848, 2005; Fornage y col., Hum. Mol. Genet., 14, 2829-2837, 2005; Koerner y col., J. Neurosci., 27, 4642-4649, 2007], aterosclerosis y trombosis [Sato y col., J. Hum. Genet., 49, 29-34, 2004; Lee y col., Hum Mol Genet., 15, 1640-1649, 2006; Wei y col., Atherosclerosis, 190, 26-34, 2007; Krotz y col., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 24, 595-600, 2004] e inflamación [Inceoglu y col., Life Sci., 79, 2311-2319, 2006].

35 Un enfoque dirigido al tratamiento de estas dolencias diseñado para aprovechar el efecto beneficioso de los EET ha sido inhibir la acción de EHS para evitar de esta forma la degradación de EET. A la luz del papel que EHS tiene en la degradación de EET, es deseable preparar compuestos que inhiban su actividad. Por tanto, existe la necesidad de identificar compuestos que inhiban la EHS, que se puedan usar en el tratamiento de diferentes dolencias mediadas por la enzima EHS.

Resumen de la invención

40 La invención está dirigida a novedosos inhibidores de la EHS y al uso de los mismos en el tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima EHS. Específicamente, la invención está dirigida a compuestos de acuerdo con la Fórmula I:



Fórmula I

en la que R1, R2, R3, R5a, R6a A, B, Y, Z, x, y y m se han definido más adelante, y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Los compuestos de la invención son Inhibidores de la EHS y se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades

mediadas por la enzima EHS, tales como la hipertensión. De acuerdo con esto, la invención está dirigida adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención. La invención está dirigida además a procedimientos para inhibir la EHS y al tratamiento de dolencias asociadas a la misma usando un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

5 Descripción detallada de la invención

Al describir la invención, los elementos químicos se han identificado de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos. Las abreviaturas y símbolos utilizados en el presente documento están de acuerdo con el uso habitual de dichas abreviaturas y símbolos por el experto en la técnica en los campos químico y biológico. Por ejemplo, en el presente documento se han usado las siguientes abreviaturas:

- 10 "ac" es la abreviatura de acuoso
 "BOP" es la abreviatura de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris (dimetilamino)fosfonio
 "°C" es la abreviatura de grados Celsius
 "DIEA" es la abreviatura de diisopropiletilamina
 "DMAP" es la abreviatura de dimetilaminopiridina
 15 "DMF" es la abreviatura de dimetilformamida
 "DMSO" es la abreviatura de Dimetilsulfóxido
 "EDCI" es la abreviatura de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
 "equiv" es la abreviatura de equivalente
 "HOBT" es la abreviatura de 1-Hidroxibenzotriazol
 20 "HPLC" es la abreviatura de cromatografía líquida de alta presión
 "g" es la abreviatura de gramo o gramos
 "l" es la abreviatura de litro o litros
 "LC-MS" es la abreviatura de cromatografía líquida – espectrometría de masas
 "ml" es la abreviatura de mililitro o mililitros
 25 "min" es la abreviatura de minuto o minutos
 "mmol" es la abreviatura de milimol o milimolar
 "N" es la abreviatura de Normal y se refiere al número de equivalentes de reactivo por litro de disolución
 "Ph" es la abreviatura de fenilo
 "sat" es la abreviatura de saturado
 30 "TFA" es la abreviatura de ácido trifluoroacético
 "THF" es la abreviatura de tetrahidrofurano

Términos y definiciones

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada monovalente que tiene el número especificado de átomos miembros. Por ejemplo, alquilo C1-C8 se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos miembros. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes tal como se ha definido en el presente documento. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los ejemplos representativos de grupos alquilo ramificados tienen uno, dos o tres ramificaciones. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo (*N*-propilo e isopropilo), butilo (*N*-butilo, isobutilo, y *t*-butilo, pentilo (*N*-pentilo, isopentilo, y neopentilo), y hexilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monovalente saturado o insaturado que tiene el número especificado de átomos miembros. Por ejemplo, cicloalquilo C3-C6 se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos miembros. Los grupos cicloalquilo saturados tienen uno o más dobles enlace carbono-carbono dentro del anillo. Los grupos cicloalquilo no son aromáticos. Los grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos miembros o menos son sistemas de anillo monocíclico. Los grupos cicloalquilo que tienen al menos 7 átomos miembros pueden ser sistemas de anillo monocíclico, con puente, o sistemas de anillos bicíclicos condensados. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes tal como se ha definido en el presente documento. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo, y cicloheptenilo

"Enantioméricamente enriquecido" se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es superior a cero. Por ejemplo, enantioméricamente enriquecido se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor del 50% ee, mayor del 75% ee, y mayor del 90% ee.

"Exceso enantiomérico" o "ee" es el exceso de un enantiómero con respecto al otro expresado como porcentaje. Como resultado, puesto que ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (0% ee). Sin embargo, si un enantiómero está enriquecido de forma que constituye el 95% del producto, entonces el exceso enantiomérico sería 90% ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95%, menos la cantidad del otro enantiómero, 5%).

"Enantioméricamente puro" se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es 99% ee o superior.

"Semivida" se refiere al tiempo necesario para que la mitad de la cantidad de una sustancia se convierta en otra

especie químicamente diferente *en vitro* o *en vivo*.

"**Halo**" se refiere al radical halógeno flúor, cloro, bromo, o yodo.

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

5 "**Heteroarilo**" se refiere a un anillo aromático monovalente que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembros del anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes tal como se ha definido en el presente documento. Salvo que se especifique de otra forma, los grupos heteroarilo son sistemas de anillo monocíclico o son de anillos bicíclicos condensados, de tipo espiro o de tipo puente. Los anillos monocíclicos heteroarílicos tienen 5 o 6 átomos miembros. Los anillos bicíclicos heteroarílicos tienen de 7 a 11 átomos miembros. Los anillos bicíclicos heteroarílicos incluyen aquellos anillos en los que un fenilo y un anillo heterocicloalquilo monocicloalquilo están unidos formando un sistema de anillos bicíclicos condensados, de tipo espiro o de tipo puente y aquellos anillos en los que un anillo monocíclico heteroarílico y un anillo de cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, o heteroarilo unidos formando un sistema de anillos bicíclicos condensados, de tipo espiro o de tipo puente. Heteroarilo incluye pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinnolinilo, bencimidazolilo, benzopiránilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotienilo, furopiridinilo, y naftiridinilo.

20 "**Heteroátomo**" se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre, u oxígeno.

"**Heterocicloalquilo**" se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembros del anillo. Sin embargo, los anillos de heterocicloalquilo no son aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tal como se ha definido en el presente documento. Salvo que se especifique de otra forma, los grupos heterocicloalquilo son monocíclicos o sistemas de anillos, condensados o de tipo puente. Los anillos monocíclicos de heterocicloalquilo tienen de 4 a 7 átomos miembros. Los anillos de heterocicloalquilo de tipo puente o bicíclicos tienen de 7 a 11 átomos miembros. En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo está saturado. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo está insaturado pero no es aromático. Heterocicloalquilo incluye pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, azepínilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatíolanilo, 1,3-oxatíenilo, 1,3-dítianilo, azetidínilo, azabiciclo[3,2,1]octilo, azabiciclo[3,3,1]nonilo, azabiciclo[4,3,0]nonilo, oxabiciclo [2,2,1]heptilo, y ftalimidilo.

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

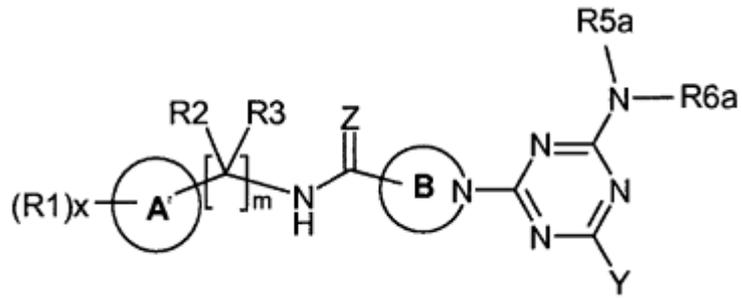
40 "**Opcionalmente sustituido**" indica que un grupo, tal grupo como alquilo, alqueno, alquínico, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, o heteroarilo, puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes tal como se ha definido en el presente documento.

45 "**Sustituido**" en referencia a un grupo indica que se ha sustituido un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro de un grupo. Deberá entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución se ha realizado de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que el resultado de la sustitución es un compuesto estable (es decir, uno que no experimente transformación de manera espontánea, tal como mediante reordenamiento, ciclación o eliminación). En determinadas realizaciones, un único átomo puede estar sustituido por más de un sustituyente siempre que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Se han definido en el presente documento sustituyentes adecuados para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

50 "**Farmacéuticamente aceptable**" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas farmacéuticas que, dentro del ámbito del criterio médico razonado, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación, dentro de una relación beneficio/riesgo adecuada.

Compuestos

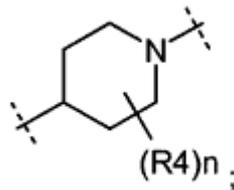
La invención está dirigida a compuestos de acuerdo con la Fórmula I:



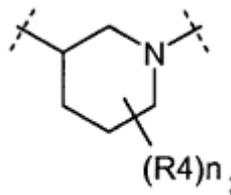
Fórmula I

en la que

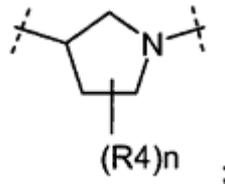
- 5 A es fenilo, heteroarilo monocíclico, o cicloalquilo C5-C6;
 cuando A es fenilo o heteroarilo monocíclico cada R1 se ha seleccionado independientemente del grupo que
 consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, y
 S(O₂)NRcRc;
 cuando A es cicloalquilo C5-C6 cada R1 se ha seleccionado independientemente del grupo que consiste en: Ra,
 10 ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, y NRcC(O)Rb;
 x es un número entero de 0 a 5;
 R2 es H;
 R3 es H;
 m es 1 o 2;
 Z es O, o S;
 15 B es B1, B2, B3, B4, o B5;
 B1 es



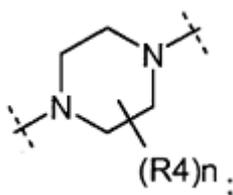
B2 es



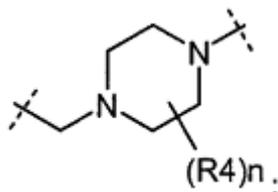
20 B3 es



B4 es



B5 es



cada R4 es independientemente alquilo C1-C3;

5 n es un número entero de 0 a 4;

Y es H, OH, R7, R8, R9, R10, R11, R12, o NR5bR6b;

R5a y R5b son cada uno independientemente H, R51, R52, R53, R54, R55, -C(O)Rb, -C(O)NRcRc, -S(O₂)Ra, o -S(O₂)NRcRc;

10 cada R51 es alquilo C1-C6 sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, ORd, SRk, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, Rg, Rh, Ri, Rj; cada R52 es cicloalquilo C3-C6 sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, alquilo C1-C3, y haloalquilo C1-C3;

R53 es heterocicloalquilo monocíclico sustituido opcionalmente por uno o más alquilo C1-C3;

15 R54 es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, y S(O₂)NReRe;

R55 es heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ORd, y NReRe;

20 R6a y R6b son cada uno independientemente H, R51, o R52; o

R5a y R6a y/o R5b and R6b, independientemente en cada caso, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico saturado que tiene de 5 a 7 átomos miembros en el que dicho anillo contiene adicionalmente un heteroátomo adicional como un átomo miembro y en el que dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: alquilo C1-C3, ORd, y NRfRf;

25 R7 es alquilo C1-C8 sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, NReRe, cicloalquilo C3-C6, Ri, y Rj;

R8 es cicloalquilo C3-C6 sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, NReRe, alquilo C1-C3, y haloalquilo C1-C3;

30 R9 es heterocicloalquilo monocíclico sustituido opcionalmente por uno o más alquilo C1-C3;

R10 es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, y S(O₂)NRcRc

35 R11 es heteroarilo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, y S(O₂)NRcRc;

R12 es -OR7, -OR8, -OR9, -OR10, -OR11, -SR7, -SR8, -SR9, -SR10, o SR11;

cada Ra es independientemente alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6;

40 cada Rb es independientemente H, alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6;

cada Rc es independientemente H o alquilo C1-C6;

en la que hay dos grupos Rc unidos a un nitrógeno;

45 ambos grupos Rc, independientemente en cada caso, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico saturado que tiene de 5 a 7 átomos miembros en el que dicho anillo contiene adicionalmente un heteroátomo adicional como un átomo miembro y en el que dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: alquilo C1-C3, ORd, y NRfRf;

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

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

50 ambos grupos Re, independientemente en cada caso, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico saturado que tiene de 5 a 7 átomos miembros en el que dicho anillo

contiene adicionalmente un heteroátomo adicional como un átomo miembro y en el que dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: alquilo C1-C3, ORd, y NRfRf;

cada Rf es independientemente H o alquilo C1-C3.

5 cada Rg es cicloalquilo C3-C6 sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, y alquilo C1-C3;

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

10 cada Ri es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ORd, y NReRe;

cada Rj es heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ORd, y NReRe; y

15 cada Rk es independientemente H, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, o bencilo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ORd, y NReRe.

El significado de cualquier grupo funcional o sustituyente del mismo en cualquiera de las apariciones en la Fórmula I, o cualquier subfórmula de la misma, es independiente de su significado, o del significado de cualquier otro grupo funcional o sustituyente del mismo, en cualquier otra aparición, salvo que se indique lo contrario.

20 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados como centros quirales) y por tanto pueden existir como enantiómeros individuales, diastereómeros u otras formas isoméricas, o como mezclas de los mismos. Los centros quirales, tal como los átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Si la estereoquímica de un centro quiral presente en la Fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, se pretende que la estructura abarque cualquier estereoisómero y cualesquiera mezclas del mismo. Así, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I que contienen uno o más centros quirales se pueden usar como mezclas racémicas, mezclas Enantioméricamente enriquecidas, o como estereoisómero individuales Enantioméricamente puros.

30 Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I que contiene uno o más centros asimétricos se pueden resolver mediante procedimientos conocidos del experto en la técnica. Por ejemplo, dicha resolución de puede llevar a cabo (1) mediante la formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico del estereoisómero, por ejemplo mediante oxidación o reducción enzimática; o (3) mediante cromatografía gas-líquido o de líquidos en un ambiente quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral enlazado o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la técnica apreciará que si el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación anteriormente descritos, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. Alternativamente, los estereoisómeros específicos se pueden sintetizar mediante síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo uno en otro mediante transformación asimétrica.

40 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I también pueden contener dobles enlaces u otros centros de asimetría geométrica. Si la estequiometría de un centro de simetría presente en la Fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se ha especificado, se pretende que la estructura abarque el isómero geométrico (E) el isómero geométrico cis (Z), y todas las mezclas de los mismos. Análogamente, todas las formas tautoméricas también se han incluido en la Fórmula I ya existan dichos tautómeros en equilibrio o exista predominancia de una forma.

50 En determinadas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido, y por tanto pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables tras el tratamiento con una base adecuada. En algunas otras realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional básico, y por tanto pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables tras el tratamiento con un ácido adecuado. De esta forma, el experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I. Sin embargo, en determinadas realizaciones de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se pueden preferir sobre la correspondiente base libre o ácido libre porque dichas sales proporcionan una mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, facilitando de esta forma su formulación como forma farmacéutica. De acuerdo con esto, la invención está dirigida adicionalmente a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula.

60 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto sujeto y presentan efectos toxicológicos no deseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuados, respectivamente.

Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácido o base.

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

15 Una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se puede formar por reacción de un compuesto de fórmula (I) con una base orgánica o inorgánica adecuada (por ejemplo, trietilamina, etanolamina, trietanolamina, colina, arginina, lisina o histidina), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico para dar la sal de adición de base con la con la que se aísla habitualmente, por ejemplo mediante cristalización y filtración.

20 Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de metales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de sodio, potasio, calcio o magnesio; en particular sales farmacéuticamente aceptables de uno o más restos de ácido carboxílico que puedan estar presente en el compuesto de fórmula (I).

Otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los oxalatos, se pueden utilizar, por ejemplo en el aislamiento de los compuestos de la invención, y están incluidos en el alcance de la presente invención.

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

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

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

40 Los solvatos en los que el agua es el disolvente incorporado a la estructura de estado sólido se denominan de forma típica como "hidratos". Los solvatos en los que más de un disolvente se ha incorporado a la estructura de estado sólido se denominan de forma típica como "solvatos mixtos". Los solvatos incluyen los "solvatos estequiométricos" y también las composiciones que contienen cantidades variables de disolvente (que se denominan como "solvatos no estequiométricos"). Los solvatos estequiométricos en los que el agua es el disolvente incorporado a la estructura de estado sólido se denominan de forma típica como "hidratos estequiométricos", y los solvatos no estequiométricos en los que el agua es el disolvente incorporado a la estructura de estado sólido se denominan de forma típica como "hidratos no estequiométricos". La invención incluye solvatos tanto estequiométricos como no estequiométricos.

Además, las formas cristalinas de un compuesto de la invención, incluyendo los solvatos del mismo, pueden contener moléculas de disolvente sin incorporar a la estructura de estado sólido. Por ejemplo, las moléculas de disolvente pueden quedar atrapadas en los cristales tras su aislamiento. Además, las moléculas de disolvente pueden quedar retenidas en la superficie de los cristales. La invención incluye ambas formas.

50 El experto en la técnica apreciará adicionalmente que los compuestos de la invención, incluyendo los solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de disponerse en diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino). Estas diferentes formas cristalinas se conocen de forma típica como "polimorfos." La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero se diferencian en el empaquetamiento, disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos muestran de forma típica espectros de IR y modelos de difracción de rayos X en polvo diferentes, lo que se puede utilizar en su identificación. Los polimorfos pueden mostrar también diferentes puntos de fusión, lo que se puede utilizar en su identificación. El experto en la

técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones o los reactivos utilizados en la fabricación del compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, presión o disolvente pueden dar como resultado la producción de diferentes polimorfos. Además, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo en determinadas condiciones.

5 Realizaciones representativas

En una realización:

A es fenilo, tiofenilo, o piridilo;

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

x es 1, 2, o 3;

10 B es B1, B2 o B3;

n es 0;

ZisO;

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

15 R5a es hidrógeno o C1 -C6 alquilo; y

R6a es hidrógeno o alquilo C1 -C6;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización:

A es fenilo;

20 R1 es CF₃, halo, OCF₃, CN, alquilo OC1-C6, o morfolino;

x es 1, o 2;

B es B1;

n es 0

ZisO;

25 Y es metilo;

R5a es hidrógeno; y

R6a es metilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

- 30 1-(4-(Metilamino)-6-((2R)-2-fenilpropil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[4-[[2-(Dimetilamino)etil](metil)amino]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 35 1-[4-[(1,1-Dimetiletil)amino]-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[4-[[2-(Dimetilamino)etil]amino]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 40 N-[2-(1-CiclohexeN-1-il)etil]-1-(4-(metilamino)-6-((2R)-2-fenilpropil)amino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[4-(Metilamino)-6-(4-piridinilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[4-(Metilamino)-6-(1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 45 1-[4-Amino-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[4-(Metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-(4-[[2-(2R)-2-Fenilpropil]amino]-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[4-((2-[(Fenilmetil)tio]etil)amino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[4-(4-Metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[4-(4-Morfolinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 50 1-[4,6-Bis(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-(4,6-Bis[[2-(2R)-2-fenilpropil]amino]-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[4,6-Bis[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-(4,6-Dihexahidro-1H-azepiN-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 55 1-[4,6-Bis(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[4-Hidroxi-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[4-(Metoxi)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[4-(4-Metil-1-piperazinil)-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;

- 1-[4-[(1-Metiletil)amino]-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 N-[[2,4-Diclorofenil]metil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;
 5 1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-{{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil}-4-piperidinacarboxamida;
 N-[[2-Clorofenil]metil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;
 10 N-(Ciclohexilmetil)-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-(2-piridinilmetil)-4-piperidinacarboxamida;
 N-[[2-Trifluoro-fenil]metil]-benzil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-3-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-{{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil}-3-piperidinacarboxamida;
 15 N-[[2,4-Diclorofenil]metil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-3-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-pirrolidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-{{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil}-3-pirrolidinacarboxamida;
 20 2-{4-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil}-N-{{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil}acetamida;
 2-{4-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil}-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]acetamida;
 N-[[2,4-Diclorofenil]metil]-2-{4-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil}acetamida;
 25 4-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-piperazinacarboxamida;
 4-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-{{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil}-1-piperazinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(2-metilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 30 1-[4-(Metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-[4-(Acetilamino)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-[4-(Dimetilamino)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 35 1-[4-(Metilamino)-6-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(2-Clorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(3-Clorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 40 1-[4-(3-Fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(4-Fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-[2-(metoksi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-[2,4-Bis(metoksi)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 45 1-[4-(2,6-Dimetilfenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-[3-(metoksi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-[4-(Etoxi)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-(4-(Metilamino)-6-[3-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 50 1-(4-(Metilamino)-6-[4-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-[3-Cloro-4-(etoksi)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-(4-[3-(Dimetilamino)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 55 1-[4-(Metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-[4-(metoksi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-[3-(metiloxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 60 1-[4-[4-(Etoxi)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(3-Cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(4-Cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 65 1-[4-[4-(Etilsulfonil)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(2-Fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;

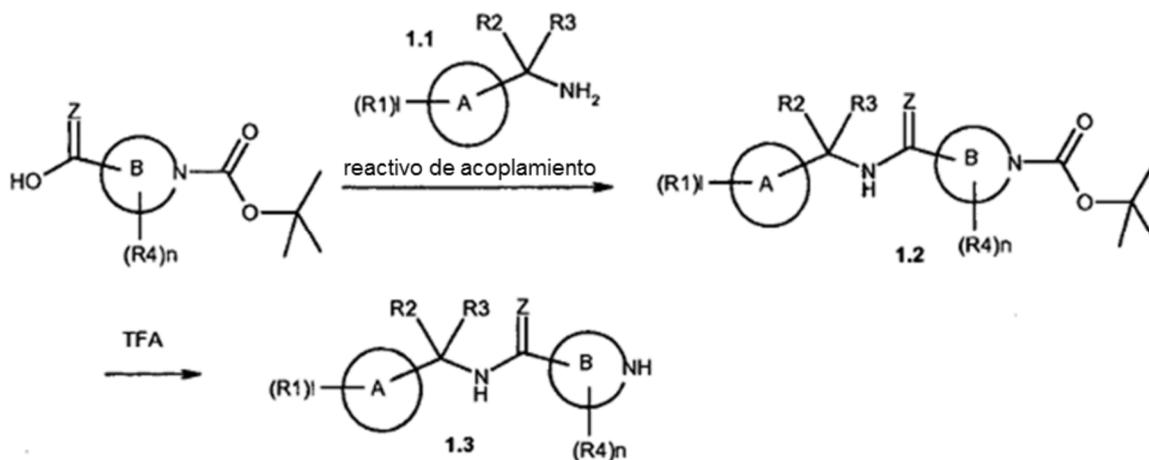
- 1-(4-(Metilamino)-6-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-(4-(Metilamino)-6-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 5 1-[4-Metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-(4-Amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida
 1-[4-Etil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-Etil-6-(4-morfolinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-(4-Amino-6-etil-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida
- 10 1-[4-Amino-6-(1-metiletil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-Amino-6-(2-metilpropil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-(4-Amino-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-Etil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 N-[[4-Clorofenil]metil]-1-[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida
- 15 1-[4-(Metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2,4,6-trimetilfenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 N-[[2,4-Diclorofenil]metil]-1-[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-3-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(3-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 20 1-[4-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 N-[[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)thio]fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)thio]fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
- 25 1-(4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina-carboxamida;
 N-[[2,4-diclorofenil]metil]-1-[4-[(2-hidroxi)etil]amino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;
 N-[[4-bromo-2-(trifluorometil)oxi]fenil]metil]-1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidina-carboxamida;
 y
 N-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;
- 30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto específico de la invención es N-[[4-bromo-2-(trifluorometil)oxi]fenil]metil)-1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preparación de compuestos

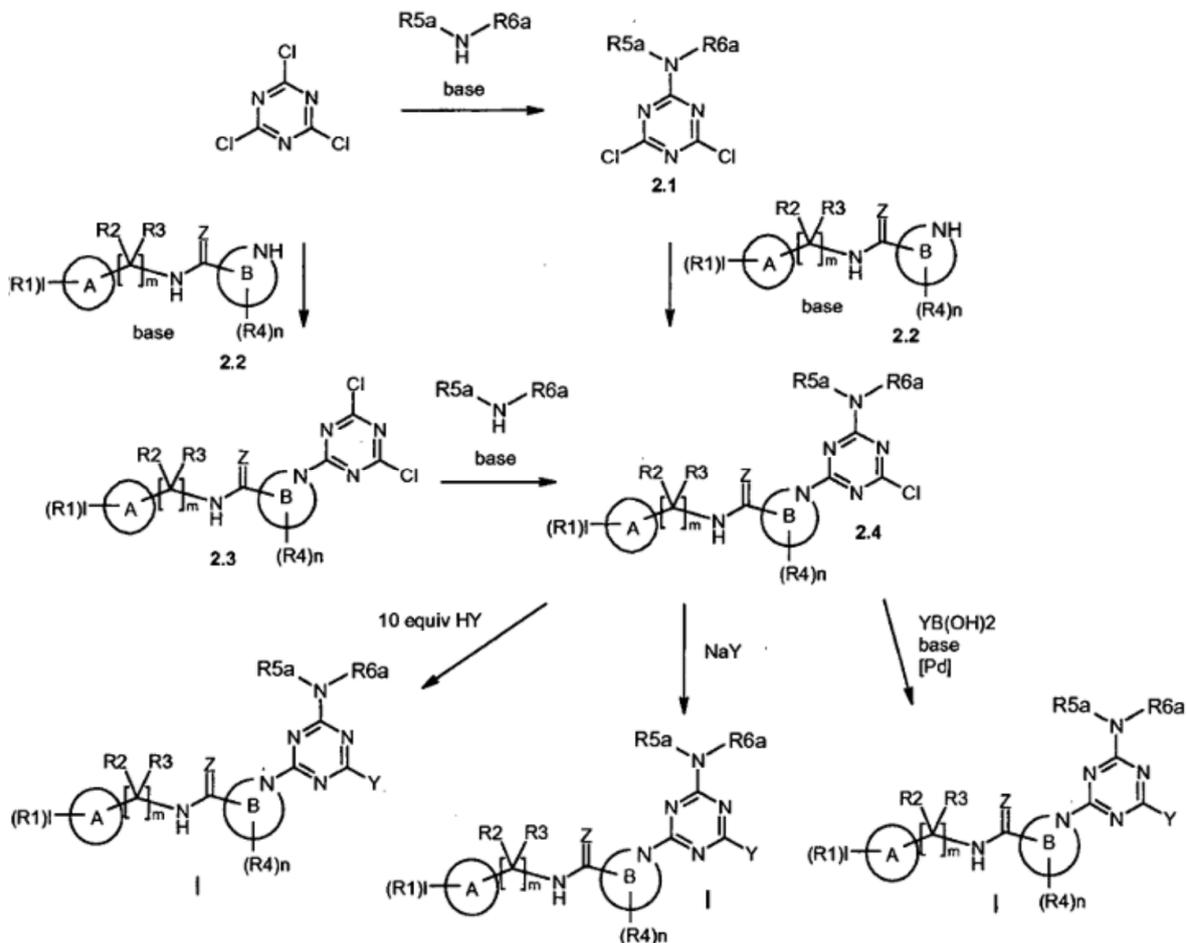
- 35 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se han preparado usando síntesis orgánica convencional. Las rutas sintéticas adecuadas se han representado gráficamente a continuación en los siguientes esquemas de reacción general. Todos los grupos funcionales son como se han definido en la Fórmula I salvo que se hayan definido de otra manera. Los materiales de partida y los reactivos representados más adelante en los esquemas de reacción generales están comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica.
- 40 El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente se puede proteger con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector se puede eliminar en un punto adecuado de la secuencia de reacción para proporcionar un intermedio adecuado o el compuesto diana. Los grupos protectores adecuados y los procedimientos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores son bien conocidos del experto en la técnica; se pueden encontrar ejemplos de los mismos en T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, un sustituyente se puede seleccionar específicamente para que sea reactivo en las condiciones de reacción utilizadas. En esas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que bien es útil como compuesto intermedio o es un sustituyente deseado del
- 50 compuesto diana.

Esquema 1



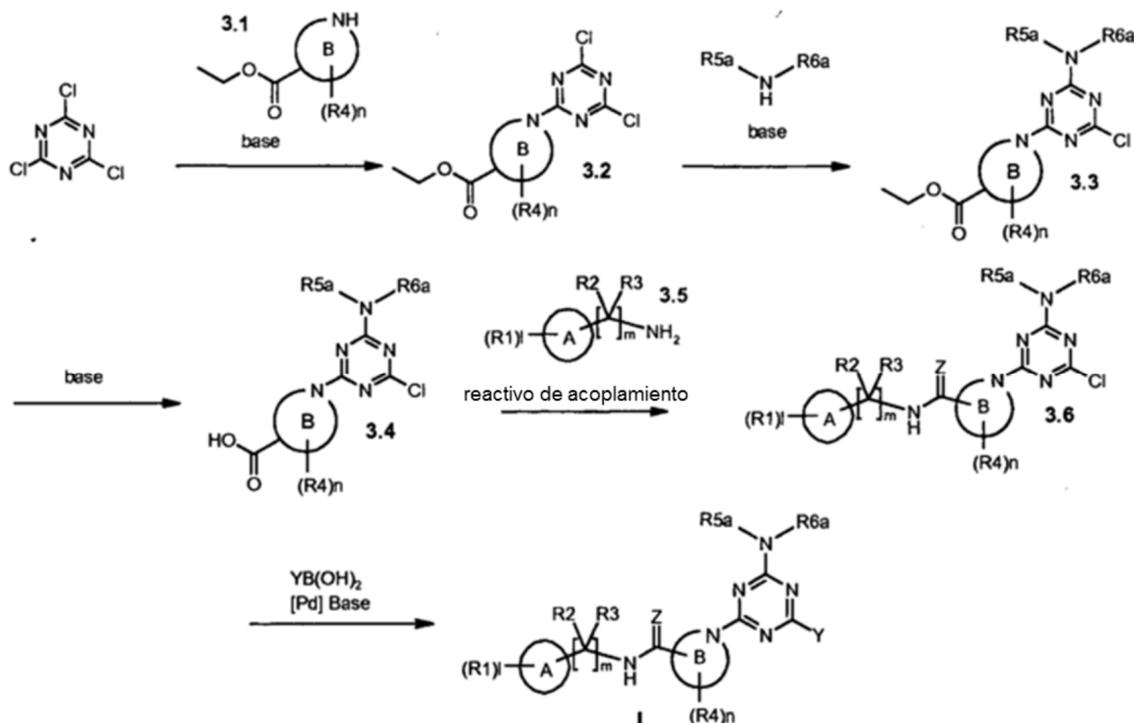
El esquema 1 representa un esquema de reacción general para preparar el intermedio 1.3. Como se muestra en el Esquema 1, la amida 1.2 se puede preparar mediante el tratamiento del aminoácido protegido con boc (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) con la amina 1.1 y un reactivo de acoplamiento de amida (tal como EDCI o BOP) en un disolvente (tal como DMF) a temperatura ambiente. La hidrólisis posterior del grupo protector boc se puede lograr con TFA.

Esquema 2



El esquema 2 representa un esquema de reacción general para preparar algunos compuestos de acuerdo con la Fórmula I. El intermedio de diclorotriazina **2.1** se puede sintetizar mediante el tratamiento de cloruro cianúrico (comercialmente disponible) con 1 equivalente de HNR5aR6a (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) y una base (tal como NaOH o Base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a 0°C. La posterior adición de 1 equivalente de la amida **2.2** (representada anteriormente como el intermedio **1.3**) y una base (tal como NaOH o Base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas entre 25 y 50°C da como resultado la monoclorotriazina **2.4**. De forma alternativa, el intermedio **2.4** se puede preparar mediante la adición de 1 equivalente de la amida **2.2** y una base al cloruro cianúrico, seguido por mediante la adición de 1 equivalente de HNR5aR6a y una base. El intermedio **2.4** se puede tratar a continuación con un exceso de HY (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) para dar los compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que Y es NR5bR6b. El intermedio **2.4** también se puede tratar con NaY (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) para dar los compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que Y es OH o R12. Finalmente, el intermedio **2.4** también se puede tratar con el ácido borónico YB(OH)₂ (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica), una fuente de paladio (tal como Pd(PPh₃)₄), y una base (tal como Na₂CO₃) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas entre 80 y 170°C (calor térmico o de microondas) para dar los compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que Y es R7, R8, R9, R10, o R11.

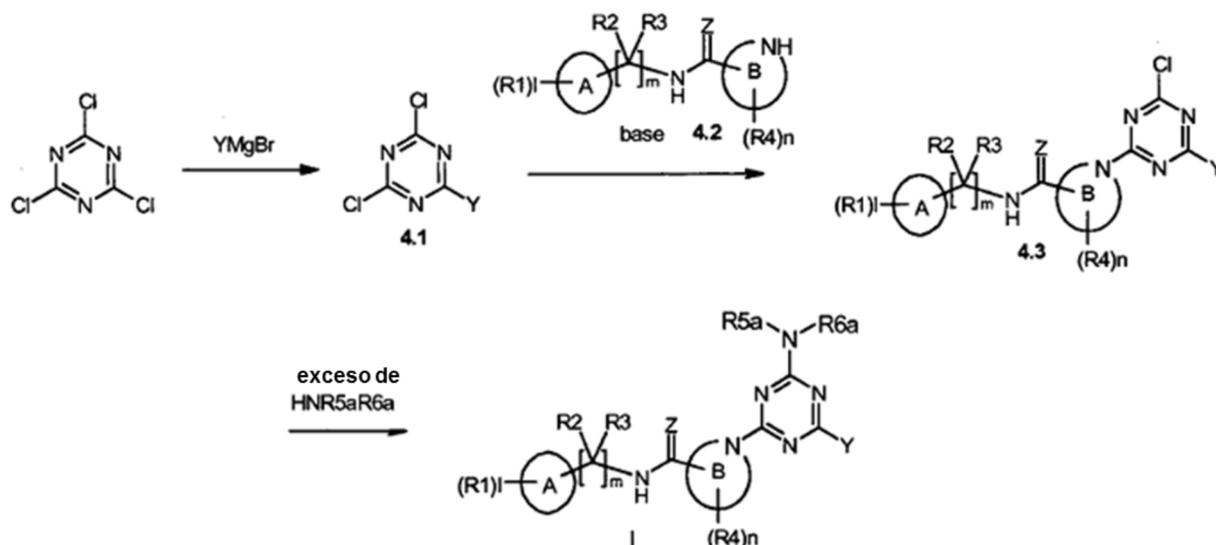
Esquema 3



El esquema 3 representa otro esquema de reacción general para preparar algunos compuestos de acuerdo con la Fórmula I. Como se muestra en el Esquema 3, el cloruro cianúrico (comercialmente disponible) se puede tratar con 1 equivalente de etilcarboxilato de amino **3.1** (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) y una base (tal como NaOH o Base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a 0°C. El tratamiento del intermedio **3.2** resultante con 1 equivalente de HNR5aR6a (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) y una base (tal como NaOH o Base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas entre 25 y 50°C da como resultado el intermedio de monoclorotriazina **3.3**. A continuación, el éster se puede hidrolizar calentando en presencia de una base (tal como NaOH) en un disolvente (tal como MeOH) a temperaturas entre 25 y 80°C. El ácido carboxílico **3.4** resultante se puede acoplar con la amina **3.5** (representada anteriormente como el intermedio **1.3**) mediante un reactivo de acoplamiento (tal como EDCI o BOP) en un disolvente (tal como DMF) a temperatura ambiente. El compuesto resultante **3.6** se puede tratar con el ácido borónico YB(OH)₂ (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica), una fuente de paladio (tal como Pd(PPh₃)₄), y una base (tal como Na₂CO₃) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas entre 85 y 170°C (calor térmico o de microondas) para dar los

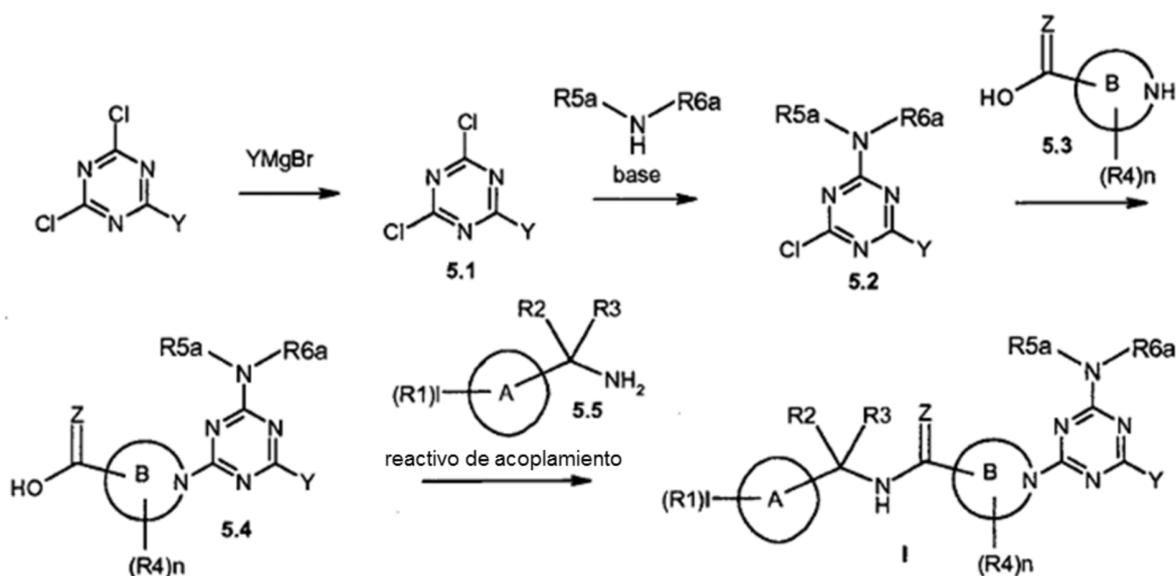
compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que Y es R7, R8, R9, R10, o R11 (pero sin unión mediante un heteroátomo).

Esquema 4



- 5 El esquema 4 representa otro esquema de reacción general para preparar algunos compuestos de acuerdo con la Fórmula I. La 2,4-diclorotriazina **4.1** se puede sintetizar mediante la adición de 1 equivalente del reactivo de Grignard adecuado en el que Y es R7, R8, R9, R10, o R11 (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) al cloruro cianúrico (comercialmente disponible) a 0°C en un disolvente (tal como THF). De forma alternativa, el intermedio **4.1** en el que Y es H está comercialmente disponible. El intermedio **4.1** se puede tratar con 1 equivalente de la amida **4.2** (representada anteriormente como el intermedio **1.3**) y una base (tal como NaOH o Base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas entre 25 and 50°C para dar como resultado la monoclorotriazina **4.3**. El intermedio **4.3** se puede tratar con un exceso de HNR5aR6a (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) y una base (tal como NaOH o Base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperatura elevada (60 a 80°C) para dar los compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que Y es H, R7, R8, R9, R10, o R11.

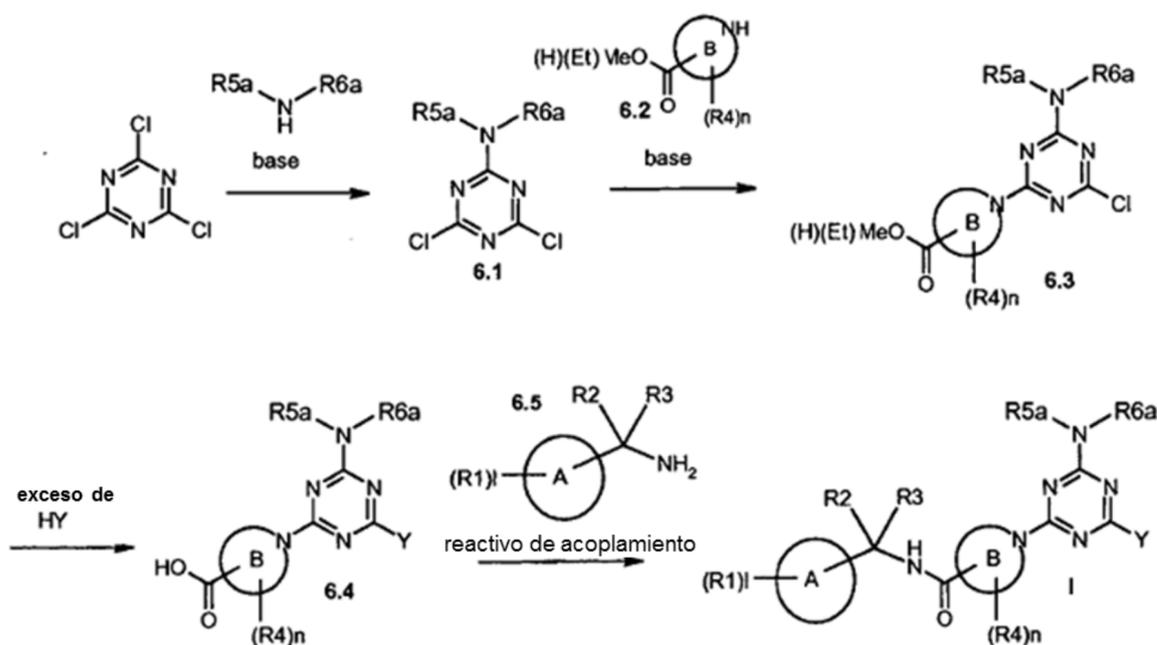
Esquema 5



- 20 El esquema 5 representa otro esquema de reacción general para preparar algunos compuestos de acuerdo con la Fórmula I. La 2,4-diclorotriazina **5.1** se puede sintetizar mediante la adición de 1 equivalente del reactivo de Grignard

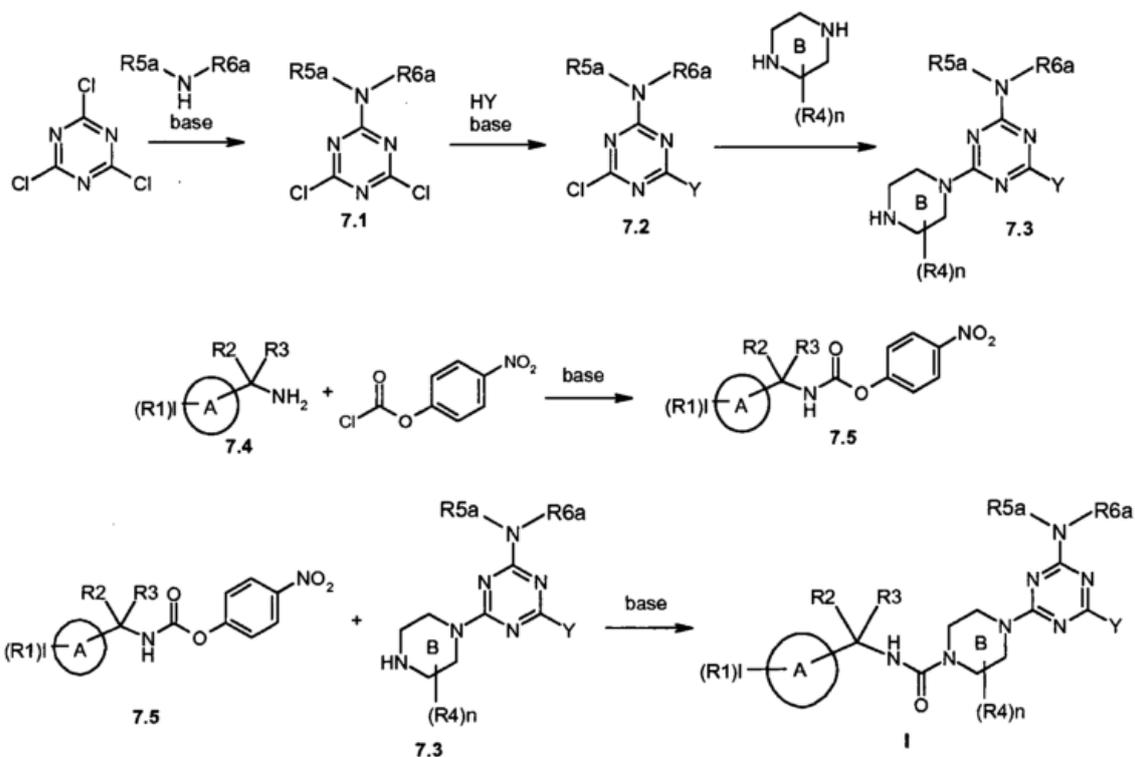
adecuado en el que Y es R7, R8, R9, R10, o R11 (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) al cloruro cianúrico en un disolvente (tal como THF) a 0°C. De forma alternativa, el intermedio 5,1 en el que Y es H está comercialmente disponible. El intermedio 5.1 se puede tratar con 1 equivalente de HNR5aR6a (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) y una base (tal como NaOH o Base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas entre 25 and 50°C. El intermedio resultante 5.2 se puede hacer reaccionar con un exceso del aminoácido 5.3 (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) a temperatura elevada (60 a 80°C) en un disolvente (tal como MeCN y agua) para dar como resultado el ácido carboxílico 5.4. El intermedio 5.4 se puede tratar con amina 5.5 (representada anteriormente como el intermedio 1.1) y un agente de acoplamiento (tal como EDCI o BOP) en un disolvente (tal como DMF) a temperatura ambiente para dar los compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que Y es H, R7, R8, R9, R10, o R11 (pero sin unión mediante un heteroátomo).

Esquema 6



El esquema 6 representa otro esquema de reacción general para preparar algunos compuestos de acuerdo con la Fórmula I. Como se muestra en el Esquema 6, el cloruro cianúrico se puede tratar con 1 equivalente de HNR5aR6a (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) y una base (tal como NaOH o Base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a 0°C para dar como resultado la diclorotriazina 6.1. El intermedio 6.1 se puede tratar con 1 equivalente de aminometilo o etilcarboxilato o ácido aminocarboxílico 6.2 (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) y una base (tal como NaOH o Base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas entre 25 and 50°C para dar como resultado la monoclorotriazina 6.3. En los casos en los que el reactivo 6.2 contiene un éster, la hidrólisis del producto al correspondiente ácido carboxílico 6.3 se puede lograr con una base (tal como NaOH) en un disolvente (tal como MeOH) a temperaturas entre 25 y 80°C. La monoclorotriazina 6.3 resultante se puede tratar posteriormente con un exceso de HY (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) y una base (tal como NaOH o Base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas elevadas para dar como resultado el intermedio 6.4. Finalmente, el ácido carboxílico resultante se puede acoplar con la amina 6.5 (representada anteriormente como el intermedio 1.1) mediante un reactivo de acoplamiento (tal como EDCI o BOP) en un disolvente (tal como DMF) a temperatura ambiente para dar los compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que Y es NR5bR6b.

Esquema 7

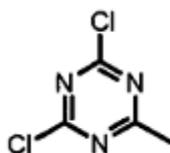


El esquema 7 representa otro esquema de reacción general para preparar algunos compuestos de acuerdo con la Fórmula I. Como se muestra en el Esquema 7, el cloruro cianúrico se puede tratar con 1 equivalente de HNR5aR6a (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) y una base (tal como NaOH o Base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a 0°C para dar como resultado la diclorotriazina 7.1. El intermedio 7.1 se puede tratar con 1 equivalente de HY (comercialmente disponible o se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica) y una base (tal como NaOH o Base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas entre 25 y 50°C para dar la monoclorotriazina 7.2. El intermedio 7.1 se puede tratar posteriormente con un exceso de piperazina y una base (tal como NaOH o Base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas entre 60 y 80°C para dar el intermedio 7.3. El carbamato 7.5 se puede sintetizar mediante la adición lenta de la amina 7.4 (representada anteriormente como el intermedio 1.1) a p-nitrofenilclorocarbonylo en presencia de una base (tal como trietilamina) en un disolvente (tal como CH₂Cl₂). El carbamato 7.5 se puede tratar a continuación con el intermedio 7.3 y una base (tal como trietilamina) en un disolvente (tal como CH₂Cl₂) para dar los compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que Y es -NR5bR6b y B es B4.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. No se pretende que dichos ejemplos limiten el alcance de la presente invención, sino para dar una guía al técnico experto para preparar y utilizar los compuestos, composiciones, y procedimientos de la presente invención. Aunque se han descrito las realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la técnica apreciará que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones sin separarse del espíritu y el alcance de la invención.

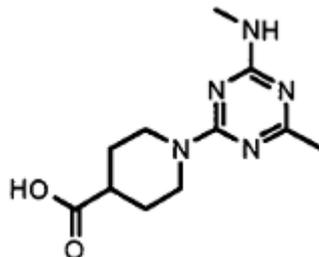
Intermedio 1: 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina



El bromuro de metil magnesio (3M en etil éter, 9 ml, 27 mmol) se añadió gota a gota durante 10 min a una disolución enfriada (0 °C) de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (5 g, 27 mmol) en tetrahidrofurano (270 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación se inactivó rápidamente con NH₄Cl saturado (ac) (100 ml). La capa acuosa se extrajo usando diclorometano (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se

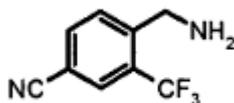
secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para eliminar la mayor parte del disolvente. A continuación se añadió Celite a la disolución y la suspensión resultante se concentró hasta sequedad bajo vacío y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (columna de 120 g de gel de SiO₂; disolvente diclorometano / hexano de 0 a 30%) para dar 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (1,38 g de 90% de pureza, 7,57 mmol, 28%). MS (ES) m/e 164 [M+H]⁺.

5 **Intermedio 2:** ácido 1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]1-4-piperidinacarboxílico

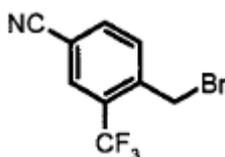


10 La 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (5 g, 31 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua y se trató con una disolución acuosa de metilamina (0,88 ml, 31 mmol) a una baja temperatura mantenida por inmersión del matraz de reacción en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9-10 con NaOH 1M y la reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió ácido 4-piperidinacarboxílico (5 g, 39 mmol) y el pH se mantuvo entre 9 y 10 con adiciones de NaOH 1 M según necesidad. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La mezcla de reacción a continuación se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]1-4-piperidinacarboxílico (31 mmol, 100%) como un sólido blanco. MS (ES) m/e 252 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-D₄) 4,7 (m, 2H), 3,3 (s, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,7 (m, 2H).

15 **Intermedio 3:** 4-(aminometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

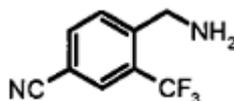


Etapa 1: 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo



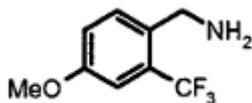
20 4-metil-3-(trifluorometil)benzonitrilo (10 g, 54 mmol) se disolvió en 200 ml de tetracloruro de carbono y se trató con *N*-bromosuccinimida (10,5 g, 59 mmol) y peróxido de benzoilo (1,3 g, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo y se agitó durante una semana. A continuación, se añadieron 80 ml de agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron con sulfato de magnesio, y se concentraron para dar 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (14 g, 53 mmol) como un aceite de color amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

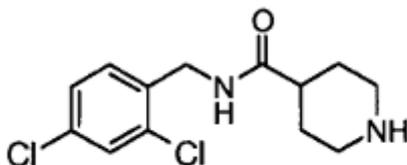


30 El 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (14 g) se disolvió en 500 ml de una disolución de amoníaco 5 M en metanol y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo vacío para dar un sólido de color amarillo que se disolvió en 1 M HCl y se extrajo con dietil éter (3 x 30 ml). La capa acuosa se ajustó a continuación hasta un pH de 9 -10 con NaOH 1 M y se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). Esto proporcionó 4-(aminometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (4,7 g, 23 mmol, 43%) como un sólido de color amarillo. MS (ES) m/e 201 [M+H]⁺.

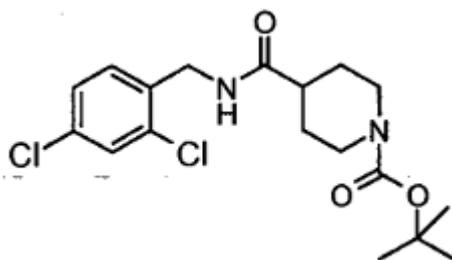
35

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

5 A una mezcla de 4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)benzaldehído (14 g, 65 mmol, 1,0 equiv), NH₃ acuoso (25-28%, 370 ml, 5,20 mol, 80 equiv), y MeOH (300 ml) se añadió Raney-Ni (3,8 g, 65 mmol, 1,0 equiv). El matraz se equipó con un balón de hidrógeno, y la mezcla se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una torta de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar como resultado la 9 g (67%) del compuesto del título en forma de la sal de trifluoroacetato. MS (ES+): m/e 206 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 7,6 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,8 (s, 3H)

Intermedio 5: N-[2,4-diclorofenil]metil]-4-piperidinacarboxamida:

10

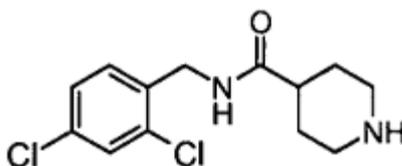
Etapas 1: 1,1-dimetiletil-4-({[2,4-diclorofenil]metil}amino)carbonil)-1-piperidinacarboxilato:

15

20

25

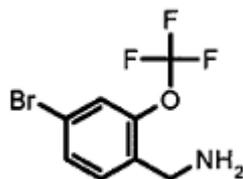
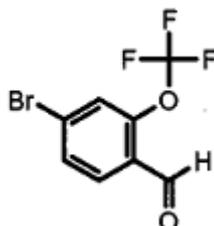
Un matraz de fondo redondo de 1000 ml cargado con argón se equipó con una barra agitadora magnética, antes de la adición de ácido 1-{{[1,1-dimetiletil]oxi}carbonil}-4-piperidinacarboxílico (16,32 g, 71,2 mmol), 2,4-diclorobencilamina (9,5 ml, 71,2 mmol) y 100 ml de DMF a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió trietilamina (29,8 ml, 213,5 mmol) y la disolución se dejó agitar durante varios minutos antes de suministrar a la mezcla una disolución de hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (reactivo BOP, 31,5 g, 71,2 mmol) disuelto en 78 ml de DMF a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a dicha temperatura durante 48 horas, antes de que se determinara que se había completado mediante LCMS (Rt = 8,6 min y m/e 388 [M+1]⁺). Al verter la mezcla cruda en una disolución 50/50 bien agitada de bicarbonato de sodio saturado y agua (1,5 L), dio como resultado la precipitación del producto deseado como un sólido de color crema. El sólido se recuperó mediante filtración a vacío y se secó durante 24 horas bajo vacío para dar 27,2 g de 1,1-dimetiletil-4-{{[2,4-diclorofenil]metil}amino} carbonil)-1-piperidinacarboxilato (70,2 mmol, 98,6%). MS (ES) m/e 388 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 8,4 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).

Etapas 2: N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-piperidinacarboxamida:

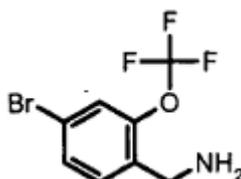
30

35

Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra agitadora magnética se cargó con 1,1-dimetiletil-4-{{[2,4-diclorofenil]metil}amino}carbonil)-1-piperidinacarboxilato (27,6 g, 71,2 mmol) y DCM (117 ml) a temperatura ambiente. Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (117 ml), y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora tras cuyo tiempo el LC/MS determinó que la reacción se había completado (Rt = 6,03 min y m/e 287 [M+1]⁺). Los compuestos volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria y el aceite crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 13,5 g del compuesto del título (47 mmol, 66%) como un sólido de color amarillo claro. MS (ES) m/e 287 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 8,6 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,5 (m, 1H hombre sobre el pico de DMSO), 1,8 (m, 2H), 1,7 (m, 2H).

Intermedio 6: 1-[4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metanamina**Etapa 1:** 4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]benzaldehído:

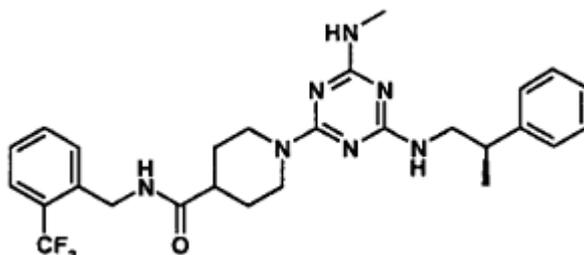
- 5 El 5-bromo-2-yodofenil trifluorometil éter (500 mg, 1,37 mmol) se disolvió en 10 ml de THF anhidro y se enfrió hasta -70 °C. A continuación, se añadió gota a gota *N*-butil litio (0,55 ml de una disolución 2,5 M, 1,37 mmol) durante de 30 minutos. Se añadió DMF (0,19 ml, 2,74 mmol) y la reacción se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

Etapa 2: 1-[4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metanamina :

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

Ejemplo 1

1-(4-(Metilamino)-6-[[2-(2R)-2-fenilpropil]amino]-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



25

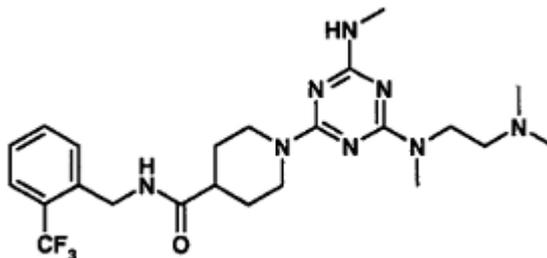
a) Preparación de N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

A una disolución fría (0°C) de ácido 1-[[1-(1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-piperidinacarboxílico (3,68 g, 16,1 mmol, 1,00 equiv), [[2-(trifluorometil)fenil]metil]amina (2,57 ml, 18,3 mmol, 1,14 equiv), y DMAP (392 mg, 3,21 mmol, 0,200

- equiv) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 3,49 ml, 20,1 mmol, 1,25 equiv) y EDCI (3,11 g, 20,1 mmol, 1,25 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se lavó con H_2O , sat NaHCO_3 (ac) y salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se agitó en CH_2Cl_2 (60 ml) y TFA (60 ml) durante 20 min a temperatura ambiente, y a continuación los disolventes se eliminaron bajo vacío. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 , y la disolución resultante se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 (ac) sat. Se utilizó NaCl sólido para saturar la capa acuosa, que a continuación se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar como resultado la 4,43 g (rendimiento del 97%) del producto deseado. MS (ES+): m/e 287,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
- 5
- 10 **b) Preparación de 4,6-dicloro-N-metil-1,3,5-triazin-2-amina**
- A una suspensión de cloruro cianúrico (300 mg, 1,63 mmol, 1,00 equiv) en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (2,7 ml) a 0°C se añadió NH_2Me (disolución 2,0 M en THF, 0,81 ml, 1,6 mmol). La disolución se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10 y se agitó durante 5 min a 0°C . La suspensión resultante se utilizó en la siguiente etapa sin elaboración ni purificación. MS (ES+): m/e 178,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
- 15 **c) Preparación de 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida**
- Se añadió N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida (464 mg, 1,63 mmol, 1,00 equiv) a la suspensión preparada en la etapa b. La mezcla resultante se calentó a 40°C y se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y a continuación se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa sin elaboración ni purificación. MS (ES+): m/e 428,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
- 20 **d) Preparación de 1-(4-(metilamino)-6-[[2-(2R)-2-fenilpropil]amino]-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida**
- Aproximadamente la mitad de la suspensión preparada en la etapa c se trató con (2R)-2-fenilpropilamina (1,16 ml, 8,14 mmol, 10,0 equiv). Tras calentar a 80°C , los disolventes se eliminaron bajo vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase invertida (Sunfire, 35-60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, TFA al 0,1%, 12 min) para dar como resultado 156 mg del compuesto del título. MS (ES+): m/e 528,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
- 25

Ejemplo 2

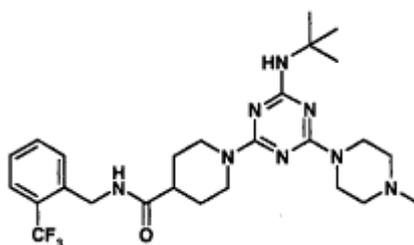
1-[4-[[2-(Dimetilamino)etil](metil)amino]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



- 30 El Ejemplo 2 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 495,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 3

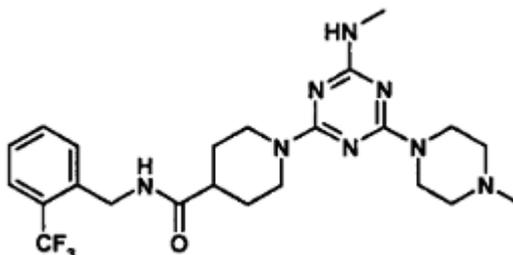
1-[4-[(1,1-Dimetiletil)amino]-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



- 35 El Ejemplo 3 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 535,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 4

1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



a) Preparación de 4,6-dicloro-N-metil-1,3,5-triazin-2-amina

- 5 Una mezcla de cloruro cianúrico (184 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN/H₂O (1/1, 33 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió metilamina (40 w% en H₂O) (0,252 ml, 3,25 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se ajustó a un pH de aproximadamente 9-10 usando NaOH 1 N. Tras agitarse a 0° durante 10 min, la reacción se había completado. La suspensión resultante se utilizó en la siguiente etapa sin elaboración ni purificación.

b) Preparación de metil 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxilato

- 10 A la mezcla de reacción anterior se añadió isonipecotato de metilo (233 mg, 1,63 mmol, 1,00 equiv). El pH de la suspensión se ajustó a aproximadamente 9-10 usando NaOH 1 N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, mientras que el pH se mantuvo entre 9 y 10. Sin elaboración ni purificación, este material se utilizó en la siguiente etapa.

MS (ES+): m/e 286,1 [M + H]⁺.

- 15 c) Preparación de ácido 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxílico

A 12,5 ml (1,23 mmol) de la mezcla anterior se añadieron 3 ml de NaOH 5 M. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se neutralizó con HCl 6 N para dar el ácido carboxílico deseado. Sin elaboración ni purificación, este material se llevó a la siguiente etapa. MS (ES+): m/e 272,1 [M + H]⁺.

d) Preparación de ácido 1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxílico

- 20 [0089] A la mezcla anterior (0,54 mmol) se añadió N-metilpiperazina (542 mg, 5,41 mmol, 10,0 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se acidificó y se purificó mediante HPLC en fase invertida con tampón TFA buffer para dar el compuesto del título (44,7 mg). MS (ES+): m/e 336,1 [M + H]⁺.

- 25 e) Preparación de 1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

- 30 Una disolución de ácido 1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxílico como sal de TFA (44,7 mg, 0,100 mmol, 1,00 equiv), 2-trifluorometil bencilamina (26,6 mg, 0,150 mmol, 1,50 equiv) y DMAP (3,3 mg, 0,26 equiv) en diclorometano (1 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDCI, 32 mg, 0,17 mmol, 1,7 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución se diluyó con diclorometano (1 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y agua. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase invertida para dar el compuesto del título (66 mg, rendimiento del 82,5%). MS (ES+): m/e 493,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 5

- 35 1-[4-[[2-(Dimetilamino)etil]amino]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

equiv) y diisopropiletilamina (DIEA, 1,74 ml, 9,95 mmol, 3,00 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Sin elaboración ni purificación, la mezcla de reacción se llevó a la siguiente etapa. MS (ES+): m/e 435,9 [M + H]⁺

d) Preparación de 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

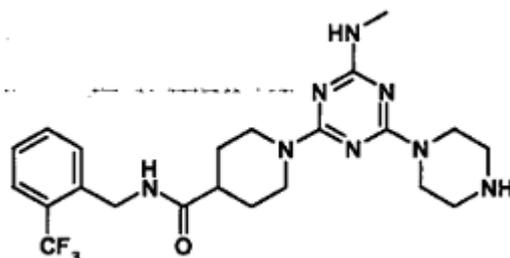
- 5 Una disolución premezclada de metilamina (1,66 ml, 3,32 mmol, 1,00 equiv), diisopropiletilamina (DIEA, 1,74 ml, 9,95 mmol, 3,00 equiv), y acetonitrilo (10 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para dar 1,07 g del compuesto del título. MS (ES+): m/e 430,0 [M + H]⁺

10 e) Preparación de 1-[4-(metilamino)-6-(4-piridinilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

- 15 A una disolución de 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida (75 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv) y diisopropiletilamina (DIEA, 154 μ l, 0,875 mmol, 5,00 equiv) en acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente, se añadió 4-aminopiridina (43,0 mg, 0,349 mmol, 2,00 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 65°C y la agitación continuó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió up en 1,5 ml DMSO y se purificó mediante HPLC de fase invertida para dar como resultado el compuesto del título. MS (ES+): m/e 487,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 8

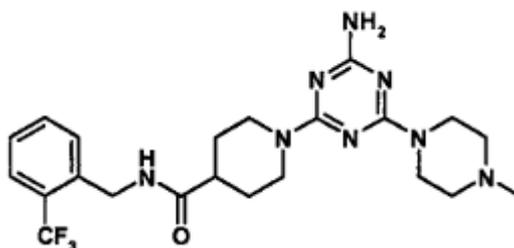
1-[4-(Metilamino)-6-(1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



- 20 El Ejemplo 8 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 7 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 478,9 [M + H]⁺

Ejemplo 9

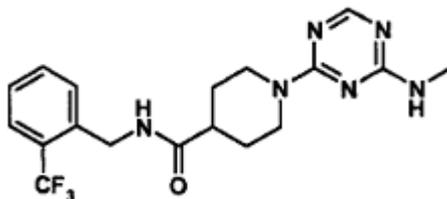
1-[4-Amino-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



- 25 El Ejemplo 9 se preparó usando el procedimiento general anteriormente descrito en la etapas c y d del Ejemplo 1 sustituyendo 4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-amina por 4,6-dicloro-N-metil-1,3,5-triazin-2-amina en la etapa c y N-metilpiperazina por (2R)-2-fenilpropilamina en la etapa d. MS (ES+): m/e 478,8 [M + H]⁺.

Ejemplo 10

1-[4-(Metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-piperidinacarboxamida



a) Preparación de 1-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-piperidinacarboxamida

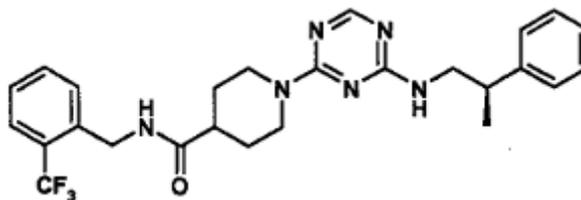
- 5 A una disolución de *N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-piperidinacarboxamida (315 mg, 1,10 mmol, 1,10 equiv) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, se añadieron 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (150 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv) y diisopropiletamina (DIEA, 0,875 ml, 5,00 mmol, 5,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Sin elaboración ni purificación, la reacción se llevó a la siguiente etapa. MS (ES+): m/e 401,8 [M + H]⁺

10 b) Preparación de 1-[4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-piperidinacarboxamida

- Una disolución premezclada de metilamina (0,43 ml, 3,0 mmol, 3,0 equiv), diisopropiletamina (DIEA, 0,87 ml, 3,0 mmol, 3,0 equiv), y acetonitrilo (1 ml) se añadió gota a gota a la reacción anterior (etapa a). La mezcla se calentó a 60°C y la agitación continuó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó vía HPLC de fase invertida para dar como resultado el compuesto del título. MS (ES+): m/e 394,7 [M]⁺.

Ejemplo 11

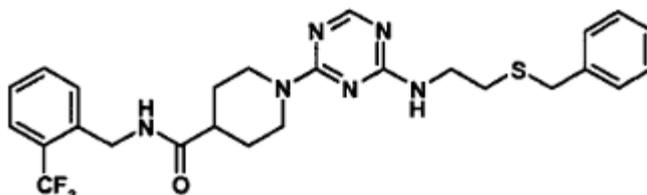
1-(4-[(2*R*)-2-Fenilpropil]amino)-1,3,5-triazin-2-il)-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-piperidinacarboxamida



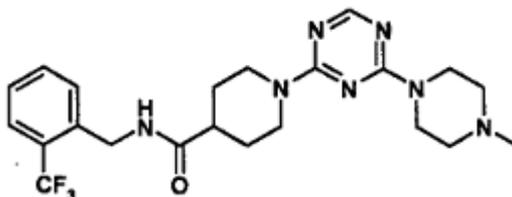
- 20 El Ejemplo 11 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 10 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 499,0 [M + H]⁺

Ejemplo 12

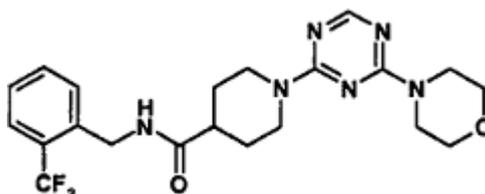
1-[4-({2-[(Fenilmetil)thio]etil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-piperidinacarboxamida



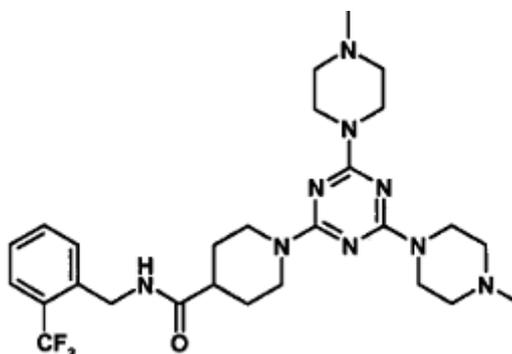
- 25 El Ejemplo 12 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 10 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 530,8 [M]⁺

Ejemplo 131-[4-(4-Metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

5 El Ejemplo 13 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 10 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 464,4 [M + H]⁺

Ejemplo 141-[4-(4-Morfolinil)-1,3,5-triazin-2-il]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

10 El Ejemplo 14 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 10 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 451,5 [M + H]⁺

Ejemplo 151-[4,6-Bis(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

a) Preparación de 1-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

15 A una suspensión de el cloruro cianúrico (1,00 g, 5,42 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN:H₂O 1:1 (9,0 ml) a 0°C se añadió *N*-[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida (1,55 g, 5,42 mmol, 1,00 equiv). Esta mezcla se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10, y la suspensión resultante se agitó durante 10 min a 0°C. Este material se utilizó en la siguiente etapa sin elaboración ni purificación. MS (ES+): m/e 433,8 [M + H]⁺.

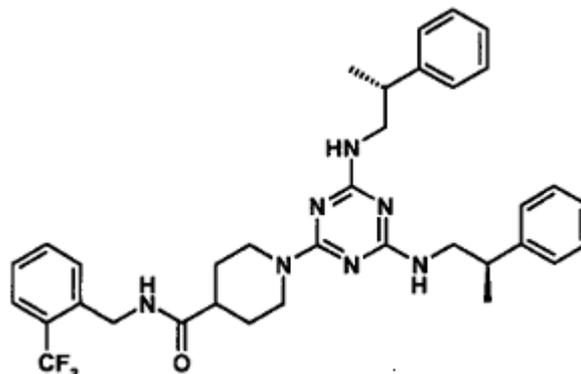
20 b) Preparación de 1-[4,6-bis(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

Aproximadamente 1/5 de la mezcla preparada en la etapa a se transfirió a un matraz independiente, donde se trató con *N*-metilpiperazina (1,20 ml, 54,2 mmol, 10,0 equiv). Esta mezcla se calentó a 80°C durante 10 min, y la disolución resultante se filtró y se purificó mediante HPLC de fase invertida (Sunfire, CH₃CN/H₂O 10-40%, TFA al 0,1%, 12 min) para dar 185 mg (30%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 562,3 [M + H]⁺.

25

Ejemplo 16

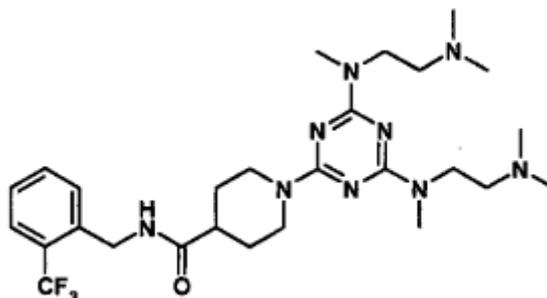
1-(4,6-Bis{[(2R)-2-fenilpropil]amino}-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



- 5 El Ejemplo 16 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 15 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 632,3 [M + H]⁺

Ejemplo 17

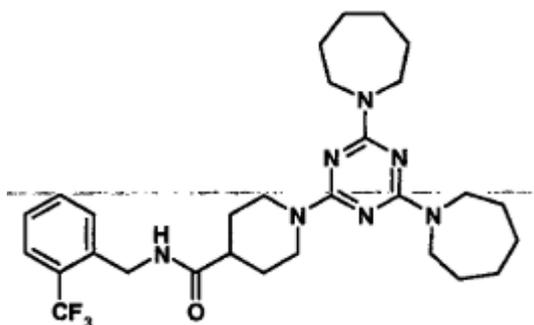
1-{4,6-Bis[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina-carboxamida



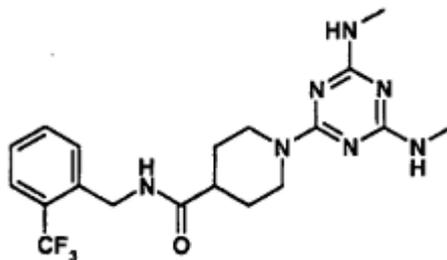
- 10 El Ejemplo 17 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 15 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 566,3 [M + H]⁺

Ejemplo 18

1-(4,6-Dihexahidro-1H-azepiN-1-il-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



- 15 El Ejemplo 18 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 15 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 560,3 [M + H]⁺

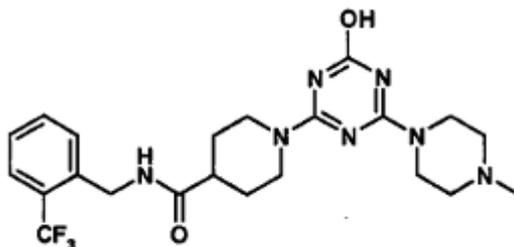
Ejemplo 19

1-[4,6-Bis(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-([2-(trifluorometil)fenil]metil)-4-piperidinacboxamida

5 El Ejemplo 19 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 15 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 424,2 [M + H]⁺

Ejemplo 20

1-[4-Hidroxi-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-([2-(trifluorometil)fenil]metil)-4-piperidinacboxamida



a) Preparación de 1-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-N-([2-(trifluorometil)fenil]metil)-4-piperidinacboxamida

10 A una suspensión de el cloruro cianúrico (500 mg, 2,71 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN:H₂O 1:1 (4,5 ml) a 0°C se añadió N-([2-(trifluorometil)fenil]metil)-4-piperidinacboxamida (0,774 g, 2,71 mmol, 1,00 equiv). La disolución se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10 y se agitó durante 10 min a 0°C. La suspensión resultante se utilizó en la siguiente etapa sin elaboración ni purificación. MS (ES+): m/e 433,8 [M + H]⁺.

15 b) Preparación de 1-[4-cloro-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-([2-(trifluorometil)fenil]metil)-4-piperidinacboxamida

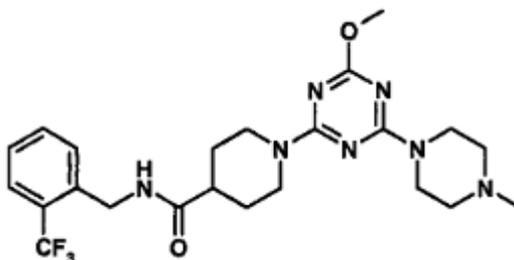
Se añadió N-metilpiperazina (0,31 ml, 2,7 mmol, 1,0 equiv) a la suspensión preparada en la etapa a. La mezcla resultante se calentó a 40°C y se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10, La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y a continuación se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa sin elaboración ni purificación. MS (ES+): m/e 498,1 [M + H]⁺.

20 c) Preparación de 1-[4-hidroxi-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-([2-(trifluorometil)fenil]metil)-4-piperidinacboxamida

25 A 1/5 de la suspensión preparada en la etapa b (0,542 mmol, 1,00 equiv) se añadió NaOH 6 N. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 1 h. La disolución final se purificó directamente mediante HPLC de fase invertida (Sunfire, CH₃CN:H₂O 20-40%, TFA al 0,1%, 12 min) para dar como resultado la 21,2 mg del compuesto del título. MS (ES+): m/e 480,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 21

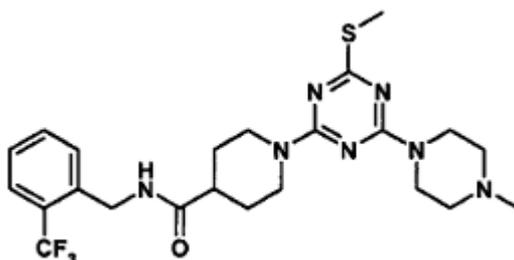
1-[4-(Metoxi)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



- 5 1/5 de la suspensión preparada en la etapa b del Ejemplo 20 (0,542 mmol, 1,00 equiv) se concentró bajo presión reducida. A continuación, se añadió metóxido de sodio (1,24 ml de una disolución al 25% en peso en MeOH, 5,42 mmol, 10,0 equiv). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 1 h. La disolución final se purificó mediante HPLC de fase invertida (Sunfire, 20-40% CH₃CN, H₂O, TFA al 0,1%, 12 min) para dar como resultado la 12,2 mg del compuesto del título. MS (ES⁺): m/e 493,8 [M + H]⁺.

Ejemplo 22

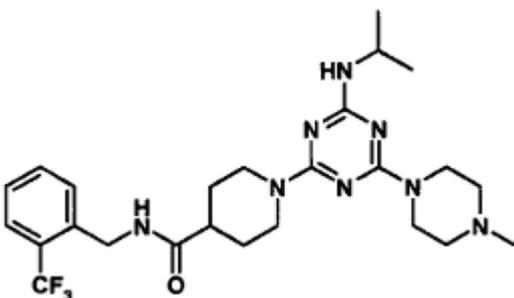
10 1-[4-(4-Metil-1-piperazinil)-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



- 15 A 1/5 de la suspensión preparada en la etapa b del Ejemplo 20 (0,542 mmol, 1,00 equiv) se añadió NaSMe (380 mg, 5,42 mmol, 10,0 equiv) en EtOH (1,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 1 h. La disolución final se purificó mediante HPLC de fase invertida (Sunfire, 20-50% CH₃CN, H₂O, TFA al 0,1%, 12 min) para dar como resultado la 27,9 mg del compuesto del título. MS (ES⁺): m/e 509,8 [M]⁺.

Ejemplo 23

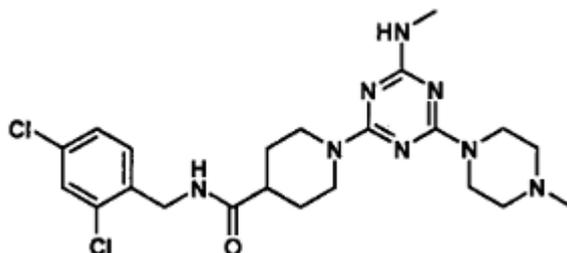
1-[4-[(1-Metiletil)amino]-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



- 20 El Ejemplo 23 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 20 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES⁺): m/e 520,9 [M]⁺

Ejemplo 24

N-[(2,4-Diclorofenil)metil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida



a) Preparación de 4,6-dicloro-*N*-metil-1,3,5-triazin-2-amina

- 5 A una suspensión del cloruro cianúrico (3,00 g, 16,3 mmol, 1,00 equiv) en 1:1 CH₃CN:H₂O (27 ml) a 0°C se añadió NH₂Me (2,0 M disolución en THF, 8,13 ml, 16,3 mmol, 1,00 equiv). La mezcla se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10, y la suspensión resultante se agitó durante 5 min a 0°C. Este material se utilizó en la siguiente etapa sin elaboración ni purificación. MS (ES+): m/e 178,9 [M + H]⁺.

b) Preparación de ácido 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxílico

- 10 El ácido 4-piperidinacarboxílico (2,10 g, 16,3 mmol, 1,00 equiv) se añadió a la suspensión preparada en la etapa a. La mezcla resultante se calentó a 40°C y se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10, La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura y a continuación se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa sin elaboración ni purificación. MS (ES+): m/e 428,9 [M + H]⁺.

c) Preparación de ácido 1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxílico

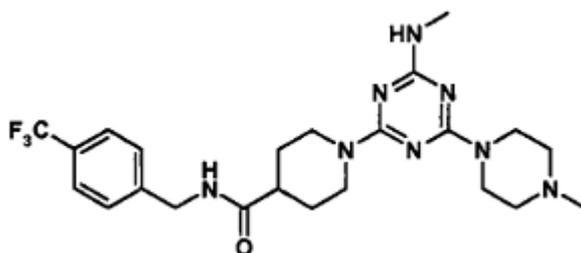
- 15 La suspensión preparada en la etapa b se trató con *N*-metilpiperazina (18,0 ml, 163 mmol, 10,0 equiv). Tras reflujo a 80°C, la mezcla se concentró hasta un volumen de ~10 ml y a continuación se purificó mediante HPLC de fase invertida (Phenomenex, 1-15% CH₃CN/H₂O, -TFA al 0,1%, 12 min) proporcionó 2,02 g (37%) del compuesto deseado. MS (ES+): m/e 336,0 [M + H]⁺.

- 20 d) Preparación de *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinecarboxamida

- 25 A una disolución de 1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxílico ácido (84 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv), [(2,4-diclorofenil)metil]amina (44 ml, 0,31 mmol, 1,3 equiv), y diisopropiletilamina (DIEA, 70 ml, 0,38 mmol, 1,5 equiv) en DMF (1,6 ml) se añadió BOP (166 mg, 0,38 mmol, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución resultante se filtró y se purificó usando HPLC de fase invertida (Sunfire, 10-45% CH₃CN/H₂O, TFA al 0,1%, 12 min) para dar como resultado la 28 mg (23%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 493,1 [M]⁺.

Ejemplo 25

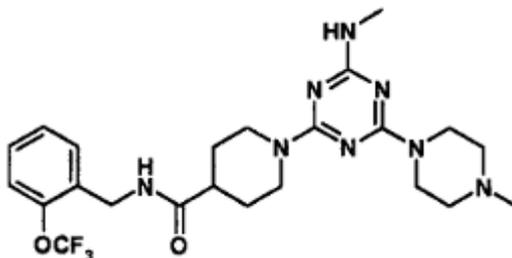
1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



- 30 El Ejemplo 25 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 24 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 493,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 26

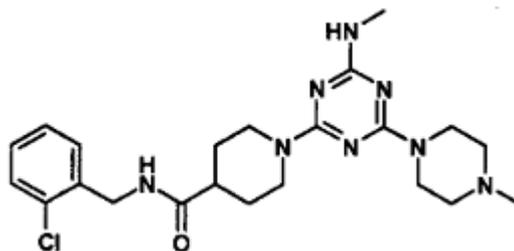
1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-({2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-4-piperidinacarboxamida



- 5 El Ejemplo 26 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 24 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 509,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 27

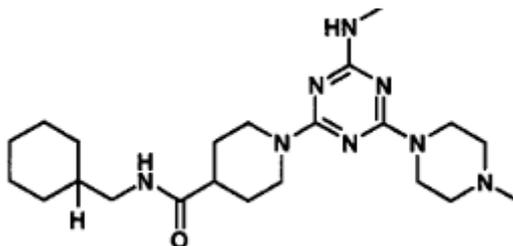
N-[(2-Clorofenil)metil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida⁹⁹



- 10 El Ejemplo 27 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 24 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 459,1 [M + H].

Ejemplo 28

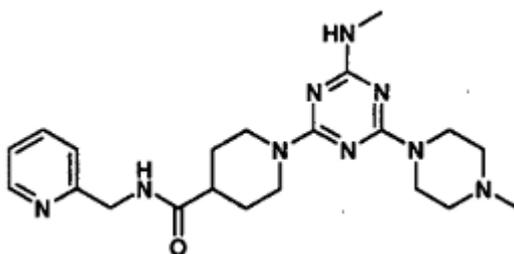
N-(Ciclohexilmetil)-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida



- 15 El Ejemplo 28 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 24 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 431,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 29

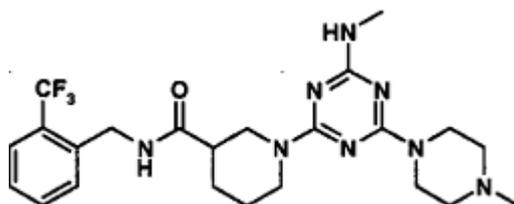
1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-(2-piridinilmetil)-4-piperidinacarboxamida



El Ejemplo 29 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 24 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 426,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 30

N-[(2-Trifluoro-fenil)metil]-benzil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-3-piperidina-carboxamida



5

a) Preparación de ácido 1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-3-piperidinacarboxílico

A una suspensión de el cloruro cianúrico (1,0 g, 4,1 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN:H₂O 1:1 a 0°C se añadió NH₂Me (2,0 M disolución en THF, 2,0 ml, 4,1 mmol, 1,00 equiv). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a un pH de 8-9 por tratamiento con NaOH 1 N. El pH se mantuvo entre 8 y 9 durante 30 min (el progreso de la reacción se controló mediante LCMS). A continuación, el ácido 3-piperidinacarboxílico (0,53 g, 4,1 mmol, 1,00 equiv) se añadió a la mezcla de reacción. El pH de la mezcla de reacción se mantuvo de nuevo entre 8 y 9 usando NaOH 1 N. A continuación, se añadió *N*-metilpiperazina (4,0 ml, 41 mmol, 10,0 equiv) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el producto bruto se disolvió en una mezcla de metanol y agua, y se purificó mediante HPLC para dar 0,9 g del compuesto del título. MS (ES+): m/e 336,2 [M + H]⁺.

10

15

b) Preparación de *N*-[(2-trifluorometil-fenil)metil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-3-piperidinacarboxamida

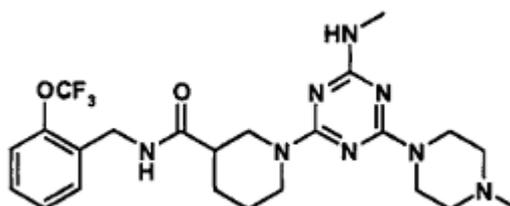
Una disolución de ácido 1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-3-piperidinacarboxílico (0,18 g, 0,55 mmol, 1,0 equiv), [(2-trifluorometilfenil)metil]amina (0,12 g, 0,68 mmol, 1,25 equiv), y dimetilaminopiridina (DMAP, 14 mg, 0,11 mmol, 0,2 equiv) en CH₂Cl₂ y DMF se enfrió hasta ~ 0°C usando un baño de hielo. A continuación, se añadió EDCI (0,16 g, 0,82 mmol, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 horas más. La reacción se controló mediante HPLC. La disolución se diluyó a continuación con CH₂Cl₂ y se lavó con NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se disolvió en metanol y se purificó mediante HPLC para dar como resultado 73 mg del compuesto del título. MS (ES+): m/e 493,3 [M + H]⁺.

20

25

Ejemplo 31

1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-*N*-{(2-[(trifluorometil)oxi]fenil)metil}-3-piperidinacarboxamida

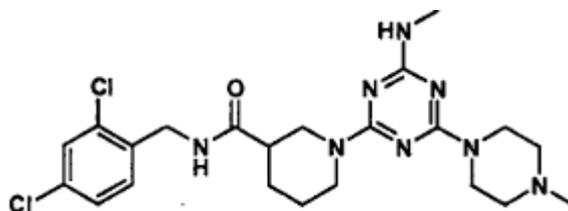


El Ejemplo 31 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 30 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 509,3 [M + H]⁺.

30

Ejemplo 32

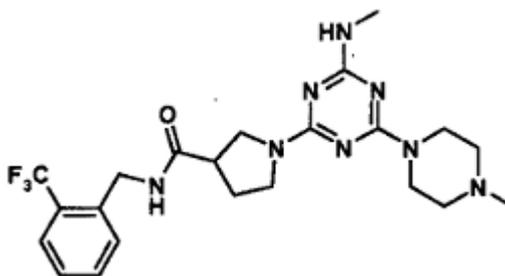
N-[(2,4-Diclorofenil)metil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-3-piperidinacarboxamida



5 El Ejemplo 32 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 30 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 493,2 [M]⁺.

Ejemplo 33

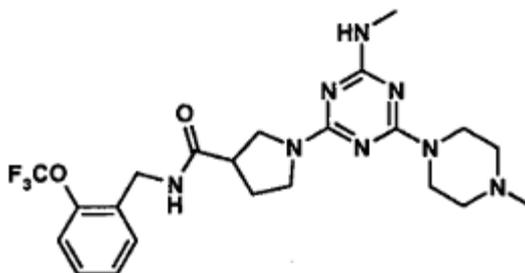
1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-pirrolidincarboxamida



10 El Ejemplo 33 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 30 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 479,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 34

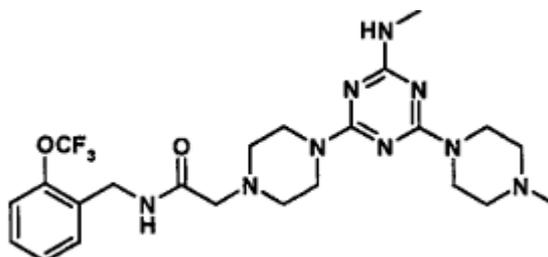
1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-({2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-3-pirrolidincarboxamida



15 El Ejemplo 34 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 30 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 495,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 35

2-{4-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil}-N-({2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)acetamida



20

a) Preparación de 4,6-dicloro-N-metil-1,3,5-triazin-2-amina

A una suspensión de el cloruro cianúrico (1,00 g, 5,42 mmol, 1,00 equiv) en 1:1 CH₃CN:H₂O (9 ml) a 0°C se añadió NH₂Me (2,0 M disolución en THF, 2,71, 5,42 mmol, 1,00 equiv). La disolución se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10 y se agitó durante 5 min a 0°C. La suspensión resultante se utilizó en la siguiente etapa sin elaboración ni purificación. MS (ES+): m/e 179,0 [M + H]⁺.

b) Preparación de {4-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil}acetato de etilo

Se añadió 1-piperazinilacetato de etilo (933 mg, 5,42 mmol, 1,00 equiv) a la suspensión preparada en la etapa a. La mezcla resultante se calentó a 40°C y se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10, La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y a continuación se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa sin elaboración ni purificación. MS (ES+): m/e 315,0 [M + H]⁺.

c) Preparación de {4-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil}acetato de etilo

Se añadió N-Me-piperazina (6,00 ml, 54,2 mmol, 10,0 equiv) a la suspensión obtenida en la etapa b. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h, y la disolución resultante se utilizó en la siguiente etapa sin elaboración ni purificación. MS (ES+): m/e 379,1 [M + H]⁺.

d) Preparación de ácido {4-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil}acético

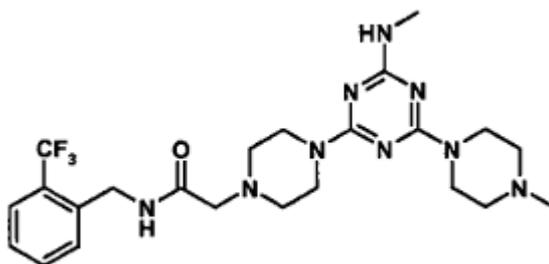
A la disolución preparada en la etapa c se añadió NaOH 6 N (6 ml), y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se purificó directamente (sin concentrar o elaborar) usando HPLC de fase invertida (Phenomenex, 2-15% CH₃CN/H₂O, TFA al 0,1%, 6 min) para dar como resultado 0,95 g (50%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 351,1 [M + H]⁺.

e) Preparación de 2-{4-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil}-N-({2-[(trifluorometil)oxil]fenil}metil)acetamida

A una disolución de ácido {4-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil}acético (100 mg, 0,286 mmol, 1,00 equiv), {[2-(trifluorometil)fenil]metil}amina (48 ml, 0,34 mmol, 1,2 equiv), y diisopropil-etilamina (DIEA, 75 ml, 0,43 mmol, 1,5 equiv) en DMF (1,8 ml) se añadió BOP (190 mg, 0,43 mmol, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC de fase invertida HPLC (Sunfire, CH₃CN/H₂O 10-80%, TFA al 0,1%, 15 min) para dar 30 mg (20%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 524,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 36

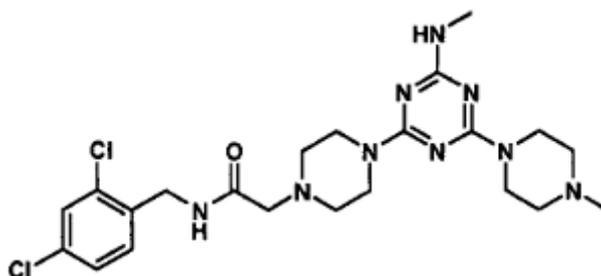
2-{4-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil}-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil] acetamida



El Ejemplo 36 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 35 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 508,3 [M + H]⁺.

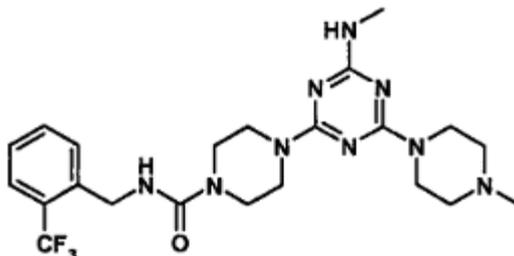
Ejemplo 37

N-[[2,4-Diclorofenil]metil]-2-{4-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil} acetamida



El Ejemplo 37 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 35 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 508,2 [M]⁺.

Ejemplo 38



5 4-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-piperazinacarboxamida

a) Preparación de N-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-6-(1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-amina

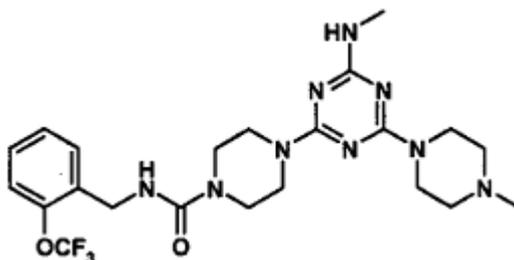
A una suspensión de cloruro cianúrico (3,00 g, 16,3 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN:H₂O 1:1 (27 ml) a 0°C se añadió NH₂Me (2,0 M disolución en THF, 8,13, 16,3 mmol, 1,00 equiv). La disolución se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10 y se agitó durante 5 min a 0°C. Se añadió N-Me-piperazina (1,80 ml, 16,3 mmol, 1,00 equiv) a la suspensión. La mezcla resultante se calentó a 40°C y se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió piperazina (14,1 g, 163 mmol, 10,0 equiv) a la suspensión. La mezcla de reacción se agitó a 80°C, y la disolución resultante se concentró bajo presión reducida hasta la mitad del volumen. La disolución se acidificó con HCl 6 N y el precipitado formado se recogió por filtración. A continuación, el precipitado se disolvió en agua, y la disolución acuosa se purificó directamente mediante HPLC de fase invertida (Phenomenex, CH₃CN/H₂O 1-5%, TFA al 0,1%, 25 min) para dar como resultado 1,20 g (25%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 293,1 [M + H]⁺.

b) Preparación de 4-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-piperazinacarboxamida

Clorocarbonato de 4-nitrofenilo (60 mg, 0,30 mmol, 1,1 equiv) y trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol, 3,5 equiv) se disolvieron en CH₂Cl₂ (3,0 ml). Una disolución de [[2-(trifluorometil)fenil]metil]amina (40 ml, 0,29 mmol, 1,0 equiv) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) se añadió gota a gota durante 10 min. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió una disolución de N-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-6-(1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-amina (100 mg, 0,342 mmol, 1,20 equiv) en CH₂Cl₂ (1,0 ml), seguido por trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol, 5,0 equiv). Tras agitar la mezcla de reacción durante 15 min, el disolvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase invertida para dar como resultado 14 mg (10%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 494,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 39

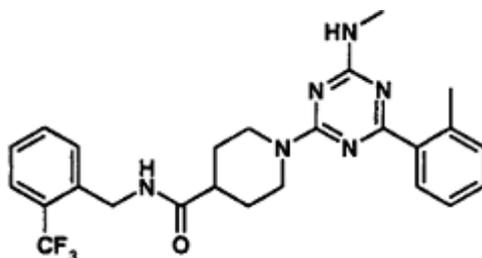
4-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-((trifluorometil)oxi)fenil]metil]-1-piperazinocarboxamida



30 El Ejemplo 39 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 38 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 510,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 40

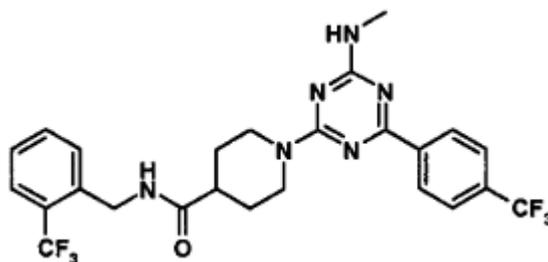
1-[4-(Metilamino)-6-(2-metilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



- 5 A una suspensión de 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida (el intermedio 7d, 75 mg, 0,17 mmol, 1,0 equiv), ácido (2-metilfenil)borónico (29 mg, 0,21 mmol, 1,2 equiv), y Na₂CO₃ (37 mg, 0,35 mmol, 2,0 equiv) en CH₃CN:H₂O 3:1 se añadió Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,0088 mmol, 0,05 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. La suspensión resultante se filtró a través de una resina SCX (55 µm, 70A, 2 g/12 ml gigatubos) usando MeOH, y el producto se recuperó por elución con NH₃ 2,0 M en MeOH. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó usando HPLC de fase invertida (XBridge, CH₃CN/H₂O 10-80%, TFA al 0,1%, 12 min) para dar como resultado 25 mg (30%) del compuesto del título. MS (ES⁺): m/e 485,2 [M + H]⁺.
- 10

Ejemplo 41

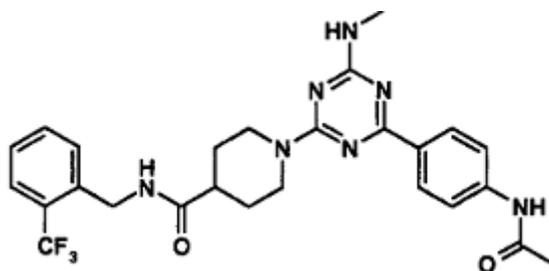
1-[4-(Metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina-carboxamida



- 15 El Ejemplo 41 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES⁺): m/e 539,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 42

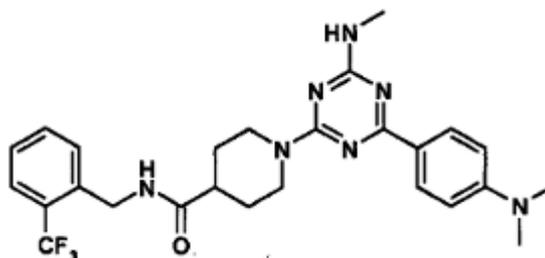
1-[4-[4-(Acetilamino)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



- 20 El Ejemplo 42 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES⁺): m/e 527,9 [M + H]⁺.

Ejemplo 43

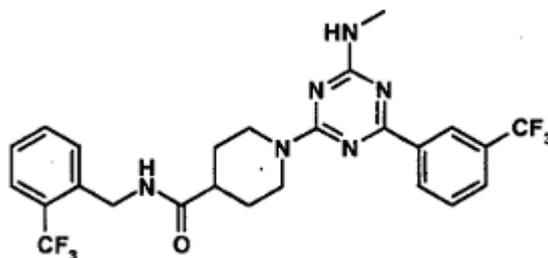
1-[4-[4-(Dimetilamino)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina-carboxamida



5 El Ejemplo 43 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 514,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 44

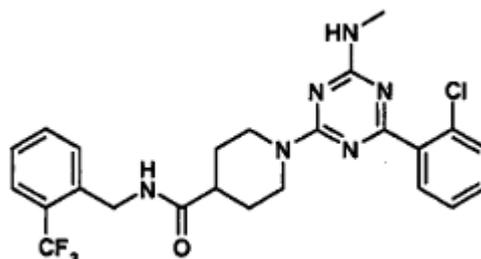
1-[4-(Metilamino)-6-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina-carboxamida



10 El Ejemplo 44 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 538,9 [M + H]⁺.

Ejemplo 45

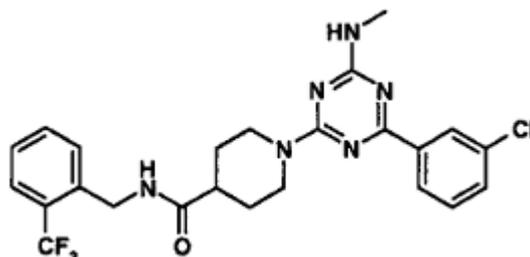
1-[4-(2-Clorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



15 El Ejemplo 45 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 505,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 46

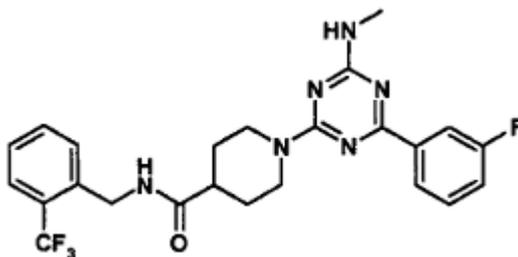
1-[4-(3-Clorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



El Ejemplo 46 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 505,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 47

1-[4-(3-Fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

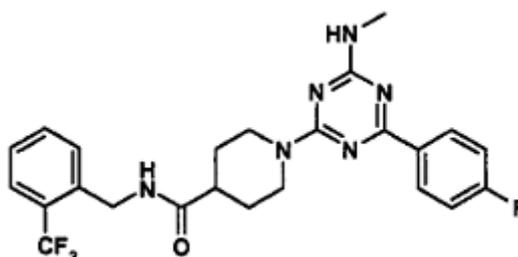


5

El Ejemplo 47 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 489,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 48

1-[4-(4-Fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

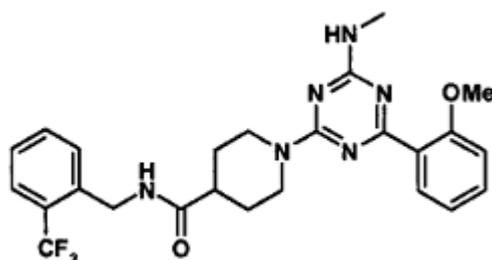


10

El Ejemplo 48 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 489,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 49

1-[4-(Metilamino)-6-[2-(metoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

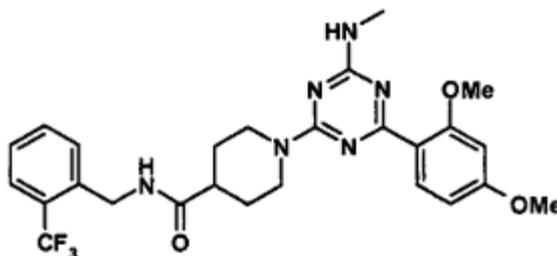


15

El Ejemplo 49 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 501,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 50

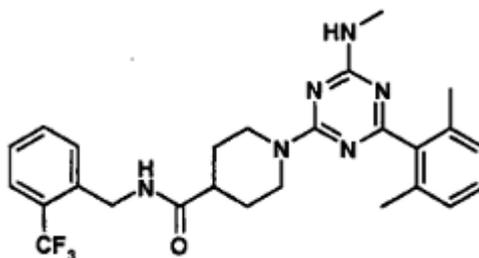
1-[4-[2,4-Bis(metoxi)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina-carboxamida



5 El Ejemplo 50 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 531,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 51

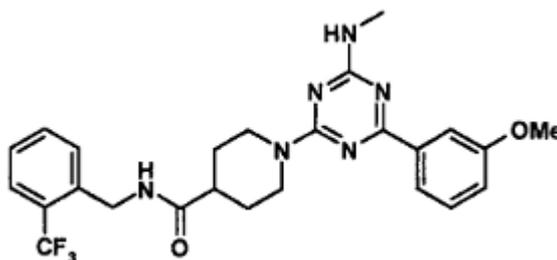
1-[4-(2,6-Dimetilfenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



10 El Ejemplo 51 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 499,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 52

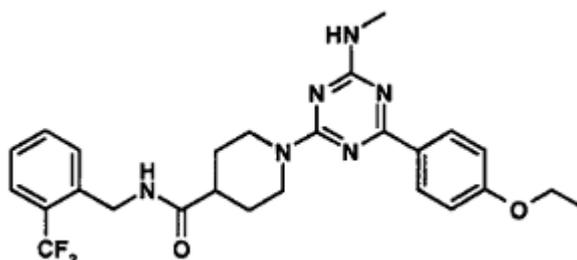
1-[4-(Metilamino)-6-[3-(metoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



15 El Ejemplo 52 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 500,9 [M + H]⁺.

Ejemplo 53

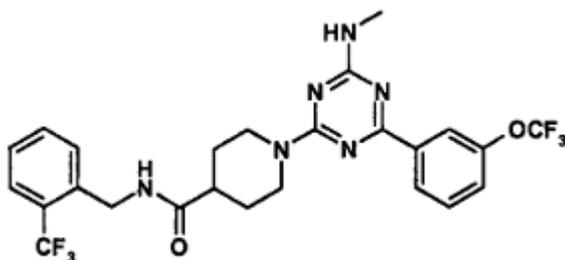
1-[4-[4-(Etoxi)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



El Ejemplo 53 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 515,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 54

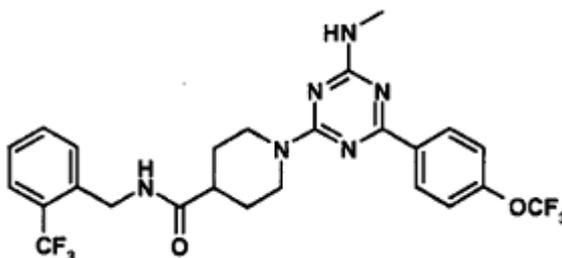
5 1-(4-(Metilamino)-6-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina carboxamida



El Ejemplo 54 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 555,0 [M + H]⁺.

10 Ejemplo 55

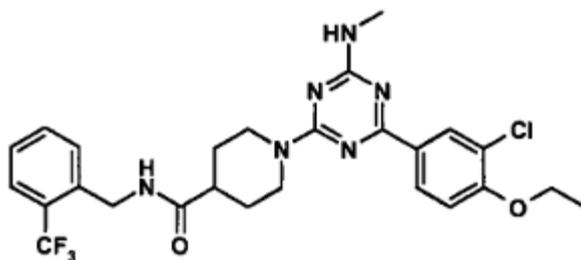
1-(4-(Metilamino)-6-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina carboxamida



15 El Ejemplo 55 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 555,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 56

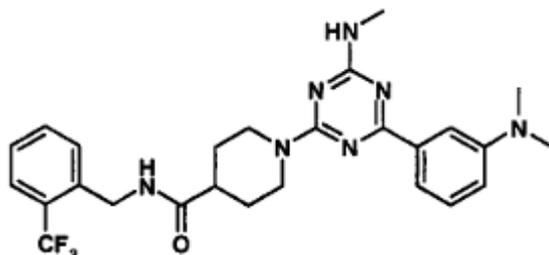
1-[4-[3-Cloro-4-(etoxi)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina-carboxamida



20 El Ejemplo 56 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 548,9 [M]⁺.

Ejemplo 57

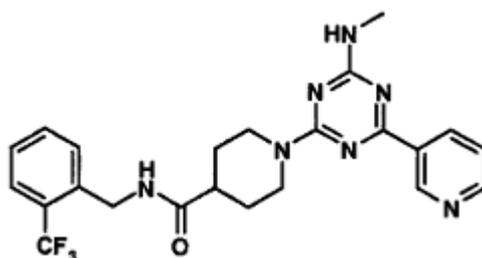
1-[4-[3-(Dimetilamino)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina-carboxamida



5 El Ejemplo 57 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 514,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 58

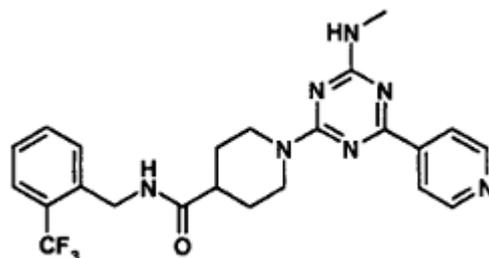
1-[4-(Metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



10 El Ejemplo 58 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 471,9 [M + H]⁺.

Ejemplo 59

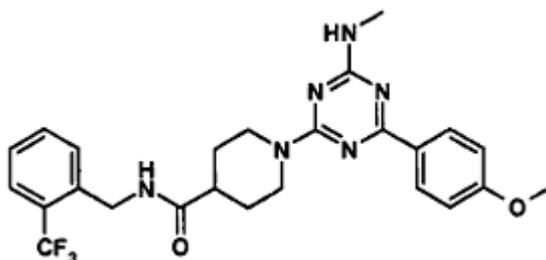
1-[4-(Metilamino)-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



15 El Ejemplo 59 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 471,9 [M + H]⁺.

Ejemplo 60

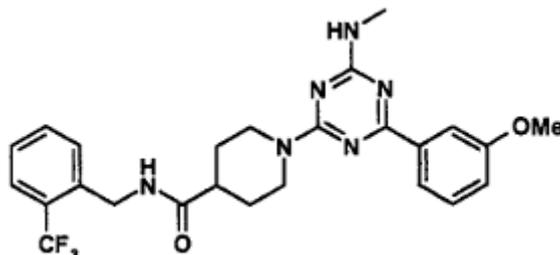
1-[4-(Metilamino)-6-[4-(metoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



- 5 En un vial de microondas, a una suspensión de 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina carboxamida (**intermedio 7d**, 75 mg, 0,17 mmol, 1,0 equiv) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se añadió ácido (2-metilfenil)borónico (29 mg, 0,21 mmol, 1,2 equiv), Na₂CO₃ (37 mg, 0,35 mmol, 2,0 equiv) en CH₃CN:H₂O 3:1, y finalmente Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,0088 mmol, 0,05 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 25 minutos. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (5 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se capturó en 2,0 ml DMSO y se purificó mediante HPLC de fase invertida para dar como resultado el compuesto del título. MS (ES⁺): m/e 501,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 61

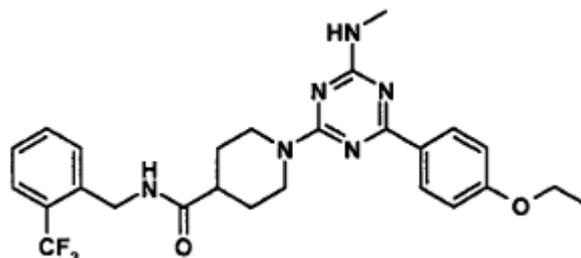
- 10 1-[4-(Metilamino)-6-[3-(metiloxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



Ejemplo 61 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 60 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES⁺): m/e 501,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 62

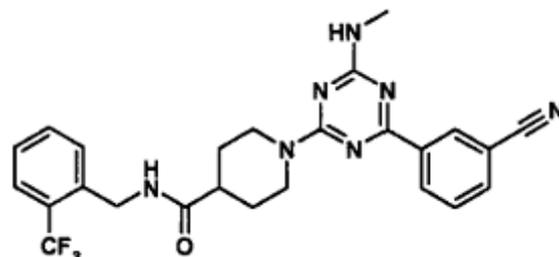
- 15 1-[4-[4-(Etoxi)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



El Ejemplo 62 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 60 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES⁺): m/e 515,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 63

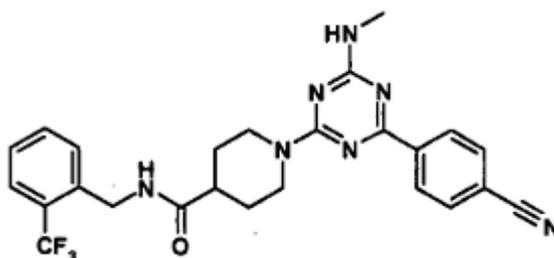
- 20 1-[4-(3-Cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



El Ejemplo 63 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 60 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES⁺): m/e 496,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 64

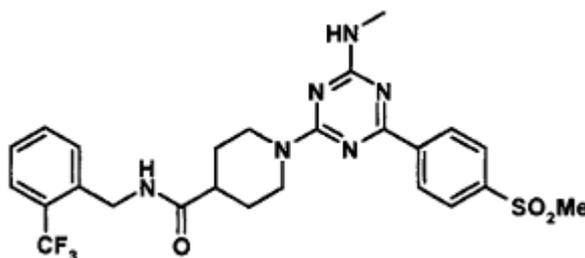
1-[4-(4-Cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



5 El Ejemplo 64 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 60 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 496,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 65

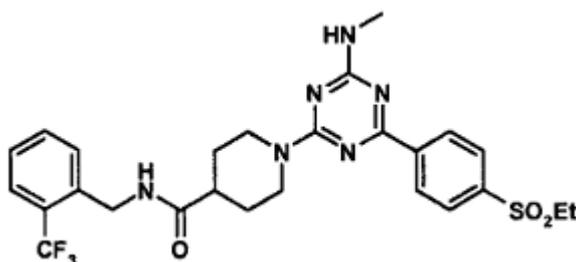
1-[4-(Metilamino)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina-carboxamida



10 El Ejemplo 65 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 60 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 549,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 66

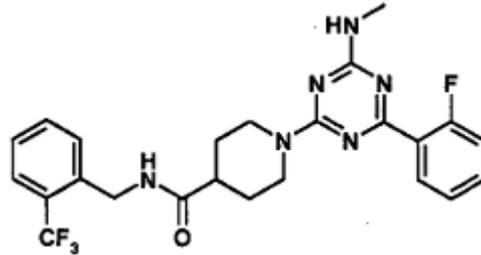
1-[4-[4-(Etilsulfonil)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



15 El Ejemplo 66 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 60 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 563,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 67

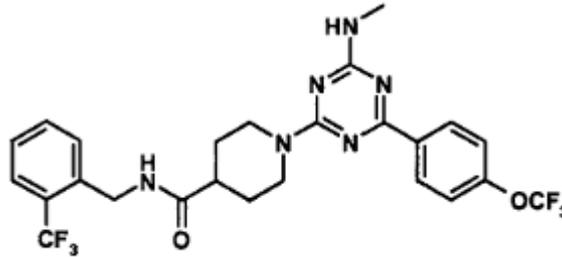
1-[4-(2-Fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



5 El Ejemplo 67 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 60 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 489,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 68

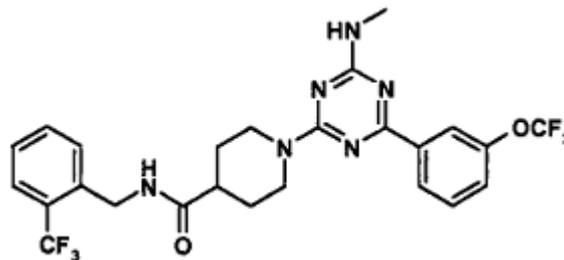
1-(4-(Metilamino)-6-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina carboxamida



10 El Ejemplo 68 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 60 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 555,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 69

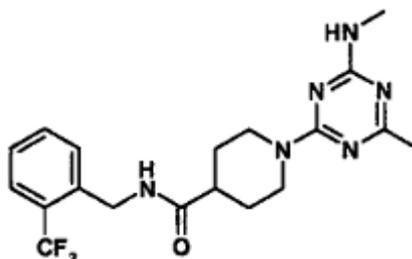
1-(4-(Metilamino)-6-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidina carboxamida



15 El Ejemplo 69 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 60 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 555,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 70

1-[4-Metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

**a) Preparación de 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina**

- 5 El bromuro de metilmagnesio (9,00 ml de una disolución 3,0 M en Et₂O, 27,1 mmol, 1,00 equiv) se añadió gota a gota durante 1 h a una disolución enfriada (0°C) de cloruro cianúrico (5,00 g, 27,1 mmol, 1,00 equiv) en THF (270 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se inactivó rápidamente con NH₄Cl sat. (ac). La capa acuosa se extrajo 3 veces usando acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0-40% CH₂Cl₂/hexanos) para dar como resultado la 1,5 g (34%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 164,0 [M + H]⁺.

b) Preparación de 1-(4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

- 15 A una disolución de 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (1,5 g, 9,1 mmol, 1,0 equiv) disuelta en CH₃CN (57 ml) se añadió [[2-(trifluorometil)fenil]metil]amina (2,6 g, 9,1 mmol, 1,0 equiv) y diisopropiletilamina (4,78 ml, 27,4 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y la suspensión resultante se utilizó en la siguiente etapa sin elaboración ni purificación. MS (ES+): m/e 414,1 [M + H]⁺.

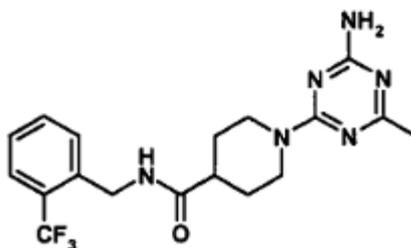
c) Preparación de 1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

- 20 Se añadió metilamina (23,0 ml de a 2,0 M disolución en THF, 45,7 mmol, 5,00 equiv) a la suspensión preparada anteriormente en la etapa 70b, y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 1 h. El disolvente se eliminó bajo vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase invertida (Phenomenex, 10-55% CH₃CN/H₂O, TFA al 0,1%, 12 min) para dar como resultado la 1,67 g (43%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 409,1 [M + H]⁺.

El Ejemplo 70 también se preparó usando el procedimiento general descrito más adelante para el Ejemplo 83 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 409,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

- 25 1-(4-Amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

**a) Preparación de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina**

- 30 A una disolución de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (300 mg, 1,63 mmol, 1,00 equiv) de THF (8 ml) a 0°C, se añadió bromuro de metilmagnesio (0,596 ml, 1,79 mmol, 1,10 equiv). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la agitación continuó durante la noche. La reacción se inactivó rápidamente mediante la adición de agua. El producto se extrajo con acetato de etilo; se lavó con cloruro de sodio saturado; se secó con sulfato de sodio; se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar como resultado el compuesto del título. El producto bruto se llevó a las siguientes etapas. MS (ES+): m/e 186,1 [M + Na]⁺.

b) Preparación de 1-(4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

- 35 El compuesto del título se preparó usando el producto bruto obtenido anteriormente de la etapa a, y siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 70 etapa b, sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS

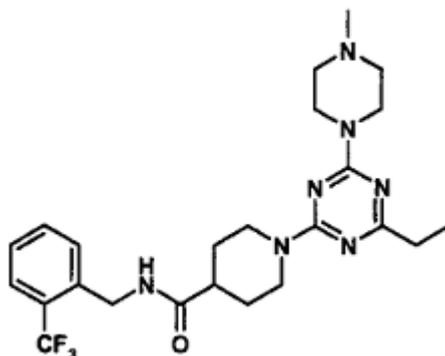
(ES+): m/e 415,8 [M + H]⁺.

c) Preparación de 1-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

5 Una disolución de amoníaco 2,0 M en metanol (6,78 ml, 13,6 mmol, 10,0 equiv) y DIEA (1,19 ml, 6,78 mmol, 5,00 equiv) se añadió gota a gota a la reacción anterior (etapa b). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en un vial de centelleo tapado. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 1,5 ml DMSO y se purificó mediante HPLC de fase invertida para dar como resultado el compuesto del título. MS (ES+): m/e 395,3 [M+ H]⁺.

Ejemplo 72

1-[4-Etil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

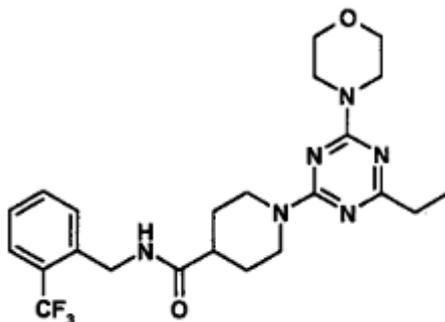


10

El Ejemplo 72 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 71 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 492,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

1-[4-Etil-6-(4-morfolinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

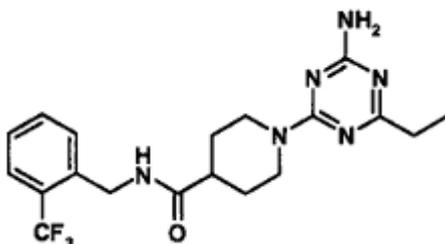


15

El Ejemplo 73 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 71 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 479,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 74

1-(4-Amino-6-etil-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

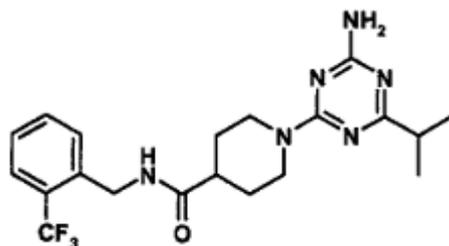


20

El Ejemplo 74 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 71 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 409,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 75

1-[4-Amino-6-(1-metiletil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

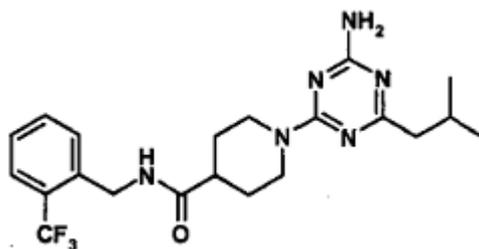


5

El Ejemplo 75 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 71 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 423,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

1-[4-Amino-6-(2-metilpropil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

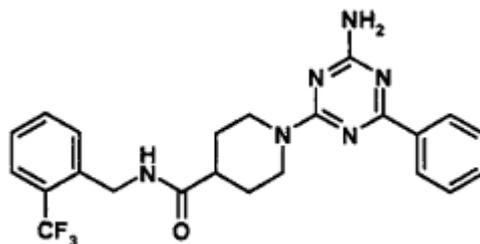


10

El Ejemplo 76 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 71 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 437,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

1-(4-Amino-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

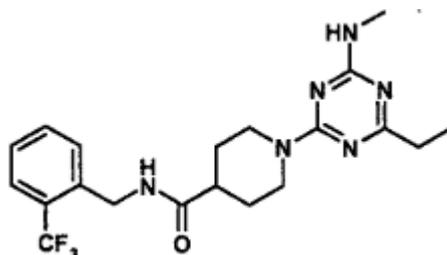


15

El Ejemplo 77 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 71 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 457,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 78

1-[4-Etil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

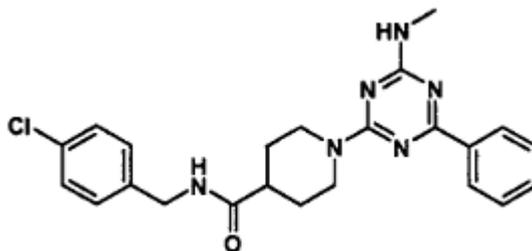


20

El Ejemplo 78 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 71 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 422,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 79

N-[(4-Clorofenil)metil]-1-[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida



5

a) Preparación de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina

A una disolución de cloruro cianúrico (18,0 g, 97,6 mmol, 1,00 equiv) en THF se añadió bromuro de fenilmagnesio (97,6 ml de una disolución 1,0 M en THF, 97,6 mmol, 1,00 equiv), gota a gota, a 0°C. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h (controlado mediante TLC). La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El producto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso. Los extractos de acetato de etilo se secaron a continuación (con Na₂SO₄), y se concentraron para dar como resultado la 16 g del compuesto del título. El producto bruto se llevó a las siguientes etapas sin purificación.

10

b) Preparación de 4-cloro-*N*-metil-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina

Una mezcla de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina (16,0 g, 70,8 mmol, 1,00 equiv) disuelta en CH₃CN:H₂O 1:1 (80 ml) se enfrió (0°C), y se añadió una disolución de NH₂Me (8,00 g, disolución al 27,5% en H₂O, 70,8 mmol, 1,00 equiv). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9-10 mediante tratamiento con NaOH 1 N. El pH se mantuvo a 9-10 durante 15 min (formación del producto controlada mediante LCMS). La mezcla se diluyó con agua, y se filtraron para dar 12 g del producto bruto (el sólido filtrado se lavó con más agua). Una parte de este material (8 g) se purificó mediante HPLC para dar como resultado 3,6 g del compuesto del título. MS (ES+): m/e 221,1 [M + H]⁺.

20

c) Preparación de ácido 1-[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxílico

Una mezcla de 4-cloro-*N*-metil-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (10,0 g, 45,3 mmol, 1,00 equiv) disuelta en CH₃CN:H₂O 1:1 (60 ml) se enfrió (0°C), y se añadió ácido 4-piperidinacarboxílico (11,7 g, 90,6 mmol, 2,00 equiv). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9-10 mediante tratamiento con NaOH 1 N. El pH se mantuvo a 9-10 durante 24 horas (formación del producto controlada mediante LCMS). La mezcla se diluyó con agua, y se filtró para dar el producto bruto (el sólido filtrado se lavó con más agua). El sólido resultante se purificó mediante HPLC para dar como resultado la 9,1 g del compuesto del título. MS (ES+): m/e 314,2 [M + H]⁺.

25

d) Preparación de *N*-[(4-clorofenil)metil]-1-[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida

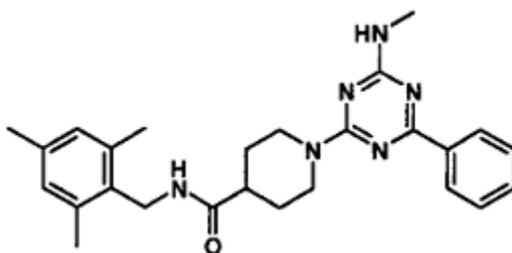
Una mezcla de ácido 1-[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxílico (80,0 mg, 0,255 mmol), 4-clorobencilamina (32,0 mg, 0,255 mmol), EDCI (49,0 mg, 0,255 mmol), HOBt (35,0 mg, 0,255 mmol) y *N*-metilmorfolina (26,0 mg, 0,255 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó durante 20 h (progreso de la reacción controlado mediante LCMS). El disolvente se eliminó bajo vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 75 mg del compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES+): m/e 437,1 [M + H]⁺.

30

Ejemplo 80

1-[4-(Metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-*N*-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-4-piperidinacarboxamida

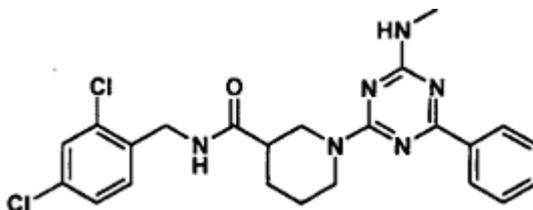
35



El Ejemplo 80 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 79 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 445,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 81

N-[(2,4-Diclorofenil)metil]-1-[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-3-piperidinacarboxamida

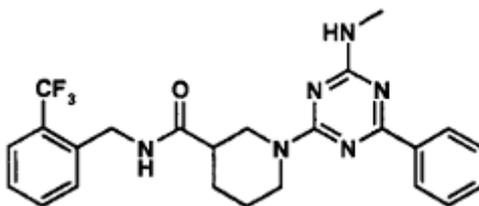


5

El Ejemplo 81 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 79 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 471,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 82

1-[4-(Metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-piperidinacarboxamida

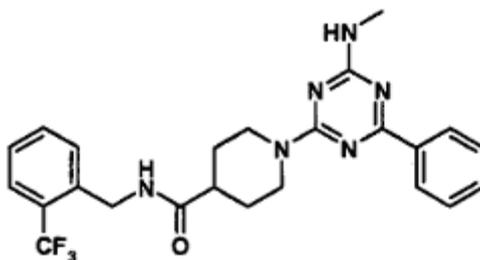


10

El Ejemplo 82 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 79 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 471,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

1-[4-(Metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



15

a) Preparación de 1-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-piperidinacarboxilato de etilo

A una suspensión de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (5,0 g, 27 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (50 ml) a -50°C, se añadió gota a gota una disolución premezclada de etil 4-piperidinacarboxilato (4,1 ml, 27 mmol, 1,0 equiv) y diisopropiletilamina (DIEA, 14,2 ml, 81,3 mmol, 3,00 equiv) en diclorometano (100 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y la agitación continuó durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar 7,95 g (96%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 305,3 [M + H]⁺.

20

b) Preparación de etil 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxilato

A una disolución de etil 1-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-piperidinacarboxilato (1,0 g, 3,3 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente, una disolución premezclada de metilamina (1,6 ml, 3,3 mmol, 1,0 equiv) y diisopropiletilamina (DIEA, 1,7 ml, 9,8 mmol, 3,0 equiv) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota. La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar como resultado 983 mg (100%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 300,1 [M + H]⁺.

25

c) Preparación de ácido 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxílico

- 5 A una disolución de 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxilato de etilo (983 mg, 3,28 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (21 ml) a 0°C, se añadió gota a gota una disolución premezclada de hidróxido de litio monohidrato (275 mg, 6,56 mmol, 2,00 equiv) y agua (7 ml). Se añadió metanol (7 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h y la agitación continuó durante 3 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, dando como resultado un aceite incoloro. Se añadió acetato de etilo al aceite, y el producto deseado precipitó como un sólido blanco. El sólido se filtró y secó bajo presión reducida para dar 885 mg (99%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 272,0 [M + H]⁺.

d) Preparación de 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

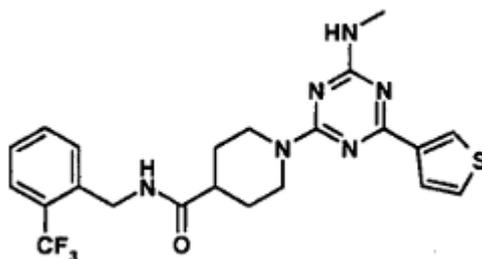
- 10 A una suspensión de ácido 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxílico (885 mg, 3,25 mmol, 1,00 equiv) en DMF (32 ml) a temperatura ambiente, se añadieron {[2-(trifluorometil)fenil]metil}amina (456 mg, 3,25 mmol, 1,00 equiv), EDCI (748 mg, 3,90 mmol, 1,20 equiv), HOBT (527 mg, 3,90 mmol, 1,00 equiv), y diisopropiletamina (DIEA, 2,80 ml, 16,3 mmol, 5,00 equiv). La agitación continuó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo 1:1 (200 ml). El producto se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron y se lavaron sucesivamente con cloruro de amonio saturado (100 ml), agua (100 ml), y cloruro de sodio saturado (100 ml). La disolución de acetato de etilo se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar 1,23 g (88%) del compuesto del título. MS (ES+): m/e 428,7 [M + H]⁺.

e) Preparación de 1-[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida

- 20 Un vial de microondas de 5 ml vial se cargó con acetato de paladio (II) (0,38 mg, 0,0017 mmol, 0,010 equiv), triciclohexilfosfina (0,95 mg, 0,0034 mmol, 0,020 equiv), y ácido fenilborónico (30,9 mg, 0,253 mmol, 1,50 equiv). Se añadió una disolución premezclada de 1,4-dioxano (0,875 ml) y 1-[4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida, seguida por una disolución premezclada de agua (0,125 ml) y fosfato de potasio tribásico (71,7 mg, 0,338 mmol, 2,00 equiv). La reacción se calentó en un reactor de microondas durante 20 min a 150°C. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (5 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 1,5 ml DMSO y se purificó mediante HPLC de fase invertida para dar como resultado el compuesto del título. MS (ES+): m/e 470,9 [M + H]⁺.

Ejemplo 84

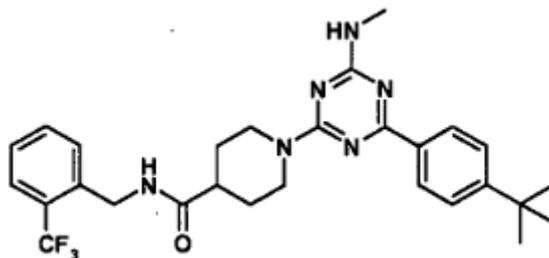
- 30 1-[4-(Metilamino)-6-(3-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



El Ejemplo 84 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 83 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 476,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 85

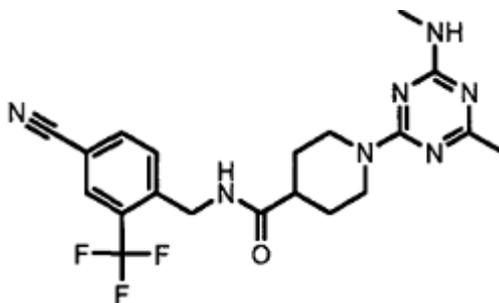
- 35 1-[4-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



El Ejemplo 85 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 83 sustituyendo los materiales de partida adecuados. MS (ES+): m/e 527,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 86

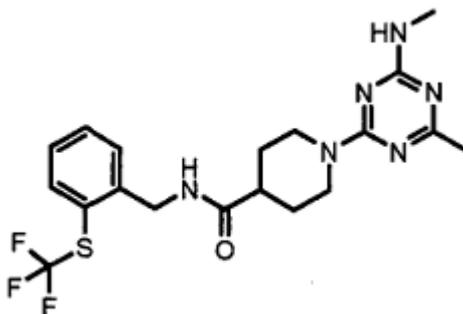
N-{[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil}-1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida



5 El ácido 1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxílico (163 mg, 0,65 mmol) se disolvió en 10 ml de diclorometano y se trató con EDCI (150 mg, 0,72 mmol), HOBT (88 mg, 0,65 mmol), *N*-metilmorfolino (0,2 ml, 1,5 mmol), y 4-(aminometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (130 mg, 0,65 mmol) a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar *N*-{[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil}-1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida (7 mg, 0,02 mmol, 2%) como un sólido blanco. MS (ES⁺): *m/e* 434 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 87

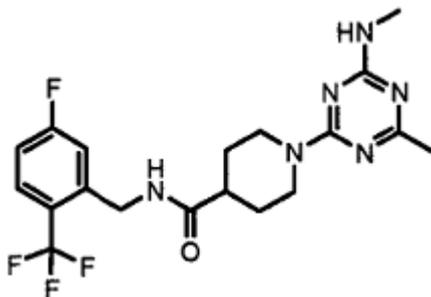
1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-*N*-{2-[(trifluorometil)thio]fenil}metil}-4-piperidinacarboxamida



El Ejemplo 87 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 86 sustituyendo 1-{2-[(trifluorometil)thio]fenil}metanamina por 4-(aminometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo. MS (ES⁺): *m/e* 441 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 88

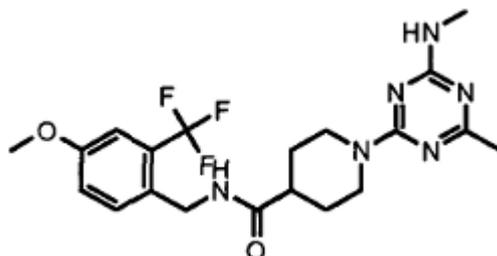
1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-*N*-{2-[(trifluorometil)thio]fenil}metil}-4-piperidinacarboxamida



20 El Ejemplo 88 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 86 sustituyendo 1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina por 4-(aminometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo. MS (ES⁺): *m/e* 427 [M+H]⁺.

Ejemplo 89

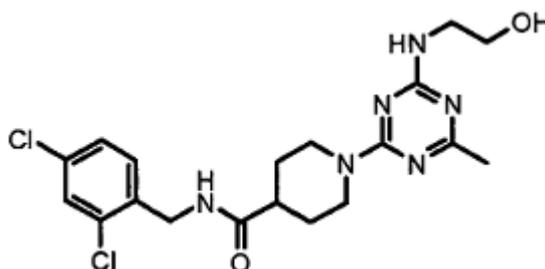
1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida



5 El Ejemplo 89 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 86 sustituyendo 1-[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metanamina por 4-(aminometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo. MS (ES⁺): m/e 439 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 7,4 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 4,9 (m, 2H), 4,5 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,6 (s, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 2H)

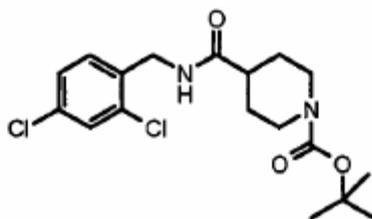
Ejemplo 90

N-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-[4-[(2-hidroxietil)amino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida



10

Etapa 1: 1,1-dimetiletil-4-(((2,4-diclorofenil)metil)amino)carbonil-1-piperidinacarboxilato:



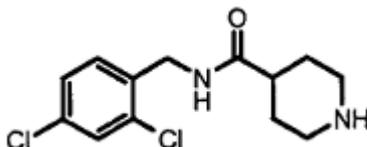
15

20

25

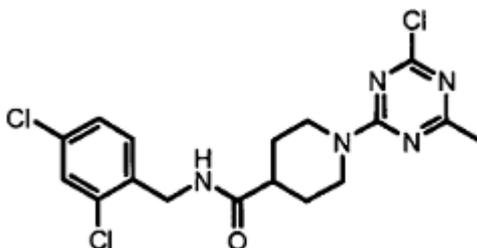
Un matraz de fondo redondo de 1000 ml cargado con argón se equipó con una barra agitadora magnética, antes de añadir ácido 1-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil-4-piperidinacarboxílico (16,32 g, 71,2 mmol), 2,4-diclorobencilamina (9,5 ml, 71,2 mmol) y 100 ml de DMF a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió trietilamina (29,8 ml, 213,5 mmol) y la disolución se dejó agitar durante varios minutos antes de suministrar a la mezcla una disolución independiente de hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino)-fosfonio (reactivo BOP, 31,5 g, 71,2 mmol) disuelto en 78 ml de DMF a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a dicha temperatura durante 48 horas, antes de determinar que se había completado mediante LCMS (R_t = 8,6 min y m/e 388 [M+1]⁺). El vertido de la mezcla bruta en una disolución de bicarbonato de sodio saturado y agua 50/50 (1,5 l), con agitación vigorosa, dio como resultado la precipitación del producto deseado como un sólido de color crema. El sólido se recuperó mediante filtración a vacío y se secó durante 24 horas bajo vacío para dar 27,2 g de 1,1-dimetiletil-4-(((2,4-diclorofenil)metil)amino)carbonil-1-piperidinacarboxilato (70,2 mmol, 98,6%). MS (ES) m/e 388 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 8,4 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,4 (s, 9H)

Etapa 2: *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-piperidinacarboxamida:



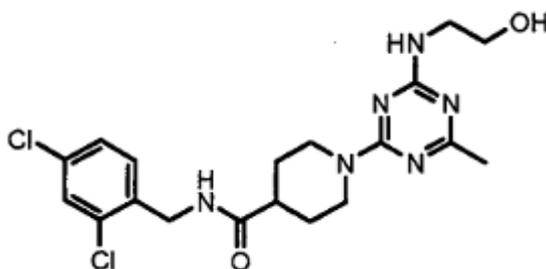
Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra agitadora magnética se cargó con 1,1-dimetiletil-4-
 5 {{{[(2,4-diclorofenil)metil]amino}carbonil]-1-piperidinacarboxilato (27,6 g, 71,2 mmol) y DCM (117 ml) a temperatura ambiente. Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (117 ml), y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora tras cuyo tiempo la LC/MS determinó que la reacción se había completado (Rt = 6,03 min y m/e 287 [M+1]⁺). Los compuestos volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria y el aceite crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 13,5 g de *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-piperidinacarboxamida (47 mmol, 66%) como un sólido de color amarillo claro. MS (ES) m/e 287 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 8,6 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,5 (m, 1H hombro sobre el pico de DMSO), 1,8 (m, 2H), 1,7 (m, 2H)

Etapa 3: *1*-(4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-piperidinacarboxamida:



15 A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (800 mg, 2,79 mmol) y *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-piperidinacarboxamida (859 mg, 2,79 mmol) en acetonitrilo (8,7 ml). Se añadió diisopropiletilamina (1,46 ml, 8,36 mmol) para dar una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, tras cuyo tiempo la LC-MS mostró la reacción se había completado. Esta suspensión se filtró a través de un embudo Buchner para dar como resultado la 1-(4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-piperidinacarboxamida (596 mg, 1,44 mmol, 52 %) como un sólido blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES) m/e 416 [M+H]⁺.

Etapa 4: *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-{4-[(2-hidroxi)etil]amino}-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}-4-piperidinacarboxamida



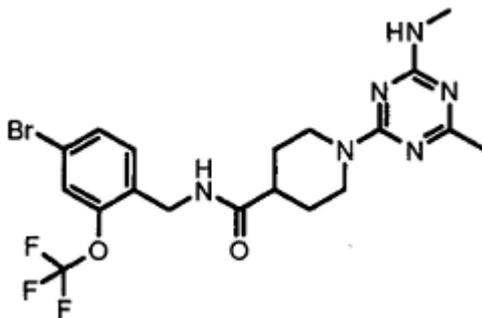
25 A un vial de reacción de 10 ml se añadió 1-(4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-piperidinacarboxamida (50 mg, 0,121 mmol) y acetonitrilo (0,754 ml) para dar una suspensión blanca. A continuación, se añadieron [2-(metiloxi)etil]amina (0,105 ml, 1,206 mmol) y DIEA (0,063 ml, 0,362 mmol). La reacción se calentó durante 1 h a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa para dar *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-{4-[(2-hidroxi)etil]amino}-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}-4-piperidinacarboxamida (46 mg, 0,078 mmol, 65 %) como un sólido blanco. MS (ES) m/e 439, 441 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 8,5 (bs, 1H), 8,3 (bs, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 3,8-3,3 (3H bajo el pico de H₂O), 3,1 (m, 4H), 2,6 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,5 (m, 2H)

35 En una preparación alternativa de *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-{4-[(2-hidroxi)etil]amino}-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}-4-piperidinacarboxamida, este compuesto se preparó a mayor escala: a un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (1,5 g, 9,15 mmol), acetonitrilo (91 ml), *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-piperidinacarboxamida (2,63 g, 9,15 mmol), y diisopropiletilamina (1,598 ml, 9,15 mmol). La mezcla se agitó durante

30 min, en cuyo momento la LC-MS mostró que la reacción se había completado. A continuación, se añadió 2-aminoetanol (0,559 g, 9,15 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante la noche. El producto se recogió mediante filtración en un Buchner para dar como resultado 4,99 g de un sólido blanco. 1 g del producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar como resultado 670 mg de *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-{4-[(2-hidroxi)etil]amino}-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}-4-piperidinacarboxamida como sal de TFA. Este material se convirtió en la sal de HCl por adición repetida y concentración de HCl 2 M en éter. En el ciclo final, la sal de HCl se recogió mediante filtración. La sal de HCl se recristalizó en metanol para dar *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-{4-[(2-hidroxi)etil]amino}-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}-4-piperidinacarboxamida, sal de HCl (229 mg, 0,46 mmol) como un sólido cristalino. MS (ES) *m/e* 439, 441 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 8,5 (bs, 1H), 8,2 (bs, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,5 (m, 2H)

Ejemplo 91

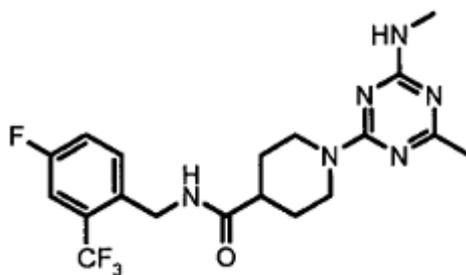
N-[(4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil)metil]-1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida



15 El ácido 1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxílico (100 mg, 0,4 mmol) se disolvió en 3 ml de diclorometano y se trató con EDCI (115 mg, 0,6 mmol), HOBt (65 mg, 0,48 mmol), trietilamina (0,44 ml, 3,2 mmol), y 1-[4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metanamina (152 mg, 0,4 mmol) a 8 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar *N*-[(4-ciano-2-(trifluorometil)fenil)metil]-1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida (3,5 mg, 0,02 mmol, 2%) como un sólido blanco. MS (ES+): *m/e* 503, 505 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-D₄) 7,4 (m, 2H), 7,2 (d, 1H), 4,8 (2H bajo el pico MeOH), 4,3 (s, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (m, 2H)

Ejemplo 92

N-[(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)metil]-1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida



25 El Ejemplo 92 se preparó utilizando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 86 sustituyendo 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina para 4-(aminometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo. MS (ES+): *m/e* 427 [M+H]⁺.

30 Como se ha utilizado anteriormente, la expresión "usando el procedimiento general anteriormente descrito" indica que el procedimiento emplea condiciones de reacción similares, pero no necesariamente idénticas, a las condiciones de reacción a las que se hace referencia.

Actividad biológica

35 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son Inhibidores de la EHS. Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, por tanto, son útiles en el tratamiento de la hipertensión y otras dolencias que implican actividad EHS. Como se ha indicado anteriormente, EHm proporciona una importante ruta de detoxificación en mamíferos. Los compuestos que muestran una selectividad farmacológica por la EHS respecto a EHm por tanto son deseables en los procedimientos de tratamiento descritos más adelante. De acuerdo con esto, en una realización la invención está dirigida a un

compuesto de acuerdo con la Fórmula I en la que el compuesto muestra una relación de selectividad igual o mayor que 10:1 para EHS respecto a EHm. En otra realización la invención está dirigida a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en la que el compuesto muestra una relación de selectividad igual o mayor que 100:1 para EHS respecto a EHm. En otra realización la invención está dirigida a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en la que el compuesto muestra una relación de selectividad igual o mayor que 1000:1 para EHS respecto a EHm.

La actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se puede determinar usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato para actuar como inhibidor de EHS y/o EHm, tanto en modelos en tejidos adecuados como in vivo.

Ensayo de fluorescencia in vitro

La inhibición de la actividad de la Epóxido Hidrolasa soluble (EHS) se mide en un ensayo de fluorescencia basado en el formato descrito por Wolf y col. (Analytical Biochemistry Vol. 355 (2006) pp. 71-80). En presencia de EHS, PHOME (ciano-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metil éster del ácido (3-fenil-oxiranil)-acético), se hidroliza a un diol que experimenta ciclación intramolecular y la liberación y descomposición de cianohidrina (productos = cianuro y 6-metoxi-2-naftaldehído). La producción de 6-metoxi-2-naftaldehído se controla a una excitación de 360 nm y una emisión de 465 nm.

El ensayo se utiliza en un formato de ensayo con inactivación rápida añadiendo secuencialmente enzima (5 μ l; 200 pM EHS en Hepes 25 mM a pH 7,0, CHAPS al 0,01% (p/v), caseína al 0,005% (p/v); 10 minutos de preincubación a temperatura ambiente tras la adición), a continuación el sustrato PHOME (5 μ l; 10 μ M de sustrato PHOME en Hepes 25 mM a pH 7,0, CHAPS al 0,01% (p/v), caseína al 0,005% (p/v)) a una placa de ensayo de 384 pocillos (Greiner 784076) revestida previamente con 25-100 nM de compuesto a la concentración deseada. La reacción se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se inactiva rápidamente mediante la adición de disolución de detención (5 μ L; ZnSO₄ 10 mM en Hepes 25mM a pH 7,0, CHAPS al 0,01% (p/v), caseína al 0,005% (p/v)). A continuación, las placas de microtitulación se centrifugan después de cada adición durante 30 segundos a 500 rpm. La fluorescencia se mide en una plataforma de lectura de placas EnVision (Perkin Elmer) usando un filtro de excitación de 360 nm, un filtro de emisión de 465 nm, y un filtro dicróico de 400 nm.

Los compuestos se preparan en primer lugar en DMSO puro a una concentración de 10 mM, después se diluyen según necesidad para conseguir la concentración de ensayo deseada. Para trazar las curvas de inhibición, los compuestos se diluyen usando una dilución en serie de tres veces y se ensayan a 11 concentraciones (por ejemplo, 50 μ M-0,8 nM o 25 μ M-0,42 μ M o 2,5 μ M a 42 pM). Las curvas se analizaron usando ActivityBase y XLfit, y los resultados se expresan como valores de pIC₅₀.

Ensayo de inhibición de EHS en cultivo celular

La inhibición de EHS en cultivo celular se mide utilizando el kit de inmunoensayo ELISA 14,15-DHET disponible de Detroit R&D (nº de Cat. DH1), de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- Las células HEK293 (BioCat ID 80556) fueron transducidas por el virus EHS BacMam para aumentar su expresión de EHS (otras líneas celulares pueden ser adecuadas) de la siguiente forma: un día antes del experimento, 1,5 millones de células HEK293 (BioCat ID 80556) se asentaron en 3 μ l de DMEM/F12 (con L-Glutamina, con HEPES 15 mM, pH 7,30, de Media Prep Lab), con suero de feto de ternera al 10% (de SAFC Biosciences, Nº de Cat., 12176-1000M), sin antibiótico, en un matraz de 25 cm² (de Corning Incorporated, Nº de Cat. 430639) y se añadieron 30 μ l de virus EHS BacMam. Las células se mezclaron suavemente y se incubaron a continuación a 37°C, CO₂ al 5%, durante 24 horas.
- Las células se tripsinizaron para liberarlas del matraz de crecimiento, se lavaron una vez con PBS, a continuación se volvieron a suspender en 5 ml de DMEM/F12 sin rojo de fenol (de Media Prep lab). La densidad celular debería ser aproximadamente de 3×10^5 células/ μ l (= 300 células/ μ l), contadas usando el Cedex AS20 (de Innovatis).
- A continuación, las células se diluyeron en DMEM/F12 hasta 5,1 células/ μ l, y 98 μ l/pocillo (= 500 células/pocillo) de esta suspensión celular se transfirieron a una placa de ensayo (96 pocillos, poliestireno transparente, fondo plano, de Whatman, Nº de Cat. 7701-1350).
- 2 μ l del compuesto de ensayo diluido se añadieron a continuación a las células de la placa de ensayo. La placa de reacción se agitó suavemente y se incubó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se añadieron 10 μ l de disolución de sustrato (la disolución de sustrato se prepara diluyendo 1,24 μ l de 14,15-EET de Cayman Chemical, Nº de Cat. 50651 con 8,24 μ l de DMEM/F12). La placa de ensayo se incubó a continuación durante una hora a temperatura ambiente.
- Después de 1 hora de reacción, la mezcla de reacción se diluyó 3 veces con el tampón de dilución de muestra provisto (ej. Agregar 220 μ l a la mezcla de reacción de 110 μ l), se mezcló bien, y se hizo girar durante 5 min a 500 rpm.
- 100 μ l de la mezcla de reacción diluida se transfirieron a continuación desde las placas de reacción a las placas ELISA, y se llevó a cabo el ELISA de acuerdo con las instrucciones incluidas en el kit.
- A continuación se calcularon las CI₅₀ y pIC₅₀. La CI₅₀ se puede calcular directamente usando la concentración

de 14,15-DHET o usando el % de inhibición [% de inhibición = $100 \cdot (1 - (\text{muestra DHET} - 0 \text{ células DHET}) / (500 \text{ células DHET} - 0 \text{ células DHET}))$].

- Los compuestos se prepararon en primer lugar en DMSO puro a una concentración de 0,5 mM, y se diluyeron después lo necesario para conseguir la concentración de ensayo deseada. Para trazar las curvas de inhibición, los compuestos se diluyeron usando una dilución en serie de tres veces y se ensayaron a 9 concentraciones (por ejemplo, 10 mM-1,5 nM). Las curvas se analizaron usando ActivityBase y XLfit, y los resultados se expresaron como valores de IC_{50} .

Resultados de la actividad biológica

Todos los compuestos ilustrados anteriormente fueron ensayados para determinar su actividad como inhibidores de la EHS. Si el ensayo de un compuesto concreto se ha realizado dos o más veces, la siguiente conclusión relativa a su actividad está basada en el promedio de los experimentos individuales. Se ha encontrado que todos los compuestos ilustrados anteriormente tenían una CI_{50} en el intervalo de 0,1 y 10.000 nM.

Procedimientos de uso

Los compuestos de la invención inhiben la enzima EHS y pueden ser útiles en el tratamiento de dolencias en las que la patología subyacente se puede atribuir (al menos en parte) a la implicación de la EHS o en dolencias en las que la inhibición de EHS ofrece algún beneficio clínico incluso aunque la patología subyacente no esté relacionada (ni siquiera en parte) con la implicación de la EHS. Los ejemplos de dichas dolencias incluyen hipertensión, insuficiencia/daño orgánico (incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal e insuficiencia hepática), fibrosis cardíaca y renal, vasculopatía periférica (incluyendo patología isquémica de las piernas, cojera intermitente, disfunción endotelial, disfunción eréctil, enfermedad de Raynaud, y vasculopatías diabéticas por ejemplo, retinopatía), trastornos aterotrombóticos (incluyendo arteriopatía coronaria, vasoespasmo coronario, angina, ictus, isquemia de miocardio, infarto de miocardio e hiperlipidemia), trastornos metabólicos (incluyendo diabetes), y trastornos inflamatorios (incluyendo artritis, dolor inflamatorio, vejiga hiperactiva, asma, y EPOC). De acuerdo con esto, en otro aspecto, la invención está dirigida a procedimientos para tratar dichas dolencias.

La hipertensión esencial está generalmente asociada con el desarrollo de una lesión final significativa en el órgano tal como disfunción renal, endotelial, miocárdica, y eréctil. Dichas dolencias se producen "secundariamente" a la tensión arterial sistémica elevada. Las dolencias secundarias pueden evitarse mediante el tratamiento de la causa subyacente ("primaria"). De acuerdo con esto, en otro aspecto, la invención está dirigida a procedimientos para evitar dichas dolencias secundarias.

La insuficiencia cardíaca es un trastorno heterogéneo complejo caracterizado por una reducción en la salida cardíaca, que da como resultado la incapacidad del corazón para cumplir la demanda de perfusión del organismo. El reclutamiento de citoquinas cardíacas proinflamatorias y la hipertrofia cardíaca poco adaptativa, la fibrosis y apoptosis/necrosis son factores asociados con el progreso de la insuficiencia cardíaca. Los compuestos de la invención están dirigidos a procedimientos para tratar dichas dolencias.

Además, la EHS está implicada indirectamente en la regulación de la función plaquetaria por su efecto sobre la EET. Se cree que los fármacos que inhiben la agregación de plaquetas disminuyen el riesgo de eventos aterotrombóticos, tal como infarto de miocardio e ictus, en pacientes con patología aterosclerótica cardiovascular diagnosticada. De acuerdo con esto, en otro aspecto, la invención está dirigida a procedimientos para evitar los de eventos aterotrombóticos, tal como infarto de miocardio e ictus, en pacientes con antecedentes clínicos de infarto de miocardio reciente, ictus, ataques isquémicos transitorios, angina inestable, o aterosclerosis.

Los procedimientos de tratamiento y los procedimientos de prevención anteriormente descritos comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención a un paciente necesitado del mismo.

Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" en referencia a una dolencia significa: (1) la mejora o prevención de la dolencia a tratar o una o más de las manifestaciones biológicas de la dolencia a tratar, (2) la interferencia con (a) uno o más puntos de la cascada biológica que conduce o es responsable de la dolencia a tratar o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la dolencia a tratar, o (3) el alivio de uno o más de los síntomas o efectos asociados con la dolencia a tratar.

Como se ha indicado anteriormente, el "tratamiento" de una dolencia incluye la prevención de la dolencia. El experto en la técnica apreciará que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, "prevención" se entiende referida a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la posibilidad o gravedad de una dolencia o manifestación biológica de la misma, o para retrasar el inicio de dicha dolencia o manifestación biológica de la misma.

Tal como se usa en el presente documento, "cantidad segura y eficaz" en referencia a un compuesto de la invención u otra principio farmacéutico activo, significa una cantidad del compuesto suficiente para inducir significativamente una modificación positiva en la dolencia a tratar, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (con una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del criterio médico establecido. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención variará según el compuesto concreto seleccionado (por ejemplo, teniendo

en cuenta la potencia, eficacia y semivida del compuesto); la ruta de administración escogida; la dolencia a tratar; la gravedad de la dolencia a tratar; la edad, tamaño, peso y estado físico del paciente a tratar; los antecedentes clínicos del paciente a tratar; la duración del tratamiento; la naturaleza del tratamiento concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores análogos, pero en cualquier caso puede ser determinada por el efecto en la técnica.

5 Tal como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un ser humano u otro animal.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier ruta de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal, y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a rutas de administración que no sean rutas enterales, transdérmicas o por inhalación, y de forma típica es mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intramuscular, y subcutánea. La inhalación se refiere la administración al interior de los pulmones del paciente ya sea inhalando por boca o por los orificios nasales. La administración tópica incluye la aplicación a la piel así como la administración intraocular, ótica, intravaginal, e intranasal.

Los compuestos de la invención se pueden administrar una vez o de acuerdo con una pauta de dosificación en la que un número de dosis se administran a intervalos de tiempo variables durante un periodo de tipo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta conseguir el efecto terapéutico deseado, o de manera indefinida para mantener el efecto terapéutico deseado. Las pautas de dosificación adecuadas de un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de dicho compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que se pueden determinar por el experto en la técnica. Además, las pautas de dosificación adecuadas, incluyendo la cantidad administrada y la extensión durante la cual dichas pautas se van a administrar, para un compuesto de la invención depende de la dolencia a tratar, de la gravedad de la dolencia a tratar, la edad y estado físico de paciente a tratar, los antecedentes clínicos del paciente a tratar, la naturaleza del tratamiento concurrente, la vía de administración particular seleccionada, el efecto terapéutico deseado y factores análogos que forma parte del conocimiento y experiencia del experto en la técnica. Dichos expertos en la técnica entenderán además que las pautas de dosificación adecuadas pueden necesitar ajustes debido a la respuesta de un paciente individual a la pauta de dosificación o con el tiempo a medida que el paciente requiera cambios. Las dosificaciones diarias de forma típica estarán comprendidas entre 1 mg y 1000 mg.

Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden administrar como profármacos. Tal como se usa en el presente documento, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, tras su administración a un paciente, libera eventualmente el compuesto de la invención in vivo. La administración de un compuesto de la invención como profármaco puede permitir al experto en la técnica hacer uno o más de lo siguiente: (a) modificar el inicio del compuesto in vivo; (b) modificar la duración de la acción del compuesto in vivo; (c) modificar el transporte o la distribución del compuesto in vivo; (d) modificar la solubilidad del compuesto in vivo; y (e) superar o superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden de forma química o enzimática in vivo. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos, y carbamatos, son bien conocidos del experto en la técnica.

Composiciones

Los compuestos de la invención se formularán normalmente, pero no necesariamente, en una composición farmacéutica antes de su administración a un paciente. De acuerdo con esto, en otro aspecto, la invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar a granel en un envase del cual se puede retirar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y a continuación administrarse a un paciente tal como con polvos, jarabes y disoluciones para inyección. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasa en una forma farmacéutica unitaria en la que cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se prepara como forma farmacéutica unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen de forma típica de 1 mg a 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen de forma típica un compuesto de la invención. Sin embargo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además opcionalmente uno o más compuesto farmacéuticamente activos. Inversamente, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen de forma típica más de un vehículo farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, en determinadas realizaciones, composiciones farmacéuticas de la invención contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa en el presente documento, " un vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un material,

composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en la conformación o en la consistencia de la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con el resto de ingredientes de la composición farmacéutica cuando están incorporados de forma que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente, y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no serían farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe tener, por supuesto, una pureza lo suficientemente elevada como para ser farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán de forma típica en una forma farmacéutica adaptada a la administración al paciente mediante la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas farmacéuticas incluyen las adaptadas para (1) administración oral tal como comprimidos, cápsulas, comprimidos ovalados, píldoras, pastillas, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, disoluciones, emulsiones, sobrecitos, y sellos; (2) administración parenteral tal como disoluciones estériles, suspensiones estériles, y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación tal como aerosoles y disoluciones; y (6) administración tópica tal como cremas, pomadas, lociones, disoluciones, pastas, pulverizaciones, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables variarán dependiendo de la forma farmacéutica concreta seleccionada. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar para una función particular que puedan desempeñar en la composición. Por ejemplo, algunos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad de producir formas farmacéuticas unitarias regulares. Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad de facilitar la producción de formas farmacéuticas estables. Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad de facilitar el transporte del compuesto o compuestos de la invención tras su administración al paciente desde un órgano, o una parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad de potenciar la adhesión del paciente al tratamiento.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes de deslizamiento, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes mojantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, agentes de emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de enmascaramiento de sabores, agentes colorantes, agentes antiapelmazamiento, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes para aumentar la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la técnica apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden desempeñar más de una función y pueden desempeñar funciones alternativas dependiendo de la cantidad del excipiente que esté presente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

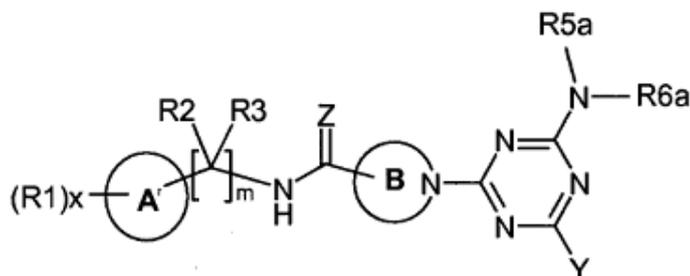
Los expertos en la técnica tienen conocimiento y capacidades de la técnica suficientes que les permite seleccionar los excipientes farmacéuticamente aceptables en las cantidades adecuadas para utilizar en la invención. Además, existen numerosos recursos que el experto en la técnica tiene a su disposición que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos se incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook de Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook de Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos del experto en la técnica. Algunos de los procedimientos habitualmente utilizados en la técnica se han descrito en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención está dirigida a una forma farmacéutica sólida oral tal como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacaros, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma farmacéutica sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, acacia, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma farmacéutica sólida oral puede comprender además un desintegrante. Los desintegrantes adecuados incluyen croscopovidona, almidón glicolato de sodio, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetil celulosa de sodio. La forma farmacéutica sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

REIVINDICACIONES

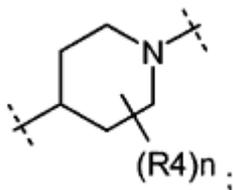
1. un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



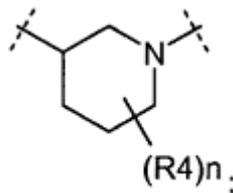
Fórmula I

5 en la que:

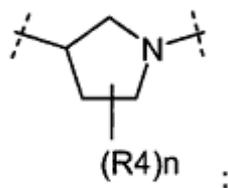
- A es fenilo, heteroarilo monocíclico, o cicloalquilo C5-C6;
- cuando A es fenilo o heteroarilo monocíclico cada R1 se ha seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, y S(O₂)NRcR;
- cuando A es cicloalquilo C5-C6 cada R1 se ha seleccionado independientemente del grupo que consiste en: Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, y NRcC(O)Rb;
- x es un número entero de 0 a 5;
- R2 es H;
- R3 es H;
- m es 1 o 2;
- Z es O, o S;
- B es B1, B2, B3, B4, o B5;
- B1 es



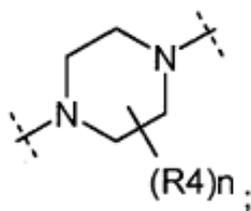
20 B2 es



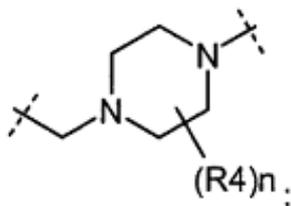
B3 es



B4 es



B5 es



- 5 cada R4 es independientemente alquilo C1-C3;
 n es un número entero de 0 a 4;
 Y es H, OH, R7, R8, R9, R10, R11, R12, o NR5bR6b;
 R5a y R5b son cada uno independientemente H, R51, R52, R53, R54, R55, -C(O)Rb, -C(O)NRcRc, -S(O₂)Ra, o
 -S(O₂)NRcRc; cada R51 es alquilo C1-C6 sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han
 10 seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, ORd, SRk, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe,
 Rg, Rh, Ri, Rj;
 cada R52 es cicloalquilo C3-C6 sustituido opcionalmente con por uno o más sustituyentes que se han
 seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe,
 alquilo C1-C3, y haloalquilo C1-C3;
 R53 es heterocicloalquilo monocíclico sustituido opcionalmente por uno o más alquilo C1-C3;
 15 R54 es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado
 independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc,
 NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, y S(O₂)NReRe; R55 es heteroarilo monocíclico sustituido
 opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que
 20 consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ORd, y NReRe; R6a y R6b son cada uno
 independientemente H, R51, o R52; o
 R5a y R6a y/o R5b and R6b, independientemente en cada caso, , tomados junto con el átomo de nitrógeno al
 que están unidos forman un anillo monocíclico saturado que tiene de 5 a 7 átomos miembros en el que dicho
 anillo contiene adicionalmente un heteroátomo adicional como un átomo miembro y en el que dicho anillo está
 25 sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo
 que consiste en: alquilo C1-C3, ORd, y NRfRf;
 R7 es alquilo C1-C8 sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado
 independientemente del grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, NReRe, cicloalquilo C3-C6, Ri, y Rj;
 R8 es cicloalquilo C3-C6 sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado
 30 independientemente del grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, NReRe, alquilo C1-C3, y haloalquilo C1-C3;
 R9 es heterocicloalquilo monocíclico sustituido opcionalmente por uno o más alquilo C1-C3;
 R10 es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado
 independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe,
 NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, y S(O₂)NRc
 35 R11 es heteroarilo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado
 independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe,
 NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra, y S(O₂)NRcR;
 R12 es -OR7, -OR8, -OR9, -OR10, -OR11, -SR7, -SR8, -SR9, -SR10, o SR11;
 cada Ra es independientemente alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6;
 cada Rb es independientemente H, alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6;
 40 cada Rc es independientemente H o alquilo C1-C6;
 cada Rd es independientemente H o alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6;
 en la que hay dos grupos Rc unidos a un nitrógeno;
 ambos grupos Rc, independientemente, en cada caso, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están
 unidos forman un anillo monocíclico saturado que tiene de 5 a 7 átomos miembros en el que dicho anillo
 45 contiene adicionalmente un heteroátomo adicional como un átomo miembro y en el que dicho anillo está
 sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo
 que consiste en: alquilo C1-C3, ORd, y NRfRf;
 cada Rd es independientemente H, alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6;

cada Re es independientemente H, alquilo C1-C3, CH2-CF3; o
ambos grupos Re, independientemente, en cada caso, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están
unidos forman un anillo monocíclico saturado que tiene de 5 a 7 átomos miembros en el que dicho anillo
contiene adicionalmente un heteroátomo adicional como un átomo miembro y en el que dicho anillo está
sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo
que consiste en: alquilo C1-C3, ORd, y NRfRf;

cada Rf es independientemente H o C1-C3 alquilo.

cada Rg es cicloalquilo C3-C6 sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado
independientemente del grupo que consiste en: halo, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, y alquilo C1-
C3 ;

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

cada Ri es fenilo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han seleccionado
independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3 , haloalquilo C1-C3 , ORd, y NReRe;

cada Rj es heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que se han
seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3 ,
ORd, y NReRe; y

cada Rk es independientemente H, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, o bencilo sustituido opcionalmente por
uno o más sustituyentes que se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN,
alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ORd, y NReRe.

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

A es fenilo, tiofenilo, o piridilo;

R1 es CF₃, halo, OCF₃, CN, Oalquilo C1-C6 , morfolino, CO₂H, o N(CH₃)₂;

x es 1, 2, o 3;

B es B1, B2 o B3;

n es 0;

ZisO;

Y es alquilo C1-C3, fenilo, tiofenilo, o piridilo; en el que el fenilo, tiofenilo o piridilo puede estar sustituidos por -
CO₂H, SO₂Me, CF₃, halo, o CN;

R5a es hidrógeno o alquilo C1 -C6; y

R6a es hidrógeno o alquilo C1 -C6.

3. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

A es fenilo;

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

x es 1, o 2;

B es B1;

n es 0

ZisO;

Y es metilo

R5a es hidrógeno; y

R6a es metilo

4. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre:

1-(4-(Metilamino)-6-((2R)-2-fenilpropil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-
piperidinacarboxamida;

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

1-[4-[(1,1-Dimetiletil)amino]-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-
piperidinacarboxamida;

1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperi-
dinecarboxamida;

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

N-[2-(1-CiclohexeN-1-il)etil]-1-(4-(metilamino)-6-((2R)-2-fenilpropil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-piperi-
dinecarboxamida;

1-[4-(Metilamino)-6-(4-piridinilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;

1-[4-(Metilamino)-6-(1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;

1-[4-Amino-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;

1-[4-(Metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;

1-(4-((2R)-2-Fenilpropil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;

1-[4-((2-(Fenilmetil)thio)etil)amino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;

- 1-[4-(4-Metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(4-Morfolinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4,6-Bis(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-(4,6-Bis[[2-(2R)-2-fenilpropil]amino]-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 5 1-[4,6-Bis[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-(4,6-Dihexahidro-1H-azepiN-1-il-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4,6-Bis(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-Hidroxi-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 10 1-[4-(Metoksi)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(4-Metil-1-piperazinil)-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-[(1-Metiletil)amino]-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 N-[(2,4-Diclorofenil)metil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;
 15 1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 N-[(2-Clorofenil)metil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;
 20 N-(Ciclohexilmetil)-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-(2-piridinilmetil)-4-piperidinacarboxamida;
 N-[(2-Trifluoro-fenil)metil]-benzil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-3-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil]-3-piperidinacarboxamida;
 25 N-[(2,4-Diclorofenil)metil]-1-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-3-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-pirro-
 lidinecarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil]-3-pirrolidinecarboxamida;
 30 2-[4-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil]-N-[[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil]acetamida;
 2-[4-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil]-N-[[2-(trifluorometil)phenil]metil]acetamida;
 35 N-[(2,4-Diclorofenil)metil]-2-[4-[4-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-piperazinil]acetamida;
 4-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-piperazinecarboxamida;
 4-[4-(Metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil]-1-piperazinecarboxamida;
 40 1-[4-(Metilamino)-6-(2-metilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinecarboxamida;
 1-[4-[4-(Acetilamino)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinecarboxamida;
 45 1-[4-[4-(Dimetilamino)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinecarboxamida;
 1-[4-(2-Clorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 50 1-[4-(3-Clorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(3-Fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(4-Fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-[2-(metoksi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-[2,4-Bis(metoksi)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 55 1-[4-(2,6-Dimetilfenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-[3-(metoksi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-[4-(Etoxi)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-(4-(Metilamino)-6-[3-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 60 1-(4-(Metilamino)-6-[4-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-[3-Cloro-4-(etoksi)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-[3-(Dimetilamino)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 65 1-[4-[3-(Dimetilamino)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;

- 1-[4-(Metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-(4-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-{4-(Metilamino)-6-[4-(metoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-{4-(Metilamino)-6-[3-(metiloxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 5 1-[4-[4-(Etoxi)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(3-Cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(4-Cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 10 1-[4-[4-(Etilsulfonil)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(2-Fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-(4-(Metilamino)-6-[4-[[2-(trifluorometil)oxi]fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 15 1-(4-(Metilamino)-6-[3-[[2-(trifluorometil)oxi]fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-Metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-(4-Amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida
 1-[4-Etil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-Etil-6-(4-morfolinil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 20 1-(4-Amino-6-etil-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida
 1-[4-Amino-6-(1-metiletil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-Amino-6-(2-metilpropil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-(4-Amino-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-Etil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 25 N-[[4-(Clorofenil)metil]-1-[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida
 1-[4-(Metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2,4,6-trimetilfenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 N-[[2,4-Diclorofenil]metil]-1-[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-3-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-piperidinacarboxamida;
 1-[4-(Metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 30 1-[4-(Metilamino)-6-(3-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 N-[[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-[[2-(trifluorometil)thio]fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 35 1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[2-[[2-(trifluorometil)thio]fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-[[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidinacarboxamida;
 N-[[2,4-diclorofenil]metil]-1-[4-[[2-(hidroxietil)amino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;
 N-[[4-bromo-2-(trifluorometil)oxi]fenil]metil]-1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;
 y
 40 N-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. un compuesto de la reivindicación 1 que es N-[[4-bromo-2-[[2-(trifluorometil)oxi]fenil]metil]-1-[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-4-piperidinacarboxamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 7. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de una dolencia seleccionada entre hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, patología vascular periférica, arteriopatía coronaria, isquemia de miocardio, y angina, en un ser humano.
- 50 8. Uso de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una dolencia seleccionada entre hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, patología vascular periférica, arteriopatía coronaria, isquemia de miocardio, y angina, en un ser humano.
- 55 9. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de EPOC y asma, en un ser humano.
10. Uso de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de EPOC y asma, en un ser humano.
11. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la prevención del infarto de miocardio e ictus, en un ser humano.

12. Uso de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infarto de miocardio e ictus, en un ser humano.