

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 444**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 251/18 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 251/52 (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 08838314 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013** **EP 2214487**

54 Título: **Nuevos inhibidores de sEH y su uso**

30 Prioridad:

11.10.2007 US 979154 P

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

03.03.2014

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 2 445 444 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

Nuevos inhibidores de sEH y su uso

Campo de la invención

La invención está dirigida a nuevos inhibidores de sEH y a su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima sEH.

Antecedentes de la invención

Pueden encontrarse grupos epóxido funcionales en fármacos, materiales xenobióticos y biomoléculas endógenas. Las epóxido hidrolasas, encontradas tanto en plantas como en animales, son enzimas que convierten epóxidos en dioles por hidrólisis. En mamíferos, la epóxido hidrolasa soluble ("sEH") es principalmente responsable del metabolismo de derivados del ácido araquidónico conocidos como ácidos epoxieicosatrienoicos ("EET"). La sEH convierte los EET en ácidos dihidroxieicosatrienoicos ("DHET"). Varias 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 generalmente son inactivos y, por lo tanto, no presentan los efectos beneficiosos de los EET.

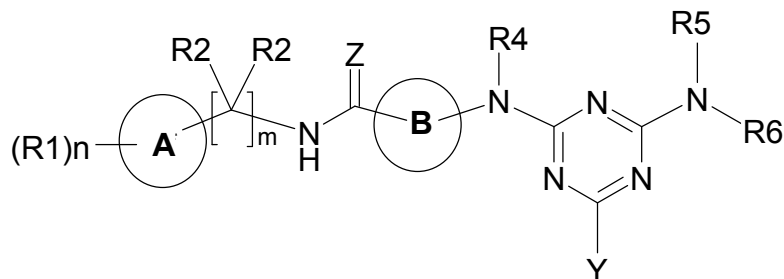
Por el contrario, la epóxido hidrolasa microsomal ("mEH") cataliza la hidrólisis de una amplia serie de sustratos de epóxido incluyendo hidrocarburos aromáticos policíclicos carcinogénicos y epóxidos reactivos, por lo que proporciona una ruta de destoxificación importante. Los polimorfismos en mEH pueden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

Estudios farmacológicos de fenotipos de ratones inactivados y de polimorfismos genéticos sugieren que los niveles elevados de EET son protectores en numerosos trastornos cardiovasculares que incluyen 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 cardíaca [Xu y col., *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, 103, 18733-18738, 2006], disfunción renal/lesiones en órganos diana [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].

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

Sumario de la invención

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



Fórmula I

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

Los compuestos de la invención son inhibidores de sEH y pueden usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima sEH, tales como hipertensión. Por consiguiente, la invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención. La invención también se refiere

adicionalmente a procedimientos para inhibir sEH y al tratamiento de afecciones asociadas con la misma, usando un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

Descripción detallada de la invención

Al describir la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los elementos. Las abreviaturas y los símbolos usados en el presente documento están de acuerdo con el uso común de dichas abreviaturas y símbolos por parte de los expertos en las técnicas químicas y biológicas. Por ejemplo, en el presente documento se usan las siguientes abreviaturas:

"ac." es una abreviatura para acuoso

"BOP" es una abreviatura para hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio

"°C" es una abreviatura para grados Centígrados

"DIEA" es una abreviatura para di-isopropiletilamina

"DMAP" es una abreviatura para dimetilaminopiridina

"DMF" es una abreviatura para dimetilformamida

"DMSO" es una abreviatura para dimetilsulfóxido

"EDCI" es una abreviatura para hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

"equiv." es una abreviatura para equivalente

"HPLC" es una abreviatura para cromatografía líquida a alta presión

"g" es una abreviatura para gramo o gramos

"L" es una abreviatura para litro o litros

"CL-EM" es una abreviatura para cromatografía líquida-espectrometría de masas

"ml" es una abreviatura para mililitro o mililitros

"min" es una abreviatura para minuto o minutos

"mmol" es una abreviatura para milimoles o milimolar

"N" es una abreviatura para Normal y se refiere al número de equivalentes de reactivo por litro de solución

"Ph" es una abreviatura para fenilo

"sat." es una abreviatura para saturado

"TFA" es una abreviatura para ácido trifluoroacético

"THF" es una abreviatura para tetrahidrofurano

Términos y definiciones

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 30 **"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 heteroátomos diferentes. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. A
35 menos que se especifique otra cosa, los grupos heterocicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos, puenteados o condensados. Los anillos heterocicloalquilo monocíclicos tienen de 4 a 7 átomos miembros. Los anillos heterocicloalquilo puenteados o bicíclicos tienen de 7 a 11 átomos miembros. En 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-oxatolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, azetidínilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo y ftalimidilo.

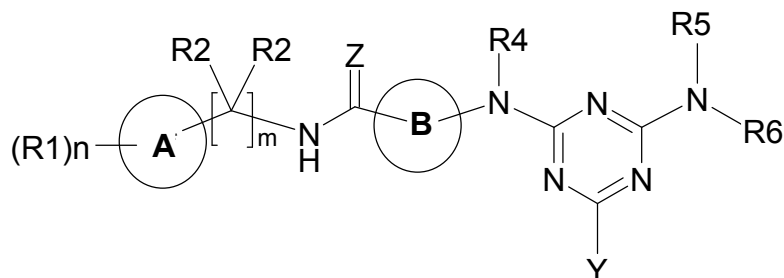
- "Átomos miembro"** se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o un anillo. Cuando en una cadena, y dentro de un anillo, están presentes más de un átomo miembro, cada átomo miembro está unido covalentemente a un átomo miembro adyacente dentro de la cadena o anillo. Los átomos que forman un grupo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

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

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

5 Compuestos

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



Fórmula I

en la que:

10 A es fenilo, tiofenilo o piridilo;

R1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, OCF₃, CF₃, O-alquilo C₁-C₆, morfolino, CO₂H o N(CH₃)₂;

n es 1, 2 o 3;

R2 es H;

15 m es 1 o 2;

Z es O;

B es ciclohexilo;

R4 es H;

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

R5 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

R6 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 El significado de cualquier grupo funcional o sustituyente situado en el mismo cada vez que aparece en la Fórmula I, o en una de sus subfórmulas, es independiente de su significado, o del significado de cualquier otro grupo funcional o sustituyente, cada vez que aparece, a menos que se indique en contra.

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

35 enantioméricamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I que contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse por procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, esta resolución puede realizarse (1) por formación de sales o complejos diastereómeros, u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico para un estereoisómero, por ejemplo por oxidación o reducción

enzimáticas; o (3) por cromatografía líquida o de gas-líquido en un medio quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la materia apreciará que cuando se convierte el estereoisómero deseado en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una operación adicional para liberar la forma deseada. De manera alternativa, se pueden sintetizar estereoisómeros específicos mediante síntesis asimétrica, empleando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o bien convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

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

En determinadas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido y por lo tanto pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables por tratamiento con una base adecuada. En otras determinadas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional básico y, por lo tanto, son capaces de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. De esta manera, el experto apreciará que pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I. De hecho, en determinadas realizaciones de la invención, pueden ser preferentes las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I si se comparan con la respectiva base libre o el respectivo ácido libre, ya que las sales otorgan mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, facilitando con ello la formulación en una forma de dosificación. Por consiguiente, la invención se refiere además a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula.

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

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

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

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

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

Pueden usarse otras sales que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxalatos, por ejemplo en el aislamiento de los compuestos de la invención, y se incluyen dentro del ámbito de esta invención.

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

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

la Fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

El experto apreciará además que los compuestos de la invención, incluyendo solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos." La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero se diferencian en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por lo tanto, los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos presentan típicamente espectros IR y patrones de difracción de rayos X de polvo diferentes, lo cual se puede utilizar para la identificación de los mismos. Los polimorfos también pueden presentar diferentes puntos de fusión, lo cual se puede usar para su identificación. El experto en la materia apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, empleados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión o disolvente pueden dar como resultado la producción de diferentes polimorfos. Además, en ciertas condiciones un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo.

Realizaciones representativas

En una realización:

A es fenilo;

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

n es 1 o 2;;

B es ciclohexilo;

R4 es hidrógeno;

Z es O;

Y es metilo;

R5 es hidrógeno; y

R6 es metilo.

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

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

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

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

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

- carboxamida;
- cis*-4-[[4-(4-cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexano carboxamida;
- 5 *cis*-4-[[4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)oxi]fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-[[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)oxi]fenil]metil]ciclohexano carboxamida;
- cis*-4-[[4-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)oxi]fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- 10 ácido 3-[4-(metilamino)-6-[[*cis*-4-[[[2-(trifluorometil)oxi]fenil]metil]amino]carbonil]ciclohexil]amino]-1,3,5-triazin-2-il]benzoico;
- ácido 3-[4-(metilamino)-6-[[*cis*-4-[[[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]ciclohexil]amino]-1,3,5-triazin-2-il]benzoico;
- 15 *cis*-4-[[4-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-[[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexano carboxamida;
- cis*-4-[[4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- 20 ácido 3-[4-(metilamino)-6-[[*cis*-4-[[[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]carbonil]ciclohexil]amino]-1,3,5-triazin-2-il]benzoico;
- cis*-4-[[4-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- 25 *cis*-4-[[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]ciclohexano carboxamida;
- cis*-4-[[4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- ácido 3-[4-[[*cis*-4-[[[2-cloro-4-cianofenil]metil]amino]carbonil]ciclohexil]amino]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]benzoico;
- 30 *cis*-*N*-[[2-cloro-4-cianofenil]metil]-4-[[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-[[4-(dimetilamino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-[[4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- N*-[[2,4-diclorofenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida;
- cis*-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- 35 *cis*-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)oxi]fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- cis*-*N*-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexano carboxamida;
- (*cis*)-*N*-[[2-cloro-4-(dimetilamino)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexano carboxamida;
- 40 (*cis*)-*N*-[[2-cloro-4-cianofenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida;
- (*cis*)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[3-(trifluorometil)-4-piridinil]metil]ciclohexano carboxamida;
- (*cis*)-3-[[4-(2-fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexano carboxamida;

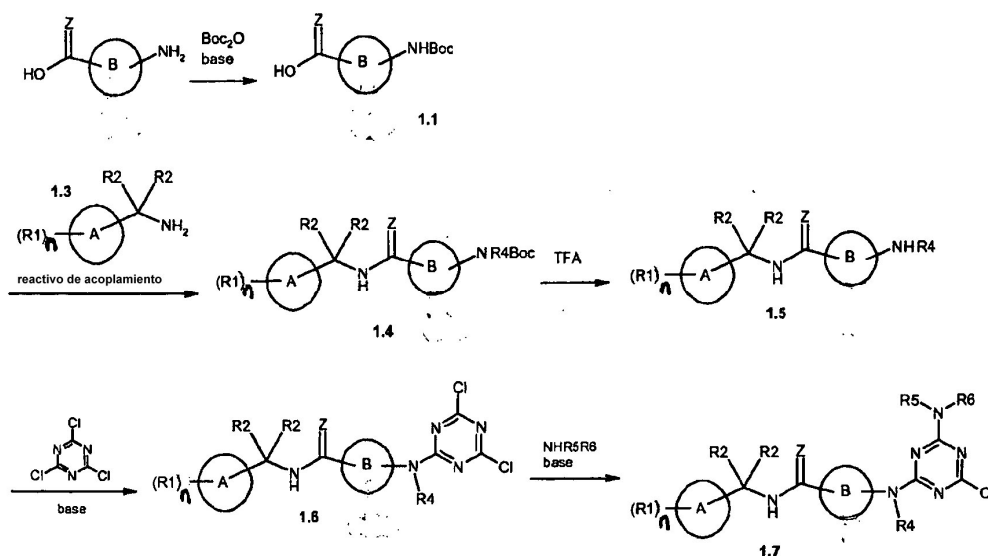
- (*cis*)-3-[[4-(4-fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexano carboxamida;
- (*cis*)-3-[[4-(4-cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexano carboxamida;
- 5 (*cis*)-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- cis*-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil]ciclohexanocarboxamida;
- cis-N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida
- cis-N*-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexano carboxamida;
- 10 *trans*-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- trans*-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil]ciclohexano carboxamida;
- trans*-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- trans*-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil]ciclohexanocarboxamida
- 15 *trans-N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida;
- trans-N*-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexano carboxamida;
- 3-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- 3-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil]ciclohexanocarboxamida;
- 20 *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida;
- N*-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida;
- cis-N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida;
- cis-N*-{4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexano carboxamida;
- 25 *cis*-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-{4-(4-morfolinil)-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil]ciclohexano carboxamida;
- (*cis*)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida;
- (*cis*)-*N*-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexano carboxamida; y
- 30 (*cis*)-*N*-[[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexano carboxamida.

Preparación de compuestos

- 35 Los compuestos de acuerdo con la fórmula I se preparan usando síntesis orgánica convencional. Las rutas sintéticas adecuadas se representan a continuación en los siguientes esquemas de reacción generales. Todos los grupos funcionales son como se definen en la Fórmula I a menos que se indique otra cosa. Los materiales de partida y reactivos que se representan más adelante en los esquemas de reacción generales están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.
- 40 El experto apreciará que si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los procedimientos sintéticos que aquí se han descrito, se puede proteger el sustituyente con un grupo protector adecuado, que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede eliminarse en un punto adecuado dentro de la secuencia de reacciones, para proporcionar un compuesto intermedio o compuesto objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados y procedimientos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes
- 45 mediante el uso de dichos grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica, y se

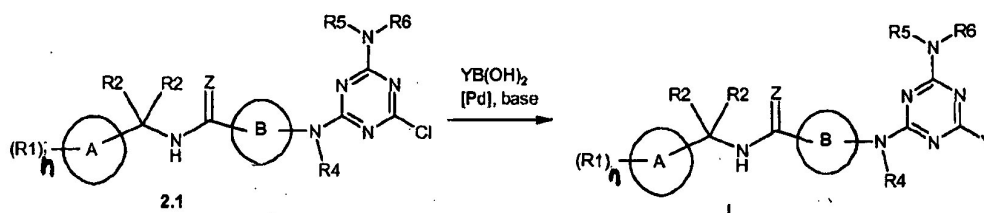
pueden encontrar ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª edición), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos se puede seleccionar específicamente un sustituyente para que sea reactivo en las condiciones de reacción empleadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que o bien es útil como un compuesto intermedio o bien es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

Esquema 1



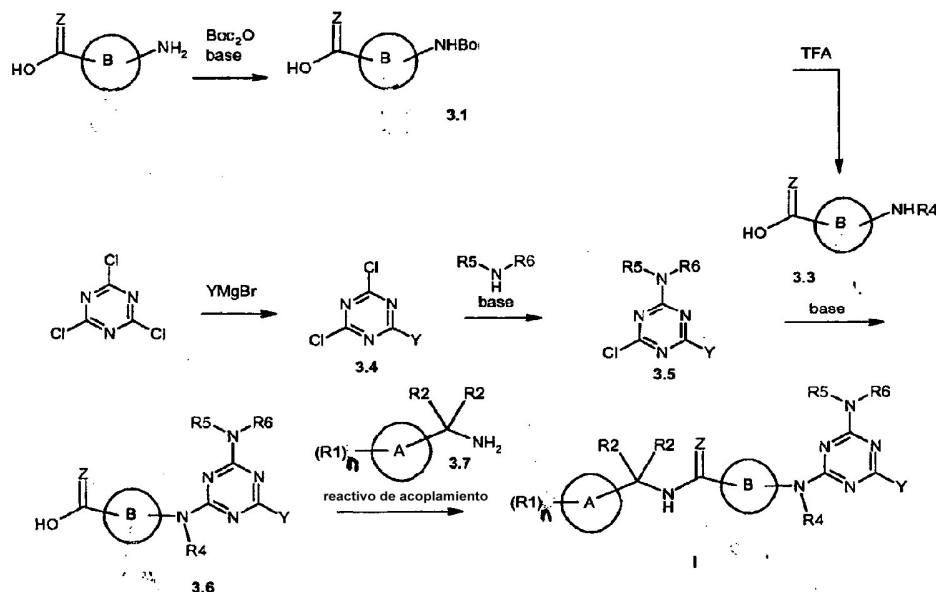
El Esquema 1 representa un esquema de reacción general para preparar el intermedio 1.7. El aminoácido protegido con Boc 1.1 puede obtenerse por tratamiento del aminoácido correspondiente (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica) con Boc_2O y una base (tal como NaOH) en un disolvente (tal como 1,4-dioxano y agua) a temperaturas comprendidas entre 0 y 50 °C. El intermedio de amida 1.4 puede prepararse por tratamiento de los intermediarios 1.1 con la amina 1.3 (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica) y un reactivo de acoplamiento de amida (tal como EDCI o BOP) en un disolvente (tal como DMF) a temperatura ambiente. La hidrólisis del grupo protector de boc del intermedio 1.4 puede conseguirse usando TFA para proporcionar el intermedio 1.5. El intermedio de di-clorotriazina 1.6 puede sintetizarse por tratamiento de cloruro cianúrico (disponible en el mercado) con 1 equivalente del intermedio 1.5 y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a 0 °C. La adición posterior de 1 equivalente de HNR_5R_6 (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica) y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas comprendidas entre 25 y 50 °C proporciona la mono-clorotriazina 1.7.

Esquema 2



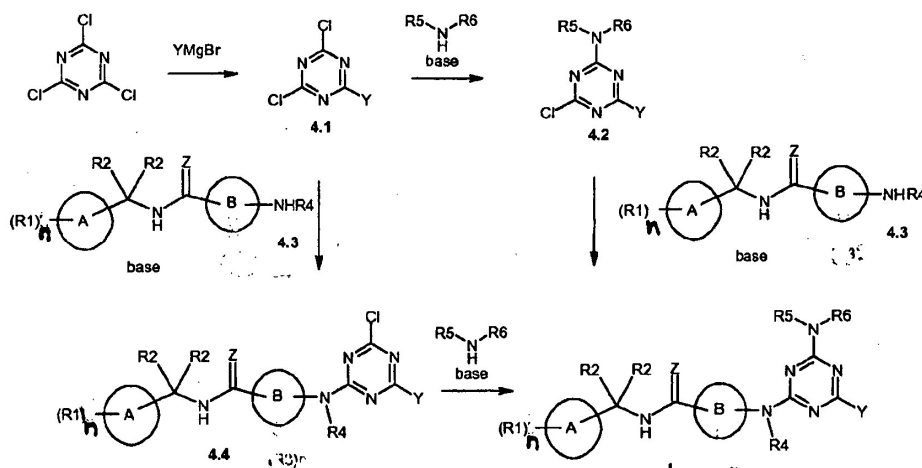
El Esquema 2 representa un esquema de reacción general para preparar determinados compuestos de acuerdo con la Fórmula I. La mono-clorotriazina 2.1 (representada anteriormente como intermedio 1.7) puede tratarse con YB(OH)_2 (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica), una fuente de paladio (tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$) y una base (tal como K_2CO_3) en un disolvente (tal como THF) a temperaturas comprendidas entre 80 y 170 °C (calentamiento térmico o por microondas) para proporcionar compuestos de acuerdo con la Fórmula I.

Esquema 3



El Esquema 3 representa un esquema de reacción general para preparar ciertos compuestos de acuerdo con la Fórmula I. El aminoácido protegido con Boc 3.1 puede obtenerse por tratamiento del aminoácido correspondiente (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica) con Boc_2O y una base (tal como NaOH) en un disolvente (tal como 1,4-dioxano y agua) a temperaturas comprendidas entre 0 y 50 °C. La hidrólisis posterior del grupo protector de boc del intermedio 3.1 puede conseguirse usando TFA, proporcionando el aminoácido 3.3. La 2,4-diclorotriazina 3.4 puede sintetizarse mediante la adición de 1 equivalente del reactivo de Grignard apropiado (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica) a cloruro cianúrico (disponible en el mercado) en un disolvente (tal como THF) a 0 °C. El intermedio 3.4 puede tratarse con 1 equivalente de HNR_5R_6 (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica) y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas comprendidas entre 25 y 50 °C. El intermedio 3.5 resultante puede hacerse reaccionar con un exceso del aminoácido 3.3 a temperatura elevada (de 60 a 90 °C) en un disolvente (tal como MeCN y agua) para producir el ácido carboxílico 3.6. El intermedio 3.6 puede tratarse con la amina 3.7 (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica) y un reactivo de acoplamiento (tal como EDCI o BOP) en un disolvente (tal como DMF) a temperatura ambiente para producir compuestos de acuerdo con la Fórmula I.

Esquema 4



El Esquema 4 representa un esquema de reacción general para preparar ciertos compuestos de acuerdo con la Fórmula I. La 2,4-diclorotriazina **4.1** puede sintetizarse mediante la adición de 1 equivalente del reactivo de Grignard apropiado (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica) a cloruro cianúrico (disponible en el mercado) a 0 °C en un disolvente (tal como THF). Los intermedios **4.1** pueden tratarse con 1 equivalente de la amida **4.3** (representada anteriormente como intermedio **1.5**) y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperaturas comprendidas entre 25 y 50 °C para producir la mono-clorotriazina **4.4**. El intermedio **4.4** puede tratarse con un exceso de HNR5R6 (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica) y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente (tal como MeCN y agua) a temperatura elevada (de 60 a 80 °C) para proporcionar compuestos de acuerdo con la Fórmula I.

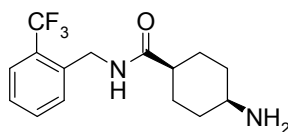
Como alternativa, el intermedio **4.1** puede tratarse con 1 equivalente de HNR5R6 (disponible en el mercado o preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica) y una base (tal como NaOH o base de Hünig) en un disolvente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

Ejemplos

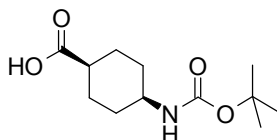
Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el ámbito de la invención, sino proporcionar una orientación para que el experto en la materia prepare y use los compuestos, las composiciones y los procedimientos de la invención.

Intermedio 1

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

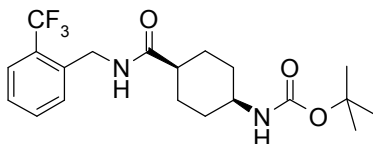


Etapla 1: ácido cis-4-([1,1-dimetiletil]oxi)carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico



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

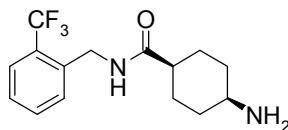
Etapla 2: {cis-4-([2-(trifluorometil)fenil]metil)amino)carbonil}ciclohexil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de ácido cis-4-([1,1-dimetiletil]oxi)carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (3,0 g, 12 mmol, 1,0 equiv.) y 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina (1,9 ml, 14 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (82 ml) a temperatura ambiente se añadió DMAP (301 mg, 2,47 mmol, 0,2 equiv.). Se añadieron EDC (2,95 g, 15,4 mmol, 1,25 equiv.) y diisopropiletilamina (DIEA, 2,7 ml, 15 mmol, 1,25 equiv.). La agitación se continuó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Los extractos de CH₂Cl₂ se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión

reducida proporcionando el compuesto del título. EM (ES⁺): m/e 400,8 [M + Na]⁺.

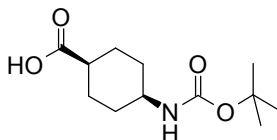
Etapas 3: *cis*-4-amino-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



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

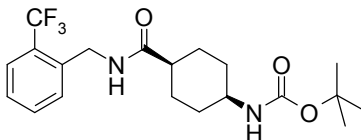
Como alternativa, el Intermedio 1 puede sintetizarse usando el siguiente procedimiento:

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



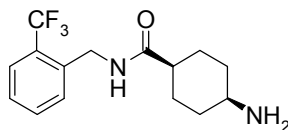
- 15 Un matraz de fondo redondo de 250 ml cargado con argón se equipó con una barra de agitación magnética. Al matraz se añadieron ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico (9,27 g, 64,7 mmol), isopropanol (83 ml) y NaOH 1 N (70,6 ml, 70,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de que se disolviera todo el sólido, se añadió dicarbonato de bis(terc-butilo) (15,54 g, 71,2 mmol) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla bruta se lavó con hexanos (3 x 100 ml). Después, a la capa acuosa se añadieron 100 ml de HCl 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 12,85 g de ácido *cis*-4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico (82 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

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



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

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

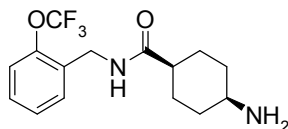


- 35 Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con {*cis*-4-[[[2(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]ciclohexil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (24,88 g, 62,1 mmol) y diclorometano (100 ml). Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (100 ml) y la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

se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 18,3 g del compuesto del título (98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ES) m/e 301 [M+H]⁺.

Intermedio 2

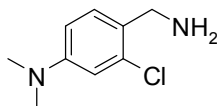
- 5 cis-4-amino-N-({2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida



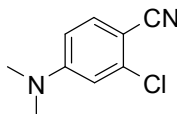
El intermedio 2 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Intermedio 1 usando 2-[(trifluorometil)oxi]benzoilamina en vez de 2-(trifluorometil)benzoilamina. EM (ES+): [M + H]⁺.

Intermedio 4

- 10 [4-(aminometil)-3-clorofenil]dimetilamina

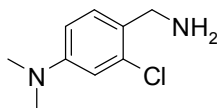


Etapla 1: 2-cloro-4-(dimetilamino)benzonitrilo



- 15 Una mezcla de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (1 g, 6,55 mmol), yodometano (7,44 g, 52,4 mmol) y carbonato de cesio (4,27 g, 13,11 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 100 °C en un tubo sellado. Después de agitar durante una noche, a la mezcla se añadió agua (15 ml) y después EtOAc (25 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evacuaron. La cromatografía en columna (EtOAc/Hexanos = 0-40 %) produjo el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,76 g, 64 %). EM (ES+): m/e 180,8 [M+H]⁺

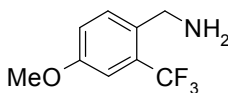
- 20 Etapla 2: [4-(aminometil)-3-clorofenil]dimetilamina



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

Intermedio 5

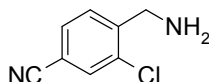
- [4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]amina



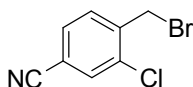
- 5 A una mezcla de 4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)benzaldehído (14 g, 65 mmol, 1,0 equiv.), NH_3 acuoso (al 25-28 %, 370 ml, 5,20 mol, 80 equiv.) y MeOH (300 ml) se añadió Ni Raney (3,8 g, 65 mmol, 1,0 equiv.). El matraz se equipó con un globo de hidrógeno y la mezcla se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una torta de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC proporcionando 9 g (64 %) del compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. EM (ES+): m/e 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7,6 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,8 (s, 3H)

Intermedio 6

4-(aminometil)-3-clorobenzonitrilo

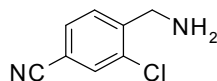


- 10 Etapla 1: 4-(bromometil)-3-clorobenzonitrilo



- 15 Una mezcla de 3-cloro-4-metilbenzonitrilo (7,5 g, 50 mmol, 1,0 equiv.), N-bromosuccinimida (9,14 g, 52 mmol, 1,1 equiv.) y azobisisobutironitrilo (AIBN, 0,82 g, 5 mmol, 0,1 equiv.) en tetracloruro de carbono se calentó a la temperatura de reflujo durante 25 h. Se añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron con MgSO_4 y se evaporaron proporcionando 11,3 g del compuesto del título. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación.

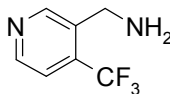
Etapla 2: 4-(aminometil)-3-clorobenzonitrilo



- 20 A una mezcla de 4-(bromometil)-3-clorobenzonitrilo (11 g, 49 mmol, 1,0 equiv.) y NH_3 6 M en metanol (200 ml) se agitó a 18 °C durante 17 h. Se añadió HCl acuoso (1 M, 200 ml) y la capa de agua se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH 9-10 con NaOH 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice proporcionando 2,71 g del compuesto del título. EM (ES+): m/e 167,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermedio 7

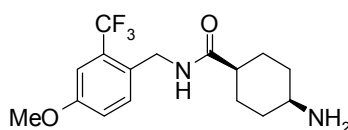
- 25 {[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}amina



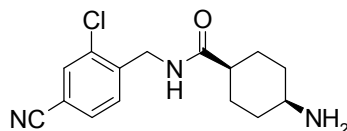
- 30 A una mezcla de 4-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo (9,5 g, 55 mmol, 1,0 equiv.) y NH_3 5 M en metanol (600 ml, 3,0 mol, 54 equiv.) se añadió Ni Raney (3,0 g, 52 mmol, 0,95 equiv.). El matraz se equipó con un globo de hidrógeno y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC proporcionando 10,5 g (47 %) del compuesto del título en forma de la sal bis-trifluoroacetato. EM (ES+): m/e 177,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermedio 9

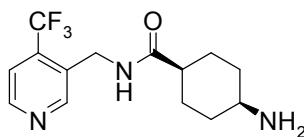
cis-4-amino-N-[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



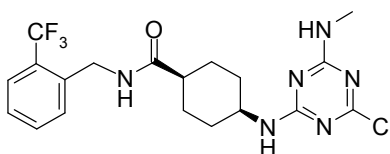
- 35 El Intermedio 9 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Intermedio 1 usando 1-[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de 2-(trifluorometil)benzoiamina. EM (ES+): m/e

331,0 [M+H]⁺**Compuesto Intermedio 10**cis-4-amino-N-([4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil)ciclohexanocarboxamida

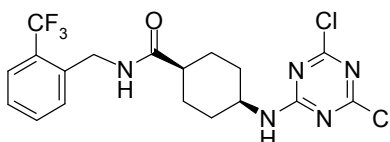
- 5 El Intermedio 10 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Intermedio 1 usando 4-(aminometil)-3-clorobenzonitrilo en vez de 2-(trifluorometil)benzoilamina. EM (ES+): m/e 292,0 [M+H]⁺

Intermedio 11cis-4-amino-N-([4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil)ciclohexanocarboxamida

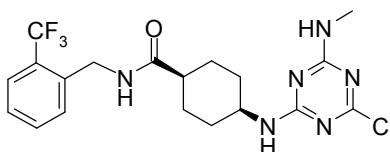
- 10 El Intermedio 11 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Intermedio 1 usando 1-[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metanamina en vez de 2-(trifluorometil)benzoilamina. EM (ES+): 302,0 [M+H]⁺.

Intermedio 12cis-4-([4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-([2-(trifluorometil)fenil]metil)ciclohexanocarboxamida

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



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

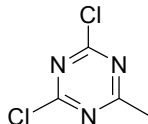
Etapla 2: cis-4-([4-([2-([fenilmetil]tio)etil]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-([2-(trifluorometil)fenil]metil) ciclohexano carboxamida

- 25 A la mezcla de reacción bruta obtenida en la Etapa 1 se añadió gota a gota una solución premezclada de diisopropiletilamina (DIEA, 0,872 ml, 4,98 mmol, 3 equiv.) y metilamina (0,830 ml, 1,66 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (3 ml). La mezcla se agitó durante 3 h. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida, produciendo 695 mg (94 %) del compuesto del título. Una porción de este material se purificó mediante purificación por HPLC de fase

inversa y el resto se usó sin purificación. EM (ES+): m/e 443,9 [M+H]⁺

Intermedio 13

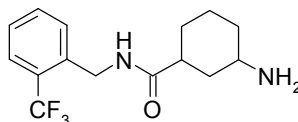
2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina



- 5 A una solución de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (20 g, 108 mmol, 1,0 equiv.) en THF (8 ml) a -10 °C se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (45 ml, 135 mmol, 1,25 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en hielo-agua y se agitó durante una hora más. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 14 g del compuesto del título. El producto bruto se llevó a continuación a la siguiente etapa. EM (ES+): m/e 186,1 [M + Na]⁺.

Intermedio 15

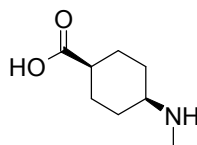
3-amino-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



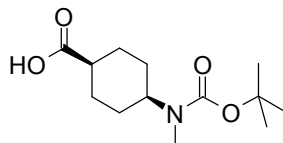
- 15 El Intermedio 15 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Ejemplo 28 (Etapa 2) usando 2-(trifluorometil)benzoilamina en vez de 2,4-diclorobenzoilamina. EM (ES+): m/e 301,1 [M+H]⁺

Intermedio 16

ácido *cis*-4-(metilamino)ciclohexanocarboxílico

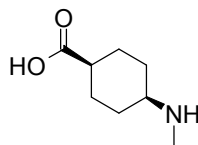


Etapas 1: ácido *cis*-4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil](metil)amino] ciclohexanocarboxílico



- 20
- 25 A una suspensión de NaH (1,0 g, 41 mmol, 2,5 equiv.) en DMF (30 ml) a -10 °C se añadió ácido *cis*-4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico (4,0 g, 16 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió de nuevo a -10 °C y se añadió gota a gota MeI (25 g, 260 mmol, 16 equiv.). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo y después se añadió NaOH (1,5 g) para hidrolizar cualquier éster metílico indeseado que se hubiera formado. Esta solución se agitó durante 4 horas más. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y se concentró a presión reducida para retirar la DMF. El residuo resultante se diluyó con agua y el pH se ajustó a ~3-4. El producto deseado precipitó en forma de un sólido de color blanco que se recogió por filtración (2,5 g).

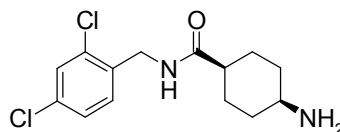
Etapas 3: ácido *cis*-4-(metilamino)ciclohexanocarboxílico



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

5 Intermedio 17

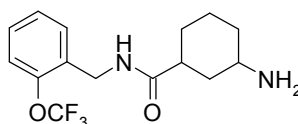
cis-4-amino-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]ciclohexanocarboxamida



El Intermedio 17 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en la síntesis del Intermedio 1 usando [(2,4-diclorofenil)metil]amina en vez de 2-(trifluorometil)benzoilamina. EM (ES+): m/e 303,0 [M+H]⁺

10 Intermedio 18

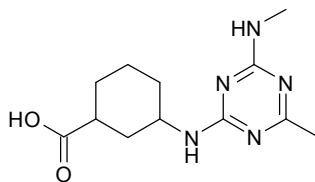
3-amino-*N*-[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



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

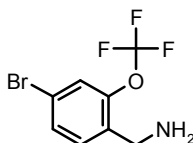
15 Intermedio 19

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

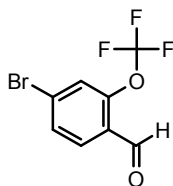


A una mezcla de 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (2,291 g, 13,97 mmol) y metilamina (6,98 ml, 13,97 mmol) se añadió gota a gota NaOH 1 N con el fin de mantener un pH de 10. La reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió en una porción ácido 3 aminociclohexano-carboxílico (2,0 g, 13,97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

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

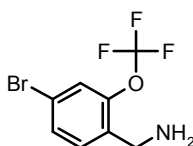


Etapas 1: 4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]benzaldehído:



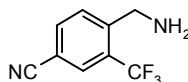
5 Se disolvió 5-bromo-2-yodofenil-trifluorometiléter (500 mg, 1,37 mmol) en 10 ml de THF anhidro y se enfrió a -70 °C. Después, se añadió gota a gota n-butil-litio (0,55 ml de una solución 2,5 M, 1,37 mmol) durante el transcurso de 30 minutos. Se añadió DMF (0,19 ml, 2,74 mmol) y la reacción se agitó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

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

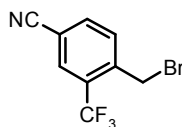


10 Se disolvió 4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]benzaldehído (3 g, 11,2 mmol) en 100 ml de una solución 5 M de amoniaco en metanol y se agitó durante una noche, después de lo cual la mezcla de reacción se trató con borohidruro de sodio (858 mg, 22,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro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

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

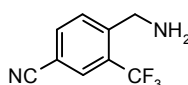


20 Etapa 1: 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo



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

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

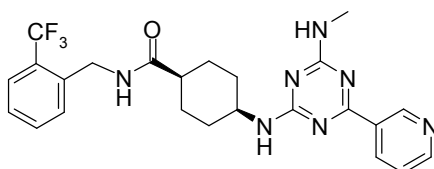


35 Se disolvió 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (14 g) en 500 ml de una solución de amoniaco 5 M en metanol y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío proporcionando un sólido de color amarillo que se disolvió en HCl 1 M y se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Después, la capa acuosa se ajustó a un pH de 9 – 10 con NaOH 1 M y se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). Esto proporcionó 4-

(aminometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (4,7 g, 23 mmol, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (ES) m/e 201 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8,2 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 3,9 (s, 2H)

Ejemplo 1

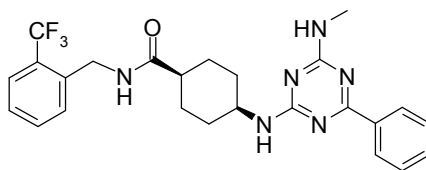
cis-4-[[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



Un vial para microondas se cargó con PdCl₂(dppf)₂ (27,7 mg, 0,0339 mmol, 0,2 equiv.) y ácido 3-piridinilborónico (52,0 mg, 0,423 mmol, 2,5 equiv.). Se añadió una solución premezclada de THF (2,1 ml) y el Intermedio 13 (75 mg, 0,17 mmol, 1,0 equiv.), seguido de carbonato de potasio acuoso 0,6 M (2,8 ml, 1,7 mmol, 10 equiv.). La reacción se calentó con un reactor de microondas durante 20 min a 150 °C. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (5 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando 7,2 mg (8,8 %) del compuesto del título. EM (ES⁺): m/e 486,1 [M+H]⁺

Ejemplo 2

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

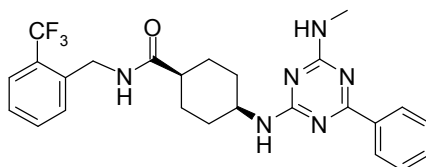


Un vial para microondas se cargó con acetato de paladio (II) (0,38 mg, 0,0017 mmol, 0,01 equiv.), triciclohexilfosfina (0,95 mg, 0,0034 mmol, 0,02 equiv.) y ácido fenil borónico (30,9 mg, 0,253 mmol, 1,5 equiv.). Se añadió una solución de 1,4-dioxano (0,86 ml) y el Intermedio 1 (75 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.),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

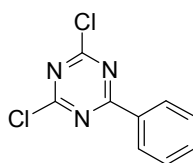
Como alternativa, el Ejemplo 2 puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Ejemplo 2

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



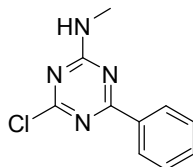
Etapas 1: 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina



Se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (97,6 ml de una solución 1,0 M en THF, 97,6 mmol, 1,0 equiv.) a

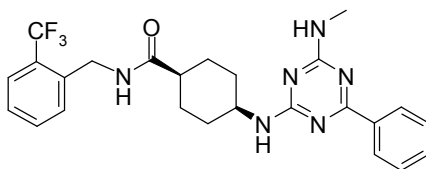
una solución en THF (8 ml) de cloruro cianúrico (18,0 g, 97,6 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en hielo y se agitó durante 30 min. El producto se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro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

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



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

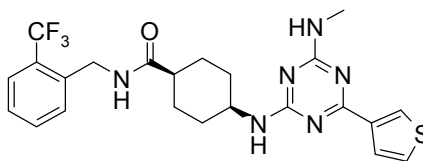
Etapas 3: *cis*-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



A una mezcla del Intermedio 1 (2,04 g, 6,80 mmol) y diisopropiletilamina (3,55 ml, 20,4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió 4-cloro-N-metil-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (1,5 g, 6,8 mmol). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMF, se acidificó con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa (Phenomenex, 90 ml/min, MeCN al 20 % - 85 %/agua con TFA al 0,1 %, 20 min, detección UV a 214 nm) proporcionando el compuesto del título (2,05 g, pureza de 99,7 %, rendimiento de 50,2 %) en forma de la sal TFA. EM (ES⁺): m/e 485,1 [M+H]⁺. Las fracciones de HPLC impuras se combinaron y se purificaron de nuevo por HPLC para obtener más cantidad de producto (0,6 g, pureza >99 %, rendimiento de 14,8 %). EM (ES⁺): m/e 485,1 [M+H]⁺

Ejemplo 3

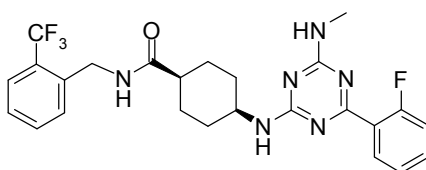
cis-4-[[4-(metilamino)-6-(3-tienil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



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

Ejemplo 5

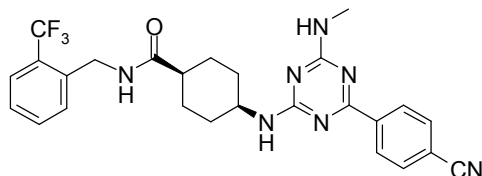
cis-4-[[4-(2-fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 5 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando ácido 2-fluorofenilborónico en vez de ácido fenilborónico. EM (ES+): m/e 503,0 [M+H]⁺

Ejemplo 6

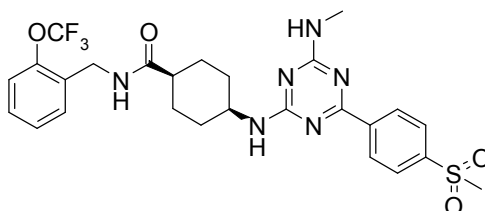
cis-4-([4-(4-cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-([2-(trifluorometil)fenil]metil)ciclohexanocarboxamida



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

Ejemplo 7:

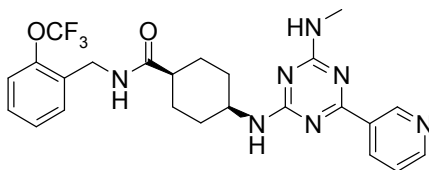
cis-4-([4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-([2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)ciclohexanocarboxamida



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

Ejemplo 8:

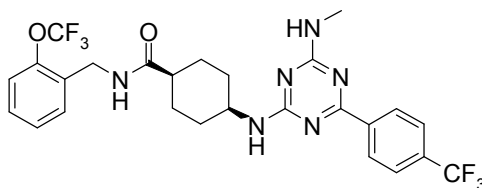
cis-4-([4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-([2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)ciclohexanocarboxamida



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

Ejemplo 9:

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

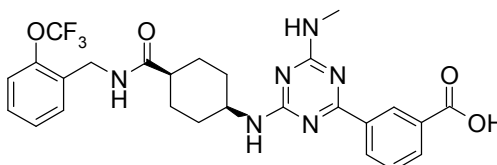


El Ejemplo 9 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 2 en vez del Intermedio 1 y ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico en vez de ácido fenilborónico. EM (ES+):

m/e 569,0 [M+H]⁺

Ejemplo 10

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

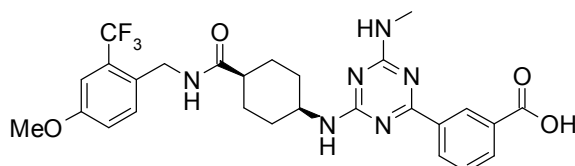


5

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

Ejemplo 11:

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

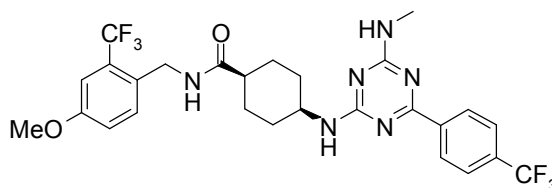


15

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

Ejemplo 12

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

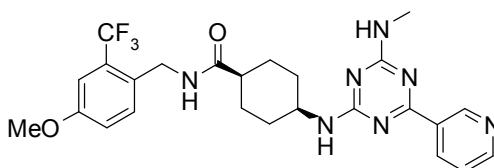


20

El Ejemplo 12 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 9 en vez del Intermedio 1 y ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico en vez de ácido fenilborónico. EM (ES⁺): m/e 583,0 [M+H]⁺

Ejemplo 13:

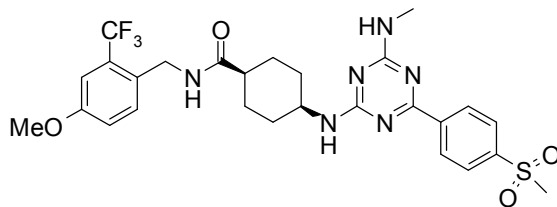
25 *cis*-4-[(4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil] metil]ciclo hexano carboxamida



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

Ejemplo 14:

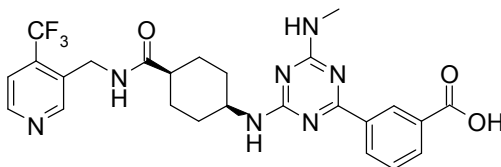
cis-4-({4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-N-{[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



- 5 El Ejemplo 12 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 9 en vez del Intermedio 1 y ácido [4-(metilsulfonyl)fenil]borónico en vez de ácido fenilborónico. EM (ES+): m/e 593,0 [M+H]⁺

Ejemplo 15:

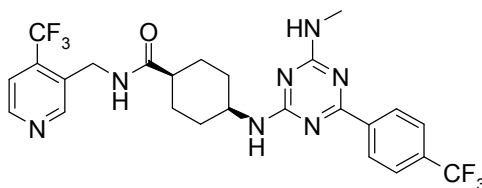
- 10 ácido 3-[4-(metilamino)-6-({cis-4-([4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil)amino)carbonil]ciclohexil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]benzoico



El Ejemplo 15 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 11 en vez del Intermedio 1 y ácido 3-(dihidroxiboranil)benzoico en vez de ácido fenilborónico. EM (ES+): m/e 530,1 [M+H]⁺

- 15 **Ejemplo 16:**

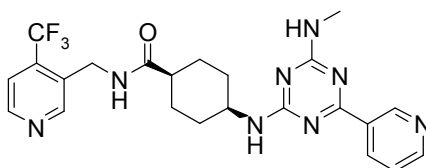
cis-4-({4-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-N-{[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida



- 20 El Ejemplo 16 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 11 en vez del Intermedio 1 y ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico en vez de ácido fenilborónico. EM (ES+): m/e 534,0 [M+H]⁺

Ejemplo 17

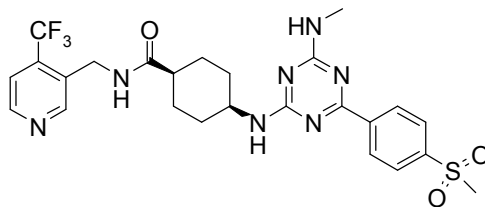
cis-4-([4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-N-{[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}ciclohexanocarboxamida



- 25 El Ejemplo 13 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 1 usando el Intermedio 11 en vez del Intermedio 1. EM (ES+): m/e 487,0 [M+H]⁺

Ejemplo 18

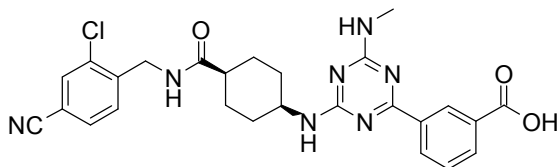
cis-4-({4-(metilamino)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-N-{[4-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}ciclohexano carboxamida



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

Ejemplo 19

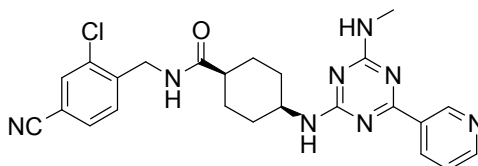
- 10 Ácido 3-[4-{[cis-4-({(2-cloro-4-cianofenil)metil}amino)carbonil]ciclohexil}amino]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]benzoico



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

- 15 **Ejemplo 20:**

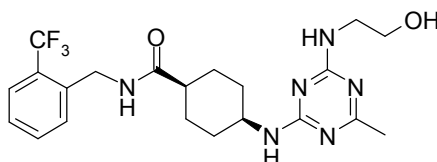
cis-N-[(2-cloro-4-cianofenil)metil]-4-{[4-(metilamino)-6-(3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



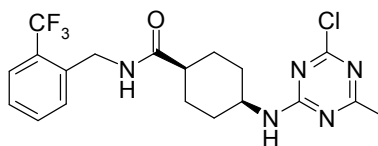
El Ejemplo 20 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 1 usando el Intermedio 10 en vez del Intermedio 1. EM (ES+): m/e 477,0 [M+H]⁺

- 20 **Ejemplo 21** (no es parte de la invención)

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

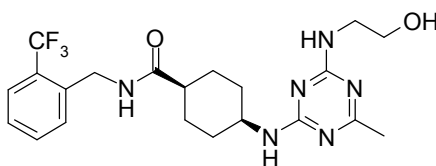


Etapas 1: cis-4-[(4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino]-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



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

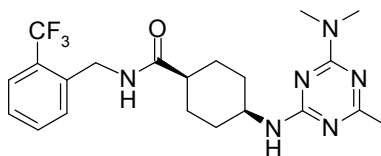
Etap 2: *cis*-4-([4-[(2-hidroxietil)amino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexano carboxamida



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

Ejemplo 25:

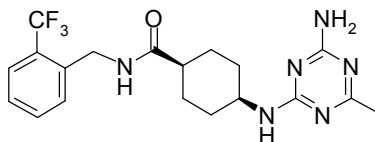
cis-4-([4-(dimetilamino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



- 20 El Ejemplo 25 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 21 usando dimetilamina en vez de 2-aminoetanol en la Etapa 2. EM (ES⁺): m/e 437,3 [M+H]⁺

Ejemplo 27

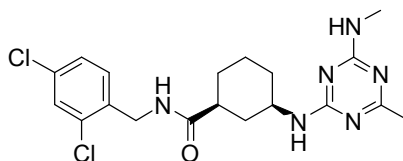
cis-4-([4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il]amino)-*N*-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



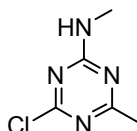
- 25 El Ejemplo 27 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 21 usando amoniaco en vez de 2-aminoetanol en la etapa 2. EM (ES⁺): m/e 409,3 [M+H]⁺

Ejemplo 28

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

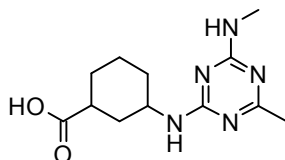


Etapas 1: 4-cloro-N-6-dimetil-1,3,5-triazin-2-amina



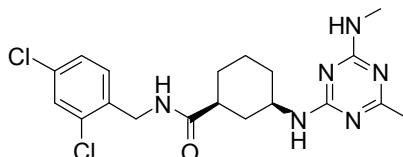
- 5 A una solución del Intermedio 13 (500 mg, 3,07 mmol) en CH₃CN/H₂O (15 ml) se añadió una solución de metilamina al 25-30 % (300 µl, 3,07 mmol) en agua. La mezcla se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a 9-10 con NaOH 1 M. El pH se mantuvo a 9-10 durante 0,5 h. El progreso de la reacción se controló por CLEM y la mezcla se usó en la siguiente etapa sin tratamiento.

Etapas 2: ácido 3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxílico



- 10 A una mezcla de 4-cloro-N-6-dimetil-1,3,5-triazin-2-amina (485 mg, 3,07 mmol) se añadió ácido 3-aminociclohexanocarboxílico (527 mg, 3,68 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a ta. El pH se mantuvo entre 9 y 10 durante 3 h. La mezcla se concentró y el producto se purificó por HPLC proporcionando 0,6 g (2,26 mmol, rendimiento de 74 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. EM (ES⁺): m/e 266,2 [M+H]⁺

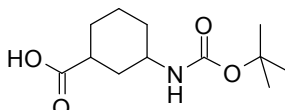
Etapas 3: cis-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



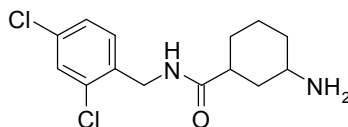
- 15 A una solución de ácido 3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0,377 mmol) se añadieron [(2,4-diclorofenil)metil]amina (82 mg, 0,47 mmol), DMAP (10 mg, 0,08 mmol) y EDCI (108 mg, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC proporcionando 55 mg (0,13 mmol, rendimiento de 35 %) del material deseado en forma de un solo diastereómero racémico principal. EM (ES⁺): m/e 423,0 [M+H]⁺

Como alternativa, el Ejemplo 28 puede prepararse por el siguiente procedimiento:

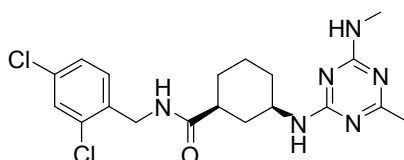
Etapas 1: ácido 3-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino]ciclohexanocarboxílico



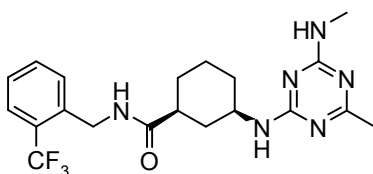
- 25 A una suspensión de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico (10 g, 69,8 mmol) en 1,4-dioxano (100,0 ml) se añadió NaOH 1 N (41,9 ml, 105 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se convirtió en una solución transparente y a la reacción se añadió dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (21,08 ml, 91 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos resultantes se filtraron al vacío y después se disolvieron de nuevo en agua (150 ml). El material acuoso se hizo ácido (pH 4) con HCl 3 N y después se extrajo (2 x 100 ml) con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evacuaron proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (17,0 g, 100 %).

Etapla 2: 3-amino-N-[(2,4-diclorofenil)metil]ciclohexanocarboxamida

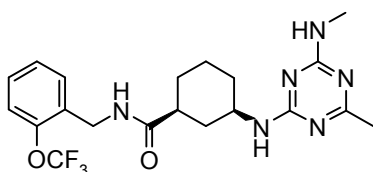
A una solución de ácido 3-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (10,0 g, 41,1 mmol) en DMF (200 ml) se añadió DIEA (10,77 ml, 61,7 mmol), seguido de 2,4-diclorobenzoilamina (5,53 ml, 41,1 mmol) y BOP (18,18 g, 41,1 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la reacción se añadió NaHCO₃ saturado (300 ml), lo que produjo la formación de un precipitado de color blanco después de 10 minutos. El precipitado se filtró al vacío, se lavó con agua y se secó. Los sólidos se suspendieron en DCM (50 ml) y se trataron con TFA (10 ml). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se enfrió a 0 °C, se basificó con NaOH 6 N a pH 10 y después se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se evacuaron proporcionando el Intermedio 14 (6,2 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ES⁺): m/e 301,0 [M]⁺.

Etapla 3: *cis*-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida

A una mezcla de 3-amino-N-[(2,4-diclorofenil)metil]ciclohexanocarboxamida (5,00 g, 16,60 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (207 ml) se añadió el Intermedio 13 (2,72 g, 16,60 mmol). Después, se añadió gota a gota DIEA (3,62 ml, 20,75 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que el análisis por CLEM mostró el intermedio deseado. Después, a la reacción se añadió metilamina (41,5 ml, 83 mmol), se calentó a 45 °C y se agitó durante una noche. El análisis por CLEM mostró la conversión en el producto deseado. La reacción se evacuó y después se granuló en acetonitrilo (100 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron proporcionando la base libre en forma de un sólido de color blanco. Los sólidos se disolvieron en DMSO y TFA y se sometieron a purificación por HPLC de fase inversa proporcionando el compuesto del título (2,0 g, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. Se determinó que la estereoquímica relativa del isómero principal era *cis* por RMN de 2D. EM (ES⁺): m/e 423,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 29*cis*-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida

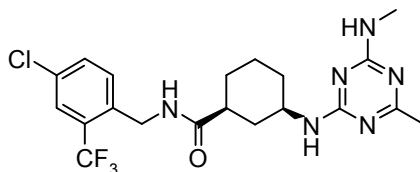
El Ejemplo 29 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. EM (ES⁺): m/e 423,1 [M+H]⁺.

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

El Ejemplo 30 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando 1-[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. EM (ES⁺): m/e 439,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

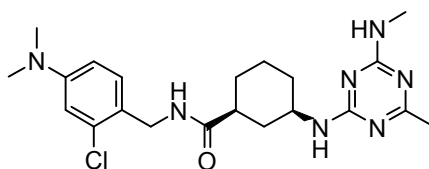
cis-N-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



5 El Ejemplo 31 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. EM (ES+): m/e 457,3 [M+H]⁺

Ejemplo 33

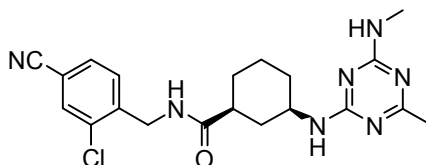
(cis)-N-{[2-cloro-4-(dimetilamino)fenil]metil}-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexano carboxamida



10 El Ejemplo 33 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando el Intermedio 4 en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. EM (ES+): m/e 432,0 [M+H]⁺

Ejemplo 34

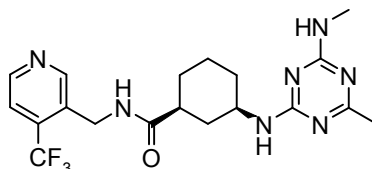
(cis)-N-{[2-cloro-4-cianofenil]metil}-3-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



15 El Ejemplo 34 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando el Intermedio 6 en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. EM (ES+): m/e 366,0 [M+H]⁺

Ejemplo 36

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

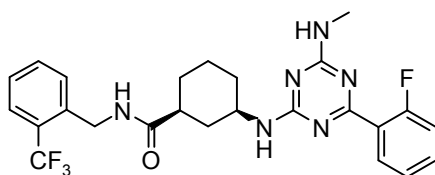


20 El Ejemplo 36 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando el Intermedio 7 en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. EM (ES+): m/e 424,0 [M+H]⁺

Ejemplo 37:

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

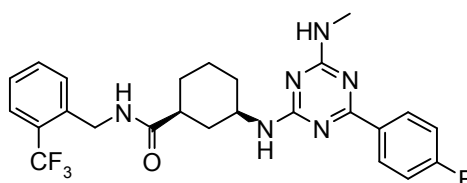
25



El Ejemplo 37 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 15 en vez del Intermedio 1 y ácido 2-fluorofenilborónico en vez de ácido fenilborónico. EM (ES+): m/e 503,0 [M+H]⁺

5 Ejemplo 38

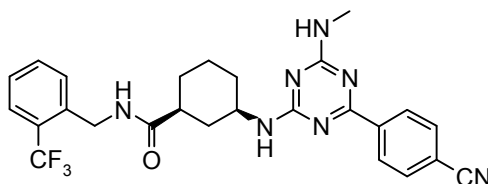
(cis)-3-[[4-(4-fluorofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexano carboxamida



10 El Ejemplo 38 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 15 en vez del Intermedio 1 y ácido 4-fluorofenilborónico en vez de ácido fenilborónico. EM (ES+): m/e 503,0 [M+H]⁺

Ejemplo 39:

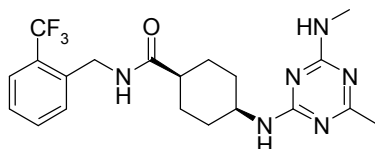
(cis)-3-[[4-(4-cianofenil)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexano carboxamida



15 El Ejemplo 39 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 2 usando el Intermedio 15 en vez del Intermedio 1 y ácido 4-cianofenilborónico en vez de ácido fenilborónico. EM (ES+): m/e 510,0 [M+H]⁺

Ejemplo 40

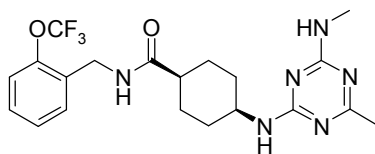
20 (cis)-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 40 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido c/s-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. EM (ES+): m/e 423,1 [M+H]⁺

25 Ejemplo 41

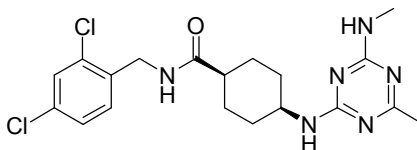
cis-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-([2-(trifluorometil)oxi]fenil)metil]ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 41 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. EM (ES⁺): m/e 439,1 [M+H]⁺

Ejemplo 42

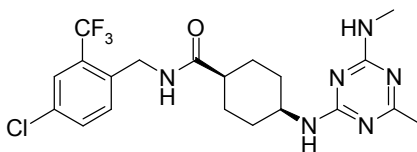
cis-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 42 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2. EM (ES⁺): m/e 423,0 [M+H]⁺

Ejemplo 43

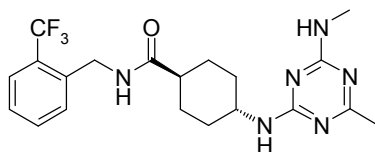
cis-N-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 43 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. EM (ES⁺): m/e 457,3 [M+H]⁺

Ejemplo 45

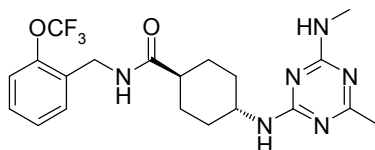
trans-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 44 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. EM (ES⁺): m/e 423,1 [M+H]⁺

Ejemplo 46

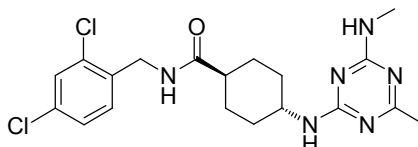
trans-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)oxi]fenil}metil}ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 46 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. EM (ES+): m/e 439,1 [M+H]⁺

5 Ejemplo 47

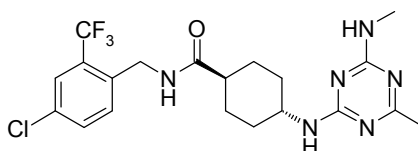
trans-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxamida



10 El Ejemplo 47 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 28 usando ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2. EM (ES+): m/e 423,0 [M+H]⁺

Ejemplo 48

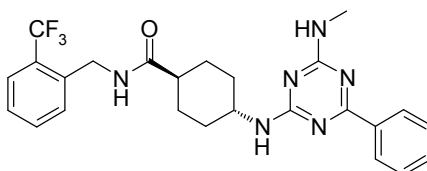
trans-N-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-4-{[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexano carboxamida



15 El Ejemplo 48 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 12 usando ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 2 y 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de [(2,4-diclorofenil)metil]amina en la Etapa 3. EM (ES+): m/e 457,3 [M+H]⁺

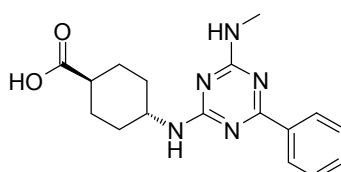
Ejemplo 53

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



20

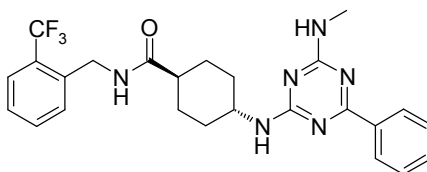
Etapa 1: ácido *trans*-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}ciclohexanocarboxílico



25

A una mezcla de 4-cloro-N-metil-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (1,0 g, 4,5 mmol) en CH₃CN:H₂O (1:1, 5 ml) se añadió ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico (973 mg, 6,80 mmol). La solución se trató con NaOH 1 N para mantener un pH de 9-10 y se agitó a 80 °C durante 36 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y se filtró proporcionando el producto bruto, que se purificó por HPLC proporcionando 300 mg (rendimiento de 20 %) del producto deseado. EM (ES+): m/e 328,2 [M+H]⁺

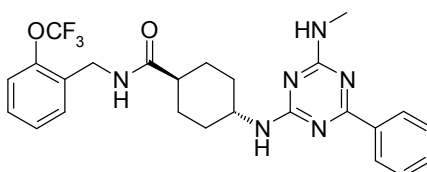
Etapa 2: *trans*-4-{[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino}-N-{[2-(trifluorometil)fenil]metil} ciclohexano carboxamida



- 5 A una solución de ácido *trans*-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxílico (40 mg, 0,12 mmol) se añadieron 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina (22 mg, 0,12 mmol), EDCI (24 mg, 0,12 mmol), HOBT (17 mg, 0,12 mmol) y *N*-metilmorfolina (13 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC proporcionando 20 mg (rendimiento de 34 %) del material deseado. EM (ES⁺): m/e 485,3 [M+H]⁺

Ejemplo 54

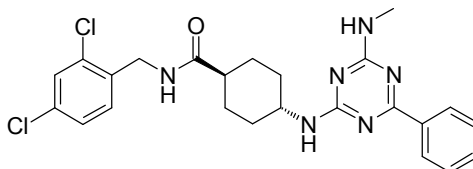
trans-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-((2-[(trifluorometil)oxi]fenil)metil)ciclohexanocarboxamida



- 10 El Ejemplo 54 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando 1-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metanamina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. EM (ES⁺): m/e 501,1 [M+H]⁺

Ejemplo 55

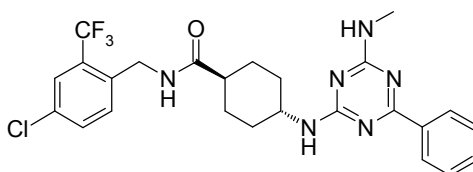
trans-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



- 15 El Ejemplo 55 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando [(2,4-diclorofenil)metil]amina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. EM (ES⁺): m/e 485,2 [M+H]⁺

Ejemplo 56

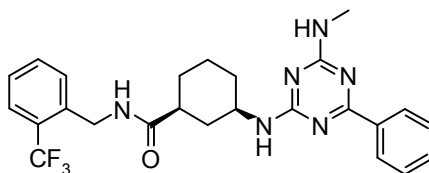
- 20 *trans*-*N*-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



- 25 El Ejemplo 56 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. EM (ES⁺): m/e 519,3 [M+H]⁺

Ejemplo 61

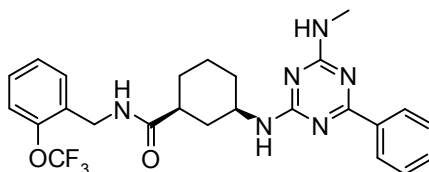
3-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 61 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1. EM (ES+): m/e 485,3 [M+H]⁺

5 Ejemplo 62

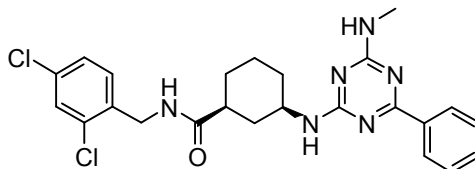
3-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-([2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)ciclohexanocarboxamida



10 El Ejemplo 62 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1 y 1-[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metanamina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. EM (ES+): m/e 501,1 [M+H]⁺

Ejemplo 63:

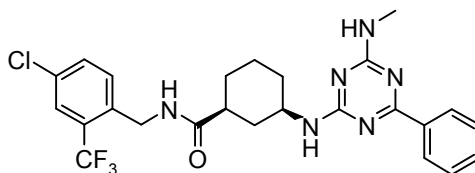
N-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



15 El Ejemplo 63 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1 y [(2,4-diclorofenil)metil]amina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. EM (ES+): m/e 485,2 [M+H]⁺

Ejemplo 64:

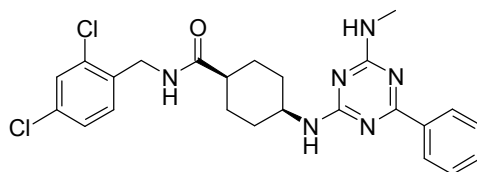
N-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



20 El Ejemplo 64 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1 y 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. EM (ES+): m/e 519,3 [M+H]⁺

25 Ejemplo 65

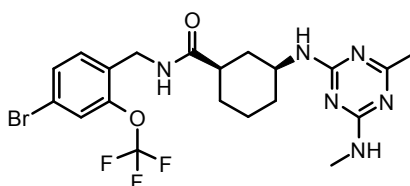
cis-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



El Ejemplo 65 se preparó usando el procedimiento general descrito anteriormente en el Ejemplo 53 usando ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico en vez de ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico en la Etapa 1 y [(2,4-diclorofenil)metil]amina en vez de 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la Etapa 2. EM (ES⁺): m/e 485,0 [M+H]⁺

5 Ejemplo 67:

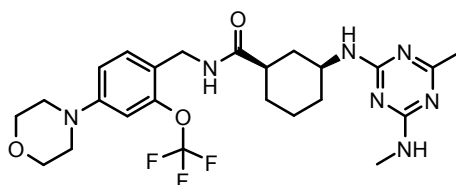
cis-N-({4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexano carboxamida



Una mezcla de ({4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)amina (0,4 g, 1,041 mmol), ácido 3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxílico (0,276 g, 1,041 mmol), hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (reactivo de BOP, 0,507 g, 1,146 mmol) y diisopropiletilamina (0,364 ml, 2,083 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se trató con agua, lo que provocó la formación de un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó dando N-({4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida (0,35 g, 0,543 mmol, 53 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ES) m/e 517, 519 [M+H]⁺.

Ejemplo 68:

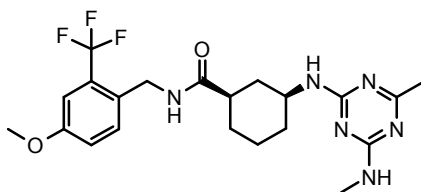
cis-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-({4-(4-morfolinil)-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexano carboxamida



Una mezcla de N-({4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida (60 mg, 0,116 mmol), morfolina (20,21 mg, 0,232 mmol), Pd₂(dba)₃ (5,31 mg, 5,80 μmol), BINAP (5,42 mg, 8,70 μmol) y carbonato de cesio (76 mg, 0,232 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se irradió con un reactor de microondas durante 20 min a 170 °C. La mezcla de reacción bruta se pasó a través de una columna de intercambio iónico SCX de 2 gramos. La columna se lavó abundantemente con MeOH y después se lavó abundantemente con NH₃ 2 N en MeOH. La solución de NH₃ se recogió y el disolvente se evacuó dando un residuo que se purificó por HPLC preparativa, dando como resultado 3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-({4-(4-morfolinil)-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)ciclohexanocarboxamida (15 mg, 0,022 mmol, 19 %). EM (ES) m/e 524 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

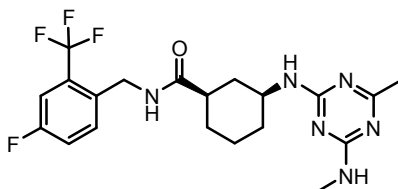
(*cis*)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-({4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil}metil)ciclohexano carboxamida



A una solución de ácido 3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxílico (0,100 g, 0,377 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se añadió ([4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil)amina (0,132 g, 0,415 mmol), seguido de diisopropiletilamina (0,197 ml, 1,131 mmol) y hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (reactivo de BOP, 0,183 g, 0,415 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se purificó por HPLC preparativa proporcionando (cis)-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-N-[[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]metil]ciclohexanocarboxamida (31 mg, 0,06 mmol, 16 %). EM (ES+): m/e 453 [M+H]⁺

Ejemplo 73

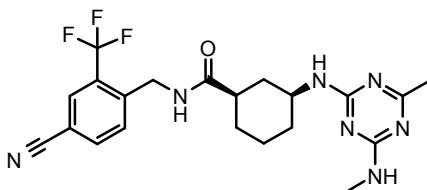
(cis)-N-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexano carboxamida



A una solución de ácido 3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxílico (0,100 g, 0,264 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (4 ml) se añadió ([4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil)amina (0,051 g, 0,264 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,101 ml, 0,580 mmol) y hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (reactivo de BOP, 0,128 g, 0,290 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se purificó por HPLC preparativa proporcionando (cis)-N-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida (82 mg, 0,148 mmol, 56 %). EM (ES) m/e 441 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,6 (s a, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,5 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,3 (m, 1 H), 2,2 (s, 3H), 2,2 - 2,1 (m, 1H), 1,7 - 1,6 (m a, 1H), 1,5 (s, 3H), 1,3 - 1,1 (m a, 4H), 0,8 - 0,5 (m a, 4H)

Ejemplo 74

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



A una solución de ácido 3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxílico (0,100 g, 0,264 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (4 ml) se añadió 4-(aminometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (0,053 g, 0,264 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,101 ml, 0,580 mmol) y hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (reactivo de BOP, 0,128 g, 0,290 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se purificó por HPLC preparativa proporcionando (cis)-N-[[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida (83 mg, 0,148 mmol, 56 %). EM (ES) m/e 448 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,8 (s a, 1H), 7,3 (s a, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 3,8 (s a, 2H), 3,3 (m a, 1 H), 2,2 (m a, 4H), 1,8 - 1,5 (m a, 4H), 1,3 - 1,1 (m a, 4H), 0,8 - 0,5 (m a, 4H)

Como se ha usado anteriormente, la frase "usando el procedimiento general descrito anteriormente" indica que el procedimiento usado emplea condiciones de reacción similares, pero no necesariamente iguales, a las indicadas.

Actividad biológica

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son inhibidores de sEH. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son útiles en el tratamiento de hipertensión y otras afecciones que implican actividad de sEH. Como se ha indicado anteriormente, la mEH proporciona una importante ruta de desintoxicación en mamíferos. Por lo tanto, los compuestos que presentan selectividad farmacológica por sEH con respecto a mEH son deseables en los procedimientos de tratamiento descritos más adelante. Por consiguiente, en una realización la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en la que el compuesto presenta una relación de selectividad igual o mayor que 10:1 para sEH con respecto a mEH. En otra realización la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en la que el compuesto presenta una relación de selectividad igual o mayor que 100:1 para sEH con respecto a mEH. En otra realización la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en la que el compuesto presenta una relación de selectividad igual o mayor que 1000:1 para sEH con respecto a mEH.

La actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I puede determinarse usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como un inhibidor de sEH y / o mEH, así como tejidos y / o modelos *in vivo* adecuados.

15 Ensayo de fluorescencia *in vitro*

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

El ensayo se usa en un formato de ensayo interrumpido añadiendo secuencialmente enzima (5 μ l; sEH 200 pM en Hepes 25 mM a pH 7,0, CHAPS al 0,01 % (p/v), Caseína al 0,005 % (p/v); 10 minutos de preincubación en condiciones ambientales después de la adición) y después sustrato PHOME (5 μ l; sustrato PHOME 10 μ M en Hepes 25 mM a pH 7,0, CHAPS al 0,01 % (p/v), Caseína al 0,005 % (p/v)) en una placa de ensayo de 384 pocillos (Greiner 784076) marcada previamente con 25-100 nL de compuesto a la concentración deseada. La reacción se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se interrumpe mediante la adición de solución de terminación (5 μ l; ZnSO₄ 10 mM en Hepes 25 mM a pH 7,0, CHAPS al 0,01 % (p/v), Caseína al 0,005 % (p/v)). Las placas de microtitulación se centrifugan después de cada adición durante 30 segundos a 500 rpm. La fluorescencia se mide en una plataforma de lector de placas EnVision (Perkin Elmer) usando un filtro de excitación de 360 nm, un filtro de emisión de 465 nm y un filtro dicróico de 400 nm.

Los compuestos se preparan en primer lugar en DMSO puro a una concentración de 10 mM, y después se diluyen cuando es necesario para conseguir la concentración de ensayo deseada. Para las curvas de inhibición, los compuestos se diluyen usando una dilución seriada de tres veces y se ensayan a 11 concentraciones (por ejemplo 50 μ M-0,8 nM o 25 μ M-0,42 nM o de 2,5 μ M a 42 pM). Las curvas se analizan usando un ajuste ActivityBase y XL, y los resultados se expresan como valores de pCl₅₀.

Ensayo de inhibidor de sEH basado en células

La inhibición de sEH basada en células se mide usando el kit ELISA de inmunoensayo de 14,15-DHET disponible en Detroit R&D (Nº de Cat. DH1), de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- Se transducen células HEK293 (BioCat ID 80556) por virus BacMam con sEH para aumentar la expresión de sEH (pueden ser adecuadas otras líneas celulares) como se indica a continuación: Un día antes del experimento, se ponen 1,5 millones de células HEK293 (BioCat ID 80556) en 3 ml de DMEM/F12 (con L-Glutamina, con HEPES 15 mM, pH 7,30, de Media Prep Lab), con suero bovino fetal al 10 % (de SAFC Biosciences, Nº de Cat. 12176-1000M), sin antibiótico, en un matraz de 25 cm² (de Corning Incorporated, Nº de Cat. 430639) y se añaden 30 μ l de virus BacMam con sEH. Las células se mezclan cuidadosamente y después se incuban a 37 °C, con 5 % de CO₂, durante 24 horas.

- Las células se tripsinizan para liberarlas del matraz de crecimiento, se lavan una vez con PBS, y después se resuspenden en 5 ml de DMEM/F12 sin rojo de fenol (de Media Prep lab). La densidad celular debe ser aproximadamente 3×10^5 células/ml (= 300 células/ μ l), contadas usando el Cedex AS²⁰ (de Innovatis).

- Las células se diluyen después en DMEM/F12 a 5,1 células/ μ l, y 98 μ l/pocillo (= 500 células/pocillo) de esta suspensión celular se transfieren a una placa de ensayo (96 pocillos, poliestireno transparente, fondo plano, de Whatman, Nº de Cat. 7701-1350).

- Después se añaden 2 μ l del compuesto de ensayo diluido a las células en la placa de ensayo. La placa de reacción se agita cuidadosamente y se incuba a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se

añaden 10 µl de solución de sustrato (la solución de sustrato se prepara diluyendo 1,24 ml de 14,15-EET de Cayman Chemical, N° de Cat. 50651 con 8,24 µl de DMEM/F12). La placa de ensayo después se incuba durante una hora a temperatura ambiente.

- Después de la hora de reacción, la mezcla de reacción se diluye 3 veces con tampón de dilución de muestra que se proporciona (por ejemplo, se añaden 220 µl a los 110 µl de mezcla de reacción), se mezcla bien y se centrifuga durante 5 min a 500 rpm.
- Después se transfieren 100 µl de la mezcla de reacción diluida desde las placas de reacción a las placas ELISA, y el ELISA se realiza de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en el kit.
- Después se calculan los valores de CI50 y pCI50. Los valores de CI50 pueden calcularse directamente usando la concentración de 14, 15-DHET o usando el % de inhibición [% de inhibición = $100 \times (1 - (\text{DHET de muestra} - \text{DHET de 0 células}) / (\text{DHET de 500 células} - \text{DHET de 0 células}))$].
- Los compuestos se preparan en primer lugar en DMSO puro a una concentración de 0,5 mM, y después se diluyen cuando es necesario para conseguir la concentración de ensayo deseada. Para las curvas de inhibición, los compuestos se diluyen usando una dilución seriada de tres veces y se ensayan a 9 concentraciones (por ejemplo 10 µM-1,5 nM). Las curvas se analizan usando ActivityBase y XLfit, y los resultados se expresan como valores de pCI50.

Resultados de actividad biológica

Todos los compuestos ejemplificados anteriormente se ensayaron con respecto a su actividad como inhibidores de sEH. Cuando el ensayo de un compuesto particular se realiza dos o más veces, la siguiente conclusión con respecto a sus actividades se basa en la media de los experimentos individuales. Se descubrió que todos los compuestos ejemplificados tenían un valor de CI50 en el intervalo de 0,1 y 10,000 nM.

Procedimientos de uso

Procedimientos de uso

Los compuestos de la invención inhiben a la enzima sEH y pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones en las que la patología subyacente es (al menos en parte) atribuible a la implicación de la sEH o en afecciones en las que la inhibición de la sEH ofrece algún beneficio clínico incluso a pesar de que la patología subyacente no sea (incluso en parte) atribuible a la implicación de la sEH. Los ejemplos de dichas afecciones incluyen hipertensión, insuficiencia/lesiones de órganos (incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal e insuficiencia hepática), fibrosis cardíaca y renal, enfermedad vascular periférica (incluyendo enfermedad isquémica de extremidades, claudicación intermitente, disfunción endotelial, disfunción eréctil, enfermedad de Raynaud y vasculopatías diabéticas, por ejemplo retinopatía), trastornos aterotrombóticos (incluyendo arteriopatía coronaria, vasoespismo coronario, angina, ictus, isquemia de miocardio, infarto de miocardio e hiperlipidemia), trastornos metabólicos (incluyendo diabetes) y trastornos inflamatorios (incluyendo artritis, dolor inflamatorio, vejiga superactiva, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)). Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a procedimientos para tratar tales afecciones.

La hipertensión esencial está asociada comúnmente con el desarrollo de lesiones significativas en órganos diana tales como disfunción renal, endotelial, miocárdica y eréctil. Estas afecciones se producen de manera "secundaria" a una elevación de la presión sanguínea arterial sistémica. Las afecciones secundarias pueden prevenirse por tratamiento de la causa subyacente ("primaria"). Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a procedimientos para prevenir tales afecciones secundarias.

La insuficiencia cardíaca es un trastorno heterogéneo complejo caracterizado por una reducción del rendimiento cardíaco, que tiene como consecuencia la incapacidad del corazón de satisfacer las demandas de perfusión del cuerpo. El reclutamiento de citocinas proinflamatorias cardíacas y la hipertrofia cardíaca descompensada, fibrosis y apoptosis/necrosis son factores asociados con la progresión de la insuficiencia cardíaca. Los compuestos de la invención se dirigen a procedimientos para el tratamiento de dichas afecciones.

Además, la sEH está implicada indirectamente en la regulación de la función de las plaquetas por medio de su efecto sobre los EET. Se cree que los fármacos que inhiben la agregación plaquetaria reducen el riesgo de acontecimientos aterotrombóticos tales como el infarto de miocardio y el ictus, en pacientes con enfermedad aterosclerótica cardiovascular establecida. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a procedimientos para prevenir acontecimientos aterotrombóticos tales como el infarto de miocardio y el ictus en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio, ictus, ataques isquémicos transitorios, angina inestable o aterosclerosis.

Los procedimientos de tratamiento y los procedimientos de prevención descritos anteriormente comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención a un paciente que lo necesita.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento", refiriéndose a una afección, significa: (1) el alivio o la prevención de la afección que se está tratando o de una o más de las manifestaciones biológicas de la afección que se está tratando, (2) la interferencia con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a la afección que se está tratando o que es responsable de la misma o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección que se está tratando, o (3) el alivio de uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección que se está tratando.

Como se ha indicado anteriormente, el "tratamiento" de una afección incluye la prevención de la afección. Los expertos en la técnica apreciarán que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir esencialmente la probabilidad o gravedad de una afección o de una de sus manifestaciones biológicas, o para retardar el comienzo de dicha afección o de su manifestación biológica.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad segura y eficaz" con respecto a un compuesto de la invención u otro agente farmacéuticamente activo se refiere a una cantidad del compuesto suficiente para inducir significativamente una modificación positiva en la afección a tratar pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves (a una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del ámbito del juicio médico. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, dependiendo de la potencia, la eficacia y la semivida del compuesto); la vía de administración elegida; la afección que se está tratando; la gravedad de la afección que se está tratando; la edad, el tamaño, el peso y el estado físico del paciente que se está tratando; la historia médica del paciente que se está tratando; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia simultánea; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero, no obstante, puede determinarse por el experto en la materia.

Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un ser humano o a otro animal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo la administración sistémica y la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, la administración parenteral, la administración transdérmica, la administración rectal y la administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la entérica, transdérmica o por inhalación, y típicamente se realiza por inyección o perfusión. La administración parenteral incluye la inyección o perfusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración a los pulmones del paciente, ya sea inhalada a través de la boca o a través de las fosas nasales. La administración tópica incluye la aplicación en la piel así como la administración intraocular, ótica, intravaginal e intranasal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse de una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Se pueden administrar las dosis hasta que se obtiene el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que pueden determinarse por el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la cantidad administrada y la duración a la que tales regímenes se administran, para un compuesto de la invención, dependen de la afección a tratar, de la gravedad de la enfermedad a tratar, de la edad y condiciones físicas del paciente a tratar, de la historia médica del paciente a tratar, de la naturaleza de cualquier terapia simultánea, la vía particular de administración elegida, del efecto terapéutico deseado, y de factores similares dentro del conocimiento y pericia del experto en la materia. Además, los expertos en la técnica entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajustes en función de la respuesta individual del paciente al régimen de dosificación o con el transcurso del tiempo cuando el paciente individual necesite un cambio. La administración diaria típica está en el intervalo de 1 mg a 1000 mg.

Además, los compuestos de la invención pueden administrarse como profármacos. Como se usa el término en el presente documento, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, al administrarse a un paciente, finalmente libera el compuesto de la invención *in vivo*. La administración de un compuesto de la invención en forma de un profármaco puede permitir al experto en la materia una o varias de las siguientes cosas: (a) modificar el comienzo de la acción del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos empleados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden química o enzimáticamente *in vivo*. Tales modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos, y carbamatos, son bien conocidas por los expertos en la técnica.

Composiciones

Los compuestos de la invención normalmente, aunque no necesariamente, se formularán en una composición

farmacéutica antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel, de donde se puede extraer una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y después se administrarse al paciente, tal como ocurre con los polvos o jarabes y soluciones inyectables. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en una forma de dosificación unitaria, donde cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen de 1 mg a 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender, opcionalmente, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales. A la inversa, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente más de un excipiente farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada uno de los excipientes debe ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezcla con ellos, de manera que se eviten interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administre al paciente, e interacciones que darían lugar a composiciones farmacéuticas que no fuesen farmacéuticamente aceptables. Además, por supuesto, cada uno de los excipientes debe tener una pureza suficientemente alta que lo haga farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración a un paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las que se destinan a (1) administración por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y obleas; (2) administración parenteral tales como soluciones, suspensiones y polvos para reconstituir esterilizados; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración por vía rectal, tales como supositorios; (5) inhalación, tales como aerosoles y soluciones; y (6) administración tópica, tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular que se elija en cada caso. Además, se pueden elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, para una función particular que puedan desempeñar en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse en virtud de su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse en virtud de su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse en virtud de su capacidad para facilitar el soporte o transporte del compuesto o de los compuestos de la invención, una vez que se administran al paciente, desde un órgano o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse en virtud de su capacidad para mejorar el compromiso del paciente con el tratamiento.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, adecuados, incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, y agentes reguladores del pH. Los expertos en la técnica apreciarán que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente que está presente en la formulación y de los demás ingredientes que están presentes en la formulación.

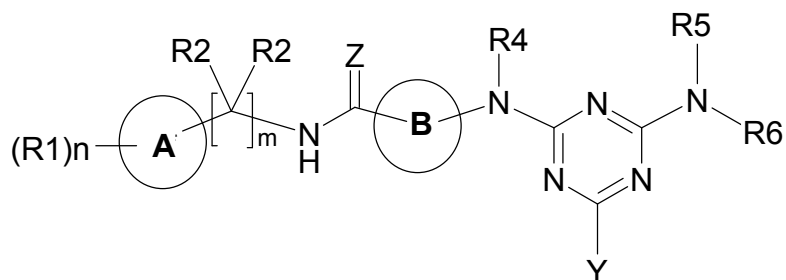
Los expertos en la técnica poseen unos conocimientos y una experiencia en la técnica que les permiten seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, en las cantidades apropiadas para el uso en la invención. Además, hay varias fuentes disponibles para los expertos en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles para elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Como ejemplos, se pueden citar Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y procedimientos que son conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los procedimientos utilizados comúnmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

- 5 En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación sólida de uso 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. Tales diluyentes y cargas incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y
- 10 almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, sal sódica de glicolato de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio,
- 15 estearato de calcio y talco.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula I:



Fórmula I

- 5 en la que:

A es fenilo, tiofenilo o piridilo;

R1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, OCF₃, CF₃, O-alquilo C₁-C₆, morfolino, CO₂H o N(CH₃)₂;

n es 1, 2 o 3;

- 10 R2 es H;

m es 1 o 2;

Z es O;

B es ciclohexilo;

R4 es H;

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

R5 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

R6 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 en el que:

A es fenilo;

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

n es 1 o 2;

Y es metilo;

- 25 R5 es hidrógeno; y

R6 es metilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre:

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

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

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

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

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

carboxamida;

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

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

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

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

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

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

10 *trans*-4-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-*N*-[[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil]ciclohexano carboxamida;

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

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

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

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

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

trans-N-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-[[4-(metilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexano carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

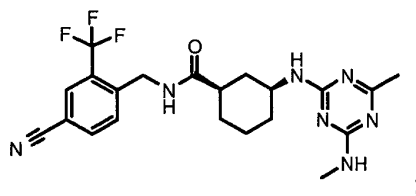
(*cis*)-*N*-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida; y

(*cis*)-*N*-[[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexano carboxamida.

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

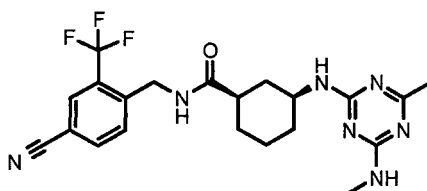
(*cis*)-*N*-[[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[[4-metil-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclohexanocarboxamida



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

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



6. El compuesto de la reivindicación 5 como un estereoisómero individual enantioméricamente puro.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7 que además comprende uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7 que es una forma de dosificación sólida y comprende un diluyente o carga.

10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como medicamento.

11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada entre hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedad vascular periférica, enfermedad arterial coronaria, isquemia de miocardio y angina, en un ser humano.

12. Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección seleccionada entre hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedad vascular periférica, enfermedad arterial coronaria, isquemia de miocardio y angina, en un ser humano.

13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de EPOC, en un ser humano.

14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de EPOC, en un ser humano.

15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de asma, en un ser humano.

16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de asma, en un ser humano.

17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en la prevención de infarto de miocardio o apoplejía, en un ser humano.

18. Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para prevenir infarto de miocardio o apoplejía, en un ser humano.